

Maciej Flader

**Przeciwciała przeciw receptorowi hormonu
tyreotropowego w surowicy krwi dzieci
z chorobą Gravesa-Basedowa**

Rozprawa doktorska



Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej
Instytut Pediatrii

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Niedziela

Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2021

*Składam serdeczne podziękowania
mojemu Promotorowi - Panu Prof. Markowi Niedzieli*

Rozprawę dedykuję mojej Rodzinie

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	7
1. Wstęp.....	9
2. Autoimmunizacyjna choroba tarczycy	9
2.1. Autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy	10
2.2. Poporodowe zapalenie tarczycy	11
3. Choroba Gravesa-Basedowa	11
3.1. Rys historyczny	11
3.2. Definicja	12
3.3. Epidemiologia	13
3.4. Etiopatogeneza	14
3.4.1. Czynniki genetyczne	15
3.4.2. Czynniki środowiskowe	16
3.4.3. Jod.....	16
3.4.4. Selen	17
3.4.5. Palenie tytoniu	17
3.4.6. Stres	18
3.4.7. Czynniki infekcyjne.....	18
3.4.8. Leki.....	19
4. Przeciwciała przeciwcceptorowe	20
5. Metody leczenia choroby Gravesa-Basedowa	21
5.1. Leczenie farmakologiczne	22
5.2. Leczenie chirurgiczne	23
5.3. Leczenie jodem promieniotwórczym.....	24
6. Założenia pracy	28
7. Cele pracy.....	28
8. Pacjenci i metody badawcze zastosowane w pracy	29
8.1. Pacjenci	29
8.2. Analizowane parametry	30
8.3. Wykonane badania	31
8.4. Skala dojrzwania według Tannera	32
8.5. Wole	32
8.6. Badania obrazowe	32
8.7. Badania laboratoryjne	38
8.8. Oznaczenia hormonalne	38
8.8.1. Metoda oznaczania TRAb w surowicy	38
8.8.2. Metoda oznaczania anty-TPO i anty-TG w surowicy	39
8.9. Metodologia	40
9. Wyniki.....	43
9.1. Grupa badana	43
9.2. Choroby współistniejące	44
9.3. Średnie wartości przeciwciał TRAb podczas leczenia zachowawczego - do czasu leczenia radykalnego	45

9.4. Charakterystyka grup pacjentów wyszczególnionych z grupy badanej	47
9.4.1. Grupa dzieci leczonych zachowawczo – tyreostatykiem.....	47
9.4.2. Grupa dzieci leczonych radiojodem.....	51
9.4.3. Grupa dzieci leczonych chirurgicznie	53
9.5. Analiza statystyczna	62
9.6. Analiza różnic w rozkładach wartości przeciwciał TRAb w poszczególnych punktach czasowych dla wyszczególnionych grup pacjentów przed podjęciem decyzji o leczeniu radykalnym	64
9.6.1. Punkt 0 - wartość przeciwciał TRAb w chwili rozpoznania choroby.....	64
9.6.2. Wartość przeciwciał TRAb po 1 roku leczenia zachowawczego	66
9.6.3. Wartość przeciwciał TRAb po 2 latach leczenia zachowawczego	68
9.6.4. Wartość przeciwciał TRAb po 3 latach leczenia zachowawczego	70
9.6.5. Wartość przeciwciał TRAb po 4 latach leczenia zachowawczego	72
9.6.6. Wartość przeciwciał TRAb po 5 latach leczenia zachowawczego	74
9.6.7. Wartość przeciwciał TRAb po 6 i 7 latach leczenia zachowawczego	76
9.7. Analiza zmienności stężenia przeciwciał TRAb w czasie pierwszych 5 lat obserwacji/leczenia w poszczególnych grupach pacjentów przed leczeniem radykalnym	78
9.7.1. Grupa dzieci leczonych tyreostatykiem	78
9.7.2. Grupa dzieci leczonych chirurgicznie	80
9.7.3. Grupa dzieci leczonych radiojodem.....	82
9.8. Analiza różnic w rozkładach wartości przeciwciał TRAb w poszczególnych punktach czasowych dla grupy dzieci leczonych chirurgicznie i radiojodem po decyzji o leczeniu radykalnym	84
9.8.1. Statystyka opisowa.....	84
9.8.2. Przebieg zmienności przeciwciał TRAb w poszczególnych grupach po leczeniu radykalnym	88
9.8.2.1. Grupa dzieci leczonych chirurgicznie	88
9.8.2.2. Grupa dzieci leczonych radiojodem.....	90
9.9. Porównanie wartości stężeń wolnych hormonów tarczycy w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w analizowanych grupach pacjentów	92
9.9.1. Analiza parametru FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.....	93
9.9.2. Analiza parametru FT4 w chwili rozpoznania Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów	95
9.10. Analiza krzywych ROC	97
9.10.1. Grupa 1 - FT3, tyreostatyk vs. leczenie chirurgiczne	98
9.10.2. Grupa 2 - FT3, tyreostatyk vs. leczenie radykalne.....	99
9.10.3. Grupa 3 - FT4, tyreostatyk vs. leczenie chirurgiczne	100
9.10.4. Grupa 4 - FT4, tyreostatyk vs. leczenie radykalne.....	101
9.10.5. Grupa 5 - TRAb, tyreostatyk vs. leczenie chirurgiczne	102
9.10.6. Grupa 6 - TRAb, tyreostatyk vs. leczenie radykalne	103
10. Podsumowanie wyników	104
11. Dyskusja	110

12. Wnioski	124
13. Streszczenie	125
14. Summary	127
15. Piśminnictwo	129
16. Spis tabel i rycin.....	140

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW:

AIT	-	poamiodaronowa nadczynność tarczycy (ang. <i>Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis</i>)
AITD	-	autoimmunizacyjna choroba tarczycy (ang. <i>Autoimmune Thyroid Disease</i>)
AMP	-	adenozynomonofosforan (ang. <i>Adenosine Monophosphate</i>)
ASDII	-	ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ang. <i>Atrial Septal Defect of the Second Type</i>)
ATDs	-	leki przeciwtarczycowe (ang. <i>Antithyroid Drugs</i>)
anty-TG	-	przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (ang. <i>Anti-Thyroglobulin Antibodies</i>)
anty-TPO	-	przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej (ang. <i>Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies</i>)
cAMP	-	cykliczny adenozynomonofosforan (ang. <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>)
CD	-	antygeny różnicowania (ang. <i>Cluster of Differentiation</i>)
CMIA	-	test immunochemiczny z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (ang. <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>)
DNA	-	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBV	-	wirus Epsteina-Barr (ang. <i>Epstein-Barr virus</i>)
FT3	-	wolna trijodotyronina (ang. <i>Free Triiodothyronine</i>)
FT4	-	wolna tyroksyna (ang. <i>Free Thyroxine</i>)
GD	-	choroba Gravesa-Basedowa (ang. <i>Graves' Disease</i>)
GM-CSF	-	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, (<i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>)
HFV	-	wirus pienisty człowieka (ang. <i>Human Foamy Virus</i>)
HIV	-	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	-	ludzki antygen leukocytny (ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HSV	-	wirus opryszczki zwykłej (ang. <i>Herpes Simplex Virus</i>)
HT	-	choroba Hashimoto (ang. <i>Hashimoto's Thyroiditis</i>)
HTLV-1	-	wirus ludzkiej białaczki z komórek T (ang. <i>Human T-Cell Leukemia/Lymphoma Virus</i>)
IFN- α	-	interferon alfa (ang. <i>Interferon alfa</i>)
IFN- γ	-	interferon gamma (ang. <i>Interferon gamma</i>)
IgG	-	immunoglobulina G (ang. <i>Immunoglobulin G</i>)
IL	-	interleukina (ang. <i>Interleukin</i>)
LATS	-	długo działający stymulator tarczycy (ang. <i>Long-Acting Thyroid Stimulator</i>)

NIFTP	-	nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy z jądrowymi cechami brodawkowymi (ang. <i>Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features</i>)
PD	-	technika ultrasonograficzna stosowana przy badaniu unaczynienia tzw. Doppler mocy (ang. <i>Power Doppler</i>)
PPT	-	poporodowe zapalenie tarczycy (ang. <i>Postpartum Thyroiditis</i>)
PTC	-	rak brodawkowaty tarczycy (ang. <i>Papillary Thyroid Carcinoma</i>)
PTH	-	parathormon (ang. <i>Parathyroid Hormone</i>)
PTU	-	propylotiouracyl (ang. <i>Propylthiouracil</i>)
RAI	-	jod radioaktywny (ang. <i>Radioactive Iodine or Radioiodine</i>)
RIA	-	metoda radioimmunologiczna (ang. <i>Radioimmunoassay</i>)
ROC	-	krzywa oceny jakości klasyfikatora (ang. <i>Receiver Operating Characteristic</i>)
SV40	-	małpi wirus wakuolujący 40 (ang. <i>Simian virus 40</i>)
TAO	-	oftalmopatia tarczycowa (ang. <i>Thyroid-Associated Ophthalmopathy</i>)
TBAb	-	przeciwciała blokujące receptor tyreotropiny (ang. <i>Thyrotropin Blocking Antibodies</i>)
TBII	-	przeciwciała blokujące wiązanie tyreotropiny z komórkami pęcherzykowymi (ang. <i>TSH-binding Inhibiting Immunoglobulins</i>)
TED	-	oftalmopatia tarczycowa (ang. <i>Thyroid Eye Disease</i>)
Th	-	limfocyt T pomocniczy (ang. <i>T-helper Lymphocyte</i>)
TNF- α	-	czynnik martwicy guza alfa (ang. <i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>)
TRAb	-	przeciwciała przeciwko receptorowi hormonu tyreotropowego (ang. <i>Thyrotropin Receptor Antibodies</i>)
TSAb	-	przeciwciała stymulujące receptor tyreotropiny (ang. <i>Thyrotropin Stimulating Antibodies</i>)
TSH	-	tyreotropina, (ang. <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>)
TSHR	-	receptor dla hormonu tyreotropowego (ang. <i>Thyroid Stimulating Hormone Receptor</i>)
TSI	-	immunoglobuliny stymulujące receptor dla TSH (ang. <i>Thyroid-Stimulating Immunoglobulin</i>)
USG	-	ultrasonografia (ang. <i>Ultrasonography</i>)
WHO	-	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

Występowanie chorób o podłożu autoimmunologicznym wśród populacji dziecięcej szacuje się na 5%. Spośród nich najczęściej występują autoimmunizacyjne choroby tarczycy [1], których dwie główne manifestacje kliniczne to przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy oraz choroba Gravesa-Basedowa (GD, ang. *Graves' disease*) [2]. Autoimmunizacyjna choroba tarczycy (AITD, ang. *autoimmune thyroid disease*) powstaje w wyniku nieprawidłowego działania układu immunologicznego co doprowadza do powstania przeciwciał skierowanych przeciwko własnym antygenom organizmu chorego. Niewyjaśniony pozostaje mechanizm, który zapoczątkowuje nieprawidłowe reakcje immunologiczne, jednakże dane epidemiologiczne sugerują kluczową rolę jaką odgrywa interakcja pomiędzy podatnością genetyczną a czynnikami środowiskowymi prowadząca do przełamania tolerancji immunologicznej i rozwoju choroby [1], [2].

2. Autoimmunizacyjna choroba tarczycy

Autoimmunizacyjna choroba tarczycy dotyczy 5% populacji ogólnej, co czyni ją najczęściej występującą chorobą autoimmunologiczną [2], [3]. Jeżeli za definicję choroby autoimmunizacyjnej tarczycy przyjęlibyśmy obecność przeciwciał przeciwotarczycowych to AITD byłaby jeszcze szerzej rozpowszechniona i dotyczyłaby 10-20% populacji kobiet [4]. Autoimmunologiczna choroba tarczycy obejmuje kilka powiązanych ze sobą stanów chorobowych w tym: chorobę Hashimoto (HT, ang. *Hashimoto's thyroiditis*, termin używany zamiennie z przewlekłym limfocytarnym zapaleniem tarczycy oraz autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy czy autoimmunologicznym/autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy), poporodowe zapalenie tarczycy/nieme zapalenie tarczycy, gdzie dominują mechanizmy immunologiczne zależne od limfocytów T oraz chorobę Gravesa-Basedowa charakteryzującą się przede wszystkim odpowiedzią humoralną i obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi hormonu tyreotropowego (TRAb, ang. *thyrotropin receptor antibodies*). Wykazano związek mutacji i polimorfizmów genów układu odpornościowego w szczególności HLA-DR3, FOXP3, CD25, CD40, CTLA-4, PTPN22 z przełamaniem mechanizmów tolerancji immunologicznej i rozwojem choroby [5]. Z uwagi na zbieżność mechanizmów patogenetycznych, opisywane przejścia choroby

Gravesa-Basedowa w chorobę Hashimoto i odwrotnie oraz częściowo pokrywające się spektrum objawów coraz częściej uznaje się je za odmiany autoimmunizacyjnej choroby tarczycy [6], [7].

2.1. Autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy

Autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy zwane również przewlekłym limfocytarnym zapaleniem tarczycy oraz chorobą Hashimoto jest najczęstszą chorobą autoimmunologiczną [3], [8], najczęstszą chorobą endokrynologiczną [9] oraz jest obok niedoboru jodu główną przyczyną niedoczynności tarczycy na świecie [10]. Choroba charakteryzuje się występowaniem nacieków z komórek zapalnych w tarczycy, produkcją przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG, *anti-thyroglobulin antibodies*) oraz przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO, *anti-thyroid peroxidase antibodies*) z następującym zanikiem oraz włóknieniem gruczołu. Chorobę Hashimoto opisał po raz pierwszy Hakaru Hashimoto (1881-1934), japoński chirurg, który w 1912 r. na łamach niemieckiego pisma *Archiv für Klinische Chirurgie*, opisał zmiany w tarczycy u czterech pacjentek, które zostały poddane tyreoidektomii z powodu objawów uciskowych wola. W swoim artykule liczącym 30 stron dokładnie scharakteryzował i zilustrował nacieki z komórek limfoidalnych z tworzeniem się grudek chłonnych. Hashimoto był pewien, że opisuje nowo odkrytą chorobę, którą nazwał struma lymphomatosa („wole limfatyczne”). Jako wyraz najwyższego uznania jego zdjęcie znajduje się w logo Japan Thyroid Association [11].

Do późnych lat 50-tych dwudziestego wieku chorobę tę uważano za rzadkość. Aktualnie zapadalność na chorobę Hashimoto szacuje się na 1 przypadek na 1000/rok [12]. Częstość występowania niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto zwiększa się wraz z wiekiem, ze szczytem przypadającym pomiędzy 4 a 6 dekadą życia. Występowanie choroby Hashimoto w dzieciństwie szacuje się 1–2% przy czym dziewczynki chorują 5 razy częściej niż chłopcy a szczyt zachorowań przypada na 10-11 r.ż. [13], [14] W około 50% przypadków wywiad rodzinny jest dodatni w kierunku autoimmunologicznej choroby tarczycy [14]. Choroba Hashimoto często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi jak cukrzyca typu 1, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, celiakia, łysienie plackowate oraz bielactwo [15].

2.2. Poporodowe zapalenie tarczycy

Poporodowe zapalenie tarczycy (PPT, *ang. postpartum thyroiditis*) to forma autoimmunologicznej choroby tarczycy, która ujawnia się w ciągu 12 miesięcy po porodzie. Zapadalność wynosi około 5% i dotyczy co najmniej 1 na 20 kobiet w okresie poporodowym. Histologicznie i patogenetycznie PPT jest podobne do niemego zapalenia tarczycy i charakteryzuje się występowaniem nacieków limfocytarnych w tarczycy i obecnością autoprzeciwciał głównie anty-TPO. Odnotowano zwiększoną zapadalność na PPT u kobiet z innymi chorobami autoimmunologicznymi zwłaszcza z cukrzycą typu 1, u których ryzyko PPT jest 3-4 krotnie większe. Do innych czynników ryzyka wystąpienia PPT należą: toczeń rumieniowaty, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, zespół Sjögrena, obecność wola, poród przedwczesny lub poronienie [16].

3. Choroba Gravesa-Basedowa

3.1. Rys historyczny

W Niemczech i francuskojęzycznych krajach choroba Gravesa-Basedowa znana jest jako choroba Basedowa na cześć Karla Adolfa von Basedowa (1799-1854), który w marcu 1840 r. jako pierwszy zdefiniował charakterystyczną triadę objawów – wole, wytrzeszcz i tachykardię – historycznie nazwaną triadą merseburską (nazwa pochodzi od niemieckiego miasta Merseburg, gdzie Basedow prowadził swoją praktykę lekarską).

W krajach anglojęzycznych chorobę Gravesa-Basedowa nazywa się chorobą Gravesa jako wyraz uznania dla Roberta Gravesa (1797-1853), irlandzkiego lekarza, który jako pierwszy w 1834r. podczas serii wykładów (opublikowanych w *London Medical and Surgical Journal*, 1835; VII: 516-517) opisał trzy pacjentki z tachykardią i wolem pośród, których jedna pacjentka miała wytrzeszcz tak opisany przez Gravesa: "The eyeballs were visibly enlarged, to such a degree the eyelids were unable to shut during sleep and when trying to close the eye. When the eyes were open the white of the eyes could be seen in the breadth of several lines around all of cornea." [17].



Robert James Graves (1797-1853) i Karl Adolph von Basedow (1799-1854)

3.2. Definicja

Choroba Gravesa-Basedowa jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, w której głównym autoantygenem jest receptor dla TSH (TSHR). Pobudzenie komórek pęcherzykowych przez przeciwciała anti-TSHR powoduje wzmożone wydzielanie hormonów tarczycy, stymuluje wzrost tarczycy i rozwój jej unaczynienia oraz prowadzi do wystąpienia objawów nadczynności tarczycy. Początkowo uważano ją za chorobę pochodzenia sercowego (według Parry'ego i Gravesa) lub nerwowego (według Charcota i Pierre Marie, którzy opisali tremor). Później, po odkryciu hormonu tyreotropowego w 1933 roku, Collip zasugerował, że jest to choroba pochodzenia przysadkowego. W późnych latach pięćdziesiątych XX wieku Adams i McKenzie odkryli w surowicy osób dotkniętych chorobą długo działającą substancję stymulującą wydzielanie hormonów tarczycy. W 1965 roku scharakteryzowano tę substancję, zwaną długo działającym stymulatorem tarczycy (LATS, ang. *long-acting thyroid stimulator*), jako przeciwciało przeciw składnikowi tarczycy. W 1978 roku ten składnik tarczycy został zidentyfikowany jako receptor dla TSH [18]. Tak więc krytyczne dla naszego obecnego zrozumienia tej choroby było odkrycie w połowie XX wieku jej autoimmunologicznego charakteru, które wynika ze złożonych interakcji między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi [19].

Nadczynność tarczycy jest zespołem objawów klinicznych spowodowanych nadmiarem hormonów tarczycy w stosunku do aktualnego zapotrzebowania organizmu. Tyreotoksykoza jest to każdy nadmiar hormonów tarczycy we krwi i na poziomie

tkankowym natomiast hipertyreoza jest to zwiększona synteza i uwalnianie hormonów tarczycy. Wszyscy pacjenci z hipertyreozą mają tyreotoksykozę lecz nie wszyscy chorzy z tyreotoksykozą mają nadczynność tarczycy [20]. Tyreotoksykoza w chorobie Gravesa-Basedowa nie wiąże się z uwolnieniem zawartości pęcherzyków w cytolitycznym procesie zapalnym, co dzieje się w fazie nadczynnej choroby Hashimoto (hashitoxicosis), lecz jest wynikiem nadmiernej produkcji i uwalniania tyroksyny i trijodotyroniny przez komórki pęcherzykowe tarczycy. Według szwedzkich badaczy choroba Gravesa-Basedowa odpowiada za zdecydowaną większość przypadków nadczynności tarczycy, dużo rzadszymi przyczynami są wole guzowate nadcynne oraz gruczolaki autonomiczne tarczycy [21]. Opisywane są również formy choroby Gravesa-Basedowa, jak izolowana orbitopatia Gravesa zwana również zespołem Means, gdzie nie występują objawy nadczynności tarczycy ani wole [22], czy zespół Marine-Lenharta, w którym choroba Gravesa-Basedowa współistnieje z pojedynczymi lub mnogimi guzkami autonomicznymi – dotyczy jedynie 2,4-4,1% osób z chorobą Gravesa-Basedowa [23].

3.3. Epidemiologia

Choroba Gravesa-Basedowa dotyczy 0,5 do 1% populacji ludzi dorosłych z wyraźną przewagą płci żeńskiej. Szacuje się, że choroba Gravesa-Basedowa dotyczy 0,5 do 2% kobiet zamieszkujących obszary bez niedoboru jodu, natomiast mężczyźni chorują 10-krotnie rzadziej niż kobiety [24]. Dostępne dane dotyczące zachorowalności na jawną nadczynność tarczycy u mężczyzn i kobiet z dużych badań populacyjnych są porównywalne i wynoszą 0,4 na 1000 kobiet i 0,1 na 1000 mężczyzn. Szczytowa częstość występowania choroby Gravesa-Basedowa w zależności od wieku wynosi od 20 do 49 lat. Jedyne dostępne dane dotyczące czarnej populacji z Johannesburga w RPA wskazują na 10-krotnie niższą roczną częstość występowania nadczynności tarczycy (0,09 na 1000 kobiet i 0,007 na 1000 mężczyzn) niż u białych [24].

U dzieci choroba Gravesa-Basedowa występuje znacznie rzadziej i szacuje się, że przypadki GD w populacji pediatrycznej stanowią <5% wszystkich pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa [21]. Choroba Gravesa-Basedowa pozostaje najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy u dzieci i młodzieży oraz odpowiada za 15% wszystkich chorób tarczycy do 18. roku życia [25]. Częstość występowania choroby Gravesa-Basedowa w populacji dziecięcej wzrasta wraz wiekiem osiągając szczyt

między 11 a 15 rokiem życia. Dziewczynki chorują 6-8-krotnie częściej niż chłopcy [13] natomiast do 4 roku życia nie ma różnic w zapadalności na chorobę Gravesa-Basedowa między dziewczynkami a chłopcami. Zapadalność na chorobę Gravesa-Basedowa wydaje się wzrastać i aktualnie szacuje się ją na 0,1/100.000/osób/rok u młodszych dzieci do 3/100.000/osób/rok wśród nastolatków [26]. Choroba Gravesa-Basedowa jest dużo częstsza u dzieci obciążonych chorobami genetycznymi, dotyczy to zwłaszcza dzieci z zespołem Downa, Turnera, DiGeorge'a czy autoimmunizacyjną cukrzycą typu 1 oraz u dzieci z wywiadem rodzinnym obciążonym występowaniem autoimmunizacyjnych chorób tarczycy [25].

3.4. Etiopatogeneza

Początek choroby Gravesa-Basedowa wiąże się z przełamaniem tolerancji immunologicznej w strukturach tarczycy. Czynniki prowadzące do tego stanu nie zostały jednoznacznie zidentyfikowane, ale wiemy, że kluczową rolę odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe. W chorobie Gravesa-Basedowa reakcja autoimmunologiczna indukuje wytwarzanie przez limfocyty B autoprzeciwciał przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie receptora dla TSH. Większość przeciwciał stanowią przeciwciała stymulujące receptor dla TSH (TSI, ang. *thyroid-stimulating immunoglobulin*) co prowadzi do aktywacji szlaku cykazy adenylowej/cyklicznego AMP, wzrostu produkcji i wydzielania hormonów tarczycy. Dochodzi do zahamowania wydzielania TSH przez przysadkę oraz znaczącej nadprodukcji hormonów tarczycy, która nie jest kontrolowana przez oś podwzgórze-przysadka-tarczyca. U części pacjentów dochodzi po powstaniu przeciwciał przeciwireceptorowych blokujących, które hamują wiązanie tyreotropiny z komórkami pęcherzykowymi tarczycy (TBII, ang. *TSH-binding inhibiting immunoglobulins*). Stosunek przeciwciał stymulujących do blokujących determinuje poziom funkcji tarczycy. W zdecydowanej większości przypadków przeważa działanie pobudzające prowadząc do objawów nadczynności tarczycy. Czasem jednak przeciwciała blokujące dominują (od początku choroby lub po okresie nadczynności tarczycy) wywołując objawy niedoczynności tarczycy [19], [27]. Trzeci rodzaj przeciwciał TRAb, to przeciwciała neutralne (bez sygnalizacji). Przeciwciała te nie stymulują TSHR i nie blokują działania TSH [28]. Oprócz przeciwciał receptora dla tyreotropiny, u 50-70% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa wykrywane są

przeciwciała skierowane przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) i tyreoperoksydazie (anty-TPO) [27].

3.4.1. Czynniki genetyczne

Rola czynników genetycznych w rozwoju choroby Gravesa-Basedowa wydaje się mieć kluczowe znaczenie. Rodzinne występowanie autoimmunizacyjnej choroby tarczycy już dawno zostało udowodnione przez badaczy. Badania wykazały bowiem, że u 33% rodzeństwa z chorobą Gravesa-Basedowa lub przewlekłym limfocytarnym zapaleniem tarczycy rozwinie się autoimmunizacyjna choroba tarczycy, a u 56% rodzeństwa z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy produkowane są autoprzeciwciała przeciw-tarczycowe [29]. W dużych kohortowych badaniach duńskich nad bliźniętami Brix i wsp. wykazali, że 79% odpowiedzialności za rozwój choroby Gravesa-Basedowa można przypisać czynnikom genetycznym. Poszczególne specyficzne czynniki środowiskowe, które nie są wspólne dla bliźniaków, mogą odpowiadać za pozostałe 21% [30]. Zidentyfikowano wiele polimorfizmów genów odpowiedzialnych za powstawanie autoimmunologicznej choroby tarczycy. Należą do nich geny kodujące tyreoglobulinę, receptor tyreotropiny (zwłaszcza polimorfizmy rs179247A/G i rs12101255T/C)[31], geny głównego układu zgodności tkankowej klasy II jak HLA-DRβ-Arg74, HLA-C*07, HLA-DR3, HLA-DQB1*03:01, HLA-DQA1*05, HLA-DQB1*02, niereceptorowe białko fosfatazy tyrozynowej typu 22 (PTPN22, ang. *protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*), antygen-4-cytotoksycznych limfocytów T (CTLA4, ang. *cytotoxic T cell antigen 4*), CD25 i CD40. Zidentyfikowano również geny ochronne takie jak HLA-DRB1*07, HLA-C03 i HLA-C*16. Geny te w interakcji z czynnikami środowiskowymi jak zawartość jodu w diecie, ekspozycja na dym tytoniowy, infekcje, stres emocjonalny i leki mogą wywołać chorobę Gravesa-Basedowa. Choroba Gravesa-Basedowa występuje znacznie częściej u kobiet, co sugeruje rolę estrogenów w jej patofizjologii. Estrogeny są ważnymi modulatorami układu odpornościowego, wpływają na ekspresję cytokin, prezentację antygenów i produkcję limfocytów B [32]. Spośród dwóch typów receptorów estrogenowych, polimorfizm genu *ESR2* (rs4986938), kodującego receptor estrogenowy beta jest związany z częstszym występowaniem choroby Gravesa-Basedowa. Ekspresję receptora estrogenu odnotowano na fibroblastach oczodołu co może mieć znaczenie dla orbitopatii tarczycowej [33]. Kuś i wsp. przeprowadzili badania w grupie 1267 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa (179 pacjentów pediatrycznych i 1088 niespokrewnionych

pacjentów dorosłych), analizowano łącznie 40 polimorfizmów genetycznych związanych z ryzykiem rozwoju autoimmunizacyjnej choroby tarczycy. W badaniu wykazano, że pacjenci pediatryczni i Ci u których choroba Gravesa-Basedowa wystąpiła w wieku dorosłym mają wiele wspólnych wariantów ryzyka genetycznego oraz że, polimorfizm genu *HCP5* (*rs3094228*) jest związany z wcześniejszym wiekiem wystąpienia choroby Gravesa-Basedowa [34]. Nie jest pewne, w jaki sposób te różne czynniki środowiskowe wpływają na ryzyko powstania choroby, ale interakcja między genami a środowiskiem została uznana za zasadniczy proces rozwoju autoimmunizacyjnej choroby tarczycy jaką jest choroba Gravesa-Basedowa [19], [27], [35], [36].

3.4.2. Czynniki środowiskowe

Patogeneza choroby Gravesa-Basedowa uwzględnia złożone interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Udział czynników środowiskowych w indukcji choroby GD szacuje się na 20-30%. Należą do nich: palenie tytoniu, stres, podaż jodu i selenu w diecie, witamina D, alkohol, leki, infekcje bakteryjne i wirusowe, uczulenia, ciąża, promieniowanie jonizujące czy mikroflora jelitowa, która w dużej mierze reguluje homeostazę i rozwój komórek odpornościowych. Wywołują one odwracalne lub nieodwracalne zmiany epigenetyczne takie jak: metylację DNA, modyfikację histonów, inaktywację chromosomu X itd. [37].

3.4.3. Jod

Prawidłowa podaż jodu jest niezbędna do syntezy hormonów tarczycy i warunkuje prawidłową czynność tarczycy. Prawie jedna trzecia światowej populacji żyje na obszarach, na których występuje niedobór jodu. Gdy dzienne spożycie jodu wynosi <50 ug, wola jest zwykle endemiczne, a na obszarach ze spożyciem jodu poniżej 25 ug, obserwuje się wrodzoną niedoczynność tarczycy. Częstość występowania wola w regionach silnego niedoboru jodu może sięgać nawet 80%. Populacje szczególnie zagrożone zamieszkują obszary górskie w Azji Południowo-Wschodniej, Ameryce Łacińskiej i Afryce Środkowej [24].

Zarówno nadmiar jak i niedobór jodu prowadzi do rozwoju chorób tarczycy. Częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy w Stanach Zjednoczonych wzrosła jednocześnie ze stopniowym wzrostem zawartości jodu w diecie.

W badaniach wykazano, że nadmiar jodu zwiększa infiltrację tarczycy przez limfocyty Th17 i hamuje rozwój limfocytów T regulatorowych, promuje nadekspresję TNF-alfa, indukując apoptozę i niszczenie miąższu. Wydaje się, że spożycie jodu nie wpływa bezpośrednio na ryzyko choroby Gravesa-Basedowa, ale zależność między spożyciem jodu a dysfunkcją jest taka, że zarówno niedobór jodu, jak i jego nadmierna podaż prowadzi do upośledzenia funkcji tarczycy [38]–[40].

Dzienne zapotrzebowanie na jod (ug/dobę)	
Dzieci w wieku <5 r.ż	90
Dzieci 6-12 lat	120
Dzieci >12 lat i dorośli	150
Kobiety w ciąży i kobiety karmiące	250

Tabela 1. Zalecana dzienna podaż jodu wg WHO [41]

3.4.4. Selen

Selenoproteiny biorą udział w procesach przeciwzapalnych. Selen wspomaga równowagę układu odpornościowego, aktywuje receptory limfocytów T i indukuje różnicowanie limfocytów T CD4⁺ do regulatorowych komórek CD25⁺ FoxP3⁺ i limfocytów Treg. Niedobór selenu indukuje odpowiedź immunologiczną typu Th1 z podwyższeniem cytokin prozapalnych jak: IL-2, TNF-alfa, IFN- γ . Uzupełnianie selenu zmniejsza poziomy przeciwciał przeciw-tarczycowych i poprawia przebieg orbitopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa [42], [43].

3.4.5. Palenie tytoniu

Palenie jest od dawna czynnikiem ryzyka orbitopatii tarczycowej. Wpływ palenia tytoniu na ryzyko rozwoju choroby Gravesa-Basedowa jest szczególnie widoczny u kobiet. Palenie tytoniu powoduje uwalnianie prozapalnych cytokin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 i GM-CSF) biorących udział w autoimmunizacji. Wśród pacjentów z chorobą

Gravesa-Basedowa i współistnieniem orbitopatii tarczycowej przeważają palacze tytoniu. Ryzyko znika w ciągu kilku lat od zaprzestania palenia [44]–[46].

3.4.6. Stres

Dowody na to, że stres może wywoływać nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa u osób podatnych genetycznie są znaczące. Stres moduluje odpowiedź immunologiczną, hamując odpowiedź komórkową i aktywując odpowiedź humoralną poprzez stymulację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Przewlekły stres indukuje wydzielanie nadmiaru kortyzolu, który wpływa supresyjnie na układ immunologiczny [47]. Rola stresu w patofizjologii choroby Gravesa-Basedowa została zaproponowana już podczas I Wojny Światowej [48]. Podobne badania były wykonane w Serbii gdzie liczba zachorowań na chorobę Gravesa-Basedowa znacząco wzrosła między 1992 a 1995r. podczas wojny w Bośni i Hercegowinie [49]. Pacjenci z chorobą Gravesa-Basedowa podają więcej negatywnych i stresujących zdarzeń życiowych w czasie poprzedzającym wystąpienie choroby w porównaniu do osób zdrowych [50], [51].

3.4.7. Czynniki infekcyjne

Zarówno zakażenia bakteryjne jak i wirusowe w tym *Yersinia enterocolitica*, wirusy *Coxsackie*, *Retrowirusy*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi* i wirus zapalenia wątroby typu C wykazują związek z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy, jednak ich rola jako czynników indukujących proces immunologiczny pozostaje niejasna [52]. Badacze udokumentowali bezpośrednie dowody obecności retrowirusów i wirusa świnki w podostrym zapaleniu tarczycy, retrowirusów (HTLV-1, HFV, HIV i SV40) w chorobie Gravesa-Basedowa oraz enterowirusów, wirusa różyczki, wirusa opryszczki pospolitej (HSV), wirusa Epstein-Barr (EBV), wirusa świnki i parwowirusa w chorobie Hashimoto. Niektóre bakterie, takie jak *Yersinia*, wykazują immunogenność krzyżową z epitopami receptora TSH. Jest to hipoteza mimikry molekularnej, która wykorzystuje podobieństwa struktury między białkami wirusowymi lub bakteryjnymi i białkiem własnym gospodarza co może wywołać odpowiedź immunologiczną na własne antygeny, z przełamaniem tolerancji, w efekcie skutkując autoimmunizacją. Potrzebne są dalsze badania, aby wyjaśnić związek między infekcjami a chorobami tarczycy oraz ustalić czy

są one odpowiedzialne za choroby tarczycy, czy są po prostu niewinnymi obserwatorami [53].

3.4.8. Leki

Zaburzenia funkcji tarczycy dotyczą 5 do 15% leczonych interferonem alfa (IFN- α) z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Głównie czynniki ryzyka to płeć żeńska oraz chorzy, u których stwierdzono przed leczeniem obecność przeciwciał anty-TPO. Podczas stosowania IFN- α może dochodzić do zaburzeń, które możemy podzielić na dwie grupy. Pierwsza grupa to zaburzenia o podłożu autoimmunologicznym jak pojawienie się przeciwciał przeciwciarczycowych bez objawów klinicznych choroby tarczycy (stwierdzane nawet u 40% leczonych), ujawnienia się choroby Hashimoto lub Gravesa-Basedowa. Drugą grupę stanowią choroby spowodowane bezpośrednim toksycznym działaniem IFN-a na tarczycę, tj. destrukcyjne zapalenie tarczycy oraz nieautoimmunologiczna niedoczynność tarczycy [54]. Interferon alfa zalicza się również do niegenetycznych czynników, które mogą wywoływać autoimmunizacyjne choroby tarczycy. Badania Faustino i wsp. wykazały że podczas infekcji wirusowych lokalna tarczycowa produkcja IFN- α może prowadzić do degradacji lizosomalnej tyreoglobuliny uwalniając białka zwiększające ryzyko autoimmunizacyjnych chorób tarczycy [55].

Amiodaron, pochodna benzofuranu bogata w jod (37% masy cząsteczkowej) o okresie półtrwania wynoszącym 100 dni, wywołuje zaburzenia funkcji tarczycy w 15-20% przypadków. Lek kumuluje się w komórkach ustroju w tkance tłuszczowej, sercu, mięśniach szkieletowych i komórkach tarczycy. Amiodaron wpływa na tarczycę zarówno przez zawarty w nim jod, jak i przez bezpośrednie działanie toksyczne. Pacjenci z wolem guzkowym są predysponowani do wystąpienia poamiodaronowej nadczynności tarczycy (poamiodaronowa nadczynność tarczycy, AIT, ang. *amiodarone-induced thyrotoxicosis*) typu I. Pacjenci obciążeni chorobami autoimmunizacyjnymi tarczycy najczęściej rozwijają poamiodaronową niedoczynność tarczycy (AIH, ang. *amiodarone-induced hypothyroidism*), natomiast AIT typu II (poamiodaronowa nadczynność tarczycy typu II) występuje najczęściej u osób bez wcześniejszych zaburzeń ze strony tarczycy. Występuje także typ mieszany AIT [56].

Terapia alemtuzumabem, przeciwciałem monoklonalnym przeciw glikoproteinie CD52 na powierzchni błony komórkowej limfocytów (*Lemtrada; Sanofi*

and Genzyme Corp.), który jest lekiem stosowany przy terapii stwardnienia rozsianego, może indukować chorobę Gravesa-Basedowa [57].

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CTLA-4, receptorowi programowanej śmierci komórki (PD-1) i jej ligandowi (PD-L1) stają się podstawą leczenia w przypadkach zaawansowanych nowotworów złośliwych. Filette i wsp. przeprowadzili metaanalizę 101 badań obejmujących dane 19 992 pacjentów gdzie stwierdzili wysoką częstość występowania endokrynnych działań niepożądanych dotyczących zwłaszcza tarczycy i przysadki [58]. Badanie to obejmowało m.in. ipilimumab który, jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CTLA-4 stosowanym w leczeniu zaawansowanych stadiów czerniaka (*Yervoy, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG*). Lek specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4 co powoduje aktywację limfocytów T. Azmat i wsp. opisali przypadek wystąpienia choroby Gravesa-Basedowa u pacjenta leczonego ipilimumabem [59].

4. Przeciwciała przeciwireceptorowe

Aktywujące autoprzeciwciała przeciwko receptorowi tyreotropiny TRAb są zarówno specyficzne, jak i kluczowe dla rozwoju choroby Gravesa-Basedowa. TRAb wytwarzane są głównie przez tarczycowe limfocyty B i należą do podklasy IgG1 [19], [60]. TRAb podobnie jak TSH, wiążą się głównie z dużą N-kończową ektodomeną receptora dla TSH, aktywują szlak transdukcji sygnału cyklicznej adenozyliny 3',5'-monofosforanowej (cAMP), co prowadzi do niekontrolowanej produkcji hormonów tarczycy i proliferacji tyreocytów [61]. Pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi tarczycy mogą mieć w surowicy zarówno stymulujące, blokujące jak i neutralne przeciwciała [28]. Równowaga między przeciwciałami stymulującymi i blokującymi determinuje poziom funkcji tarczycy. Oprócz przeciwciał TRAb, u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bardzo często wykrywa się przeciwciała skierowane przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) i tyreoperoksydazie (anty-TPO), powstają one w wyniku zjawiska rozprzestrzeniania się antygenu i razem z przeciwciałami TRAb składają się na obraz zaburzeń immunologicznych w autoimmunizacyjnej chorobie tarczycy [19]. Przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH są kluczowe w diagnostyce różnicowej nadczynności tarczycy ponieważ >99% pacjentów w momencie rozpoznania GD ma dodatnie miano przeciwciał TRAb [62]. Pacjenci u których wyjściowe stężenie TRAb

wynosi >10 IU/l cechują się od 8,7 do 31,1 razy większym ryzykiem ciężkiego przebiegu orbitopatii w przebiegu GD oraz mają wysokie prawdopodobieństwo nawrotu choroby po wstępnym leczeniu lekami przeciwtarczycowymi [63], [64].

Testy immunologiczne do wykrywania przeciwciał w surowicy pacjenta, które są zdolne do wiązania się z ludzkim receptorem dla TSH (konkurujących z TSH o wiązanie z receptorem dla TSH tyreocytów) są określane jako testy TBII (TBII, ang. *thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin*). Testy TBII dostarczają dowodów, że badana surowica zawiera przeciwciała, które specyficznie wiążą się z receptorem dla TSH, ale nie dostarczają żadnych informacji o aktywności biologicznej tych przeciwciał. Testy TBII charakteryzują się czułością i swoistością na poziomie odpowiednio 97% i 99%. Aby rozróżnić czy mamy do czynienia z przeciwciałami stymulującymi (TSAb, ang. *thyroid stimulating antibodies*) czy blokującymi (TBAb, ang. *thyrotropin blocking antibodies*) należy zastosować testy biologiczne, inaczej testy komórkowe, oparte na pomiarze cAMP, które umożliwiają rozróżnienie aktywności stymulującej od blokującej przeciwciał anty-TSHR [65], [66].

5. Metody leczenia choroby Gravesa-Basedowa

Aktualne metody lecznicze stosowane w chorobie Gravesa-Basedowa to leki przeciwtarczycowe (ATDs, ang. *antithyroid drugs*) – tiamazol (metimazol) lub karbimazol, leczenie chirurgiczne i terapia jodem radioaktywnym (RAI, ang. *radioactive iodine*, I^{131}). Mimo, iż metody te znane są już od ponad 80 lat to leczenie choroby GD wzbudza nadal wiele kontrowersji i znacznie różni się w zależności od doświadczenia ośrodka leczącego. Leczenie choroby GD u dzieci rozpoczyna się zwykle za pomocą leków przeciwtarczycowych jednak z uwagi na stosunkowo niewielki odsetek trwałych remisji oraz długotrwałe utrzymywanie się dodatniego miana przeciwciał przeciwireceptorowych badacze sugerują, aby leczenie traktować jako formę przygotowania do leczenia radykalnego, czyli leczenia jodem radioaktywnym oraz leczenia chirurgicznego. Ostatnie badania wskazują, że remisję po 2 latach leczenia farmakologicznego udaje się osiągnąć u 30% dzieci i 40–60% u dorosłych. Młody wiek, duże wole, wysokie wyjściowe stężenie wolnej tyroksyny, wysokie miano przeciwciał przeciwtarczycowych czy czas potrzebny do osiągnięcia eutyreozy stanowią niekorzystne

prognostycznie czynniki, które związane są z wysokim ryzykiem nawrotu choroby [67]–[69].

5.1. Leczenie farmakologiczne

Stosowanie leków przeciwtarczycowych jest leczeniem, od którego rozpoczyna się terapię choroby Gravesa-Basedowa u dzieci. Zastosowanie leków przeciwtarczycowych może doprowadzić do całkowitej remisji choroby lub stanowić jedynie przygotowanie do leczenia definitywnego. Wiele kontrowersji budzi długość leczenia farmakologicznego w odniesieniu do skuteczności tejże terapii. Prospektywne badania u dorosłych wykazały, że gdy remisja nie zostanie osiągnięta w ciągu pierwszych 18 miesięcy leczenia, szanse na jej osiągnięcie w ciągu dalszego leczenia są niewielkie [70]. Najnowsze badania dowodzą, że w populacji pediatrycznej dłuższy czas leczenia wiąże się z większym odsetkiem remisji. Leger i wsp. wykazali że wskaźnik osiągniętych remisji u pacjentów leczonych farmakologicznie wzrastał z czasem trwania terapii i wynosił odpowiednio 20, 37, 45 i 49% po 4, 6, 8 i 10 latach obserwacji [67]. Retrospektywne badanie przeprowadzone w Japonii wykazało, że odsetek remisji u dzieci wyniósł 46,2% po medianie czasu leczenia farmakologicznego wynoszącej 3,8 roku [69]. Decyzja o kontynuacji leczenia zachowawczego lub radykalizacji (chirurgicznej lub radiojodem) uzależniona jest od: (a) wielkości gruczołu i jego lokalizacji, (b) obecności zmiany guzkowej, (c) miana p/ciał p/receptorowych czy (d) echogeniczności gruczołu oraz (e) współistnienia orbitopatii tarczycowej [71]. Duże wole, wiek dziecka poniżej 12 lat, wysokie wyjściowe stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych – przeciwireceptorowych (TRAb) oraz wysokie stężenie FT4 (>4 ng/dl; 50 pmol/l) w chwili rozpoznania są czynnikami ujemnie korelującymi z możliwością uzyskania remisji po 2 latach leczenia za pomocą ATDs [72], [73]. Aktualna wiedza przekonuje do stosowania tyreostatyków raczej jako etapu przygotowawczego do radykalnego sposobu leczenia (radiojodem lub operacyjnie) aniżeli skutecznego sposobu uzyskania trwałej remisji.

Tyreostatyki należą do grupy tionamidów a ich główny mechanizm działania polega na hamowaniu utleniania jodków do wolnego jodu, w wyniku czego upośledzony zostaje proces jodowania tyreoglobuliny [74]. Tiamazol to pochodna imidazolu o silnym działaniu tyreostatycznym (przeciwtarczycowym). Lek ten hamuje biosyntezę T4 przez blokowanie układu peroksydaz tarczycy, uniemożliwiając jodowanie i sprzęganie

tyrozyn. Tiamazol działa około 10 razy silniej niż propylotiouracyl i nie wpływa istotnie na wychwyt jodu przez tarczycę ani na konwersję obwodową tyroksyny do trijodotyroniny. Tiamazol w dawce średniej 0.5 mg/kg/dobę w 2–3 dawkach podzielonych jest sprawdzonym lekiem skutecznie i bezpiecznie hamującym syntezę hormonów tarczycy. Do działań niepożądanych tiamazolu zaliczamy wysypki skórne, bóle stawów, leukopenię oraz agranulocytozę, która jest najgroźniejszym i zagrażającym życiu powikłaniem [75]. Tiamazol można podawać w 1 dawce dziennej, jednak doświadczenia własne wskazują na przewagę stosowania dobowej dawki w 2–3 dawkach podzielonych, co minimalizuje ryzyko wystąpienia objawów ubocznych.

Z kolei propylotiouracyl (PTU, ang. *propylthiouracil*) jest pochodną tiouracylu o silnym działaniu tyreostatycznym. PTU hamuje biosyntezę hormonów tarczycy w mechanizmie podobnym do tiamazolu oraz upośledza obwodową konwersję tyroksyny do trijodotyroniny. Lek nie wpływa istotnie na wychwyt jodu przez tarczycę. Do działań niepożądanych PTU zaliczamy: wysypkę, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, podwyższone stężenia enzymów wątrobowych, leukopenię, trombocytopenię, objawy o podłożu neurotoksycznym (ból i zawroty głowy, zaburzenia widzenia i słuchu), uszkodzenia nerwów obwodowych (uczucie mrowienia). U dzieci zwykle stosuje się go w dawce 5 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych. Przed 2009 rokiem PTU był najczęściej stosowanym lekiem u dzieci z GD, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych. W wyniku pojawienia się coraz liczniejszych doniesień naukowych mówiących o zwiększonym ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby u osób stosujących PTU sytuacja uległa zmianie [76]. Z badań wynikało, że u 1 na 2000 dzieci (u dorosłych 1 na 10 tys.) dojdzie, w następstwie stosowania PTU, do ciężkiej niewydolności wątroby, wymagającej transplantacji. Natomiast u 1 na 200 dzieci (1 na 100 u dorosłych) dojdzie do odwracalnego PTU-zależnego uszkodzenia wątroby. Aktualnie uznaje się że należy zaprzestać stosowania PTU w leczeniu nadczynności tarczycy u dzieci poza wyjątkowymi sytuacjami jak przygotowanie do zabiegu tyreoidektomii u pacjenta uczulonego na tiamazol, czy brak zgody rodziców na leczenie radykalne u dzieci uczulonych na tiamazol [77].

5.2. Leczenie chirurgiczne

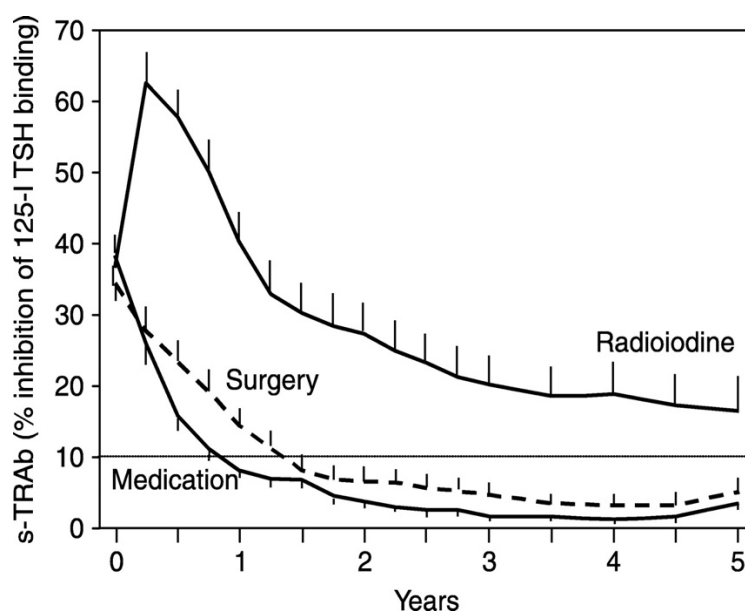
Trzecią opcją leczenia choroby Gravesa-Basedowa jest leczenie operacyjne. Leczenie chirurgiczne w chorobie Gravesa-Basedowa wskazane jest u pacjentów wymagających leczenia definitywnego, jeśli wola jest duże ($>80\text{g}$), występują objawy uciskowe wola, u dzieci poniżej 5 roku życia wymagających leczenia radykalnego, w przypadkach, gdy leczenie jodem promieniotwórczym jest przeciwwskazane, w przypadku podejrzenia współistnienia zmiany złośliwej w tarczycy oraz u pacjentów z zaawansowaną postacią orbitopatii tarczycowej [78]. Metodą z wyboru jest całkowita tyreoidektomia ponieważ subtotalna tyreoidektomia wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotów choroby (10 do 15% pacjentów) [79]. Powikłania pooperacyjne u dzieci są takie same jak u osób dorosłych i obejmują: niedoczynność przytarczyc, porażenie nerwów krtaniowych wstecznych, blizny i krwawienia. Ryzyko powikłań pooperacyjnych zależy przede wszystkim od doświadczenia chirurga. Jeżeli zabieg przeprowadza się w ośrodku, gdzie chirurg wykonuje $>25\text{-}30$ tyreoidektomii w ciągu roku (ang. high-volume surgeon) to ryzyko powikłań wynosi około 3% ale ryzyko to rośnie do 15% w przypadku przeprowadzania zabiegu przez niedoświadczony personel [80]. Powikłania pooperacyjne u dzieci są częstsze niż u dorosłych i ryzyko ich wystąpienia jest odwrotnie proporcjonalne do wieku operowanego dziecka [81]. W momencie zabiegu pacjent musi być w eutyreozy, a podanie płynu Lugola na 7-10 dni przed operacją optymalizuje warunki do zabiegu chirurgicznego poprzez zmniejszenie unaczynienia tarczycy. Należy również podkreślić, że tyreoidektomia daje możliwość uzyskania szybkiej eutyreozy z drugiej jednak strony jest to najdroższy sposób leczenia wymagający hospitalizacji. Coraz częściej tyreoidektomia jest proponowana pacjentom jako procedura ambulatoryjna. Compton i wsp. przeanalizowała 99 tyreoidektomii wykonanych u osób dorosłych z czego 66 były to zabiegi ambulatoryjne a 33 wiązały się z planową hospitalizacją. Pięcioro pacjentów spośród 66 pacjentów operowanych ambulatoryjnie wymagało przyjęcia do szpitala bezpośrednio po zabiegu z uwagi na powikłania pooperacyjne a 2 kolejne osoby wymagały hospitalizacji już po zwolnieniu do domu. Autorzy badania podsumowują, że ambulatoryjna całkowita tyreoidektomia może być bezpiecznie przeprowadzona w starannie wybranych przypadkach [82]. Do podobnych wniosków doszedł Marino, wskazując, że koszt zabiegu ambulatoryjnego znacząco różni się od operacji związanej z przyjęciem do szpitala - \$4642 vs. \$6101 [83].

5.3. Leczenie jodem promieniotwórczym

Radiojod jest jedną z metod terapii choroby Gravesa-Basedowa, którą stosuje się z powodzeniem już od ponad 80 lat. W Europie lekarze coraz częściej stosują w GD leczenie jodem promieniotwórczym zamiast operacji. Największe doświadczenia z terapii I^{131} płyną z Ameryki Północnej gdzie leczenie to jest oferowane pacjentom wcześniej, bo po zaledwie 1-2 latach leczenia lekami przeciwtarczycowymi [25]. Szacuje się, że leczenie jodem promieniotwórczym zastosowano u około 1 miliona osób z chorobą GD. Celem terapii jest całkowita destrukcja miększu tarczycy i w konsekwencji trwała niedoczynność tarczycy. Aby to osiągnąć należy dostarczyć od organizmu odpowiednią dawkę jodu promieniotwórczego, która różni się w zależności od wielkości oraz jodochwytności tarczycy. Dawka ablacyjna powinna wynosić $>150 \mu\text{Ci/g}$ tkanki tarczycy, natomiast przy większych gruczołach o masie 30-80g stosuje się dawki wyższe 200-300 $\mu\text{Ci/g}$. Druga metoda uwzględnia stałą dawkę radiojodu dla dzieci wynoszącą 15 mCi, jednak zastosowanie dawki indywidualnie dobranej pozwala zmniejszyć ilość podawanego I^{131} [84]. Jeżeli masa gruczołu przekracza 80g należy preferować leczenie chirurgiczne ponieważ zastosowanie RAI w tym przypadku jest często nieskuteczne [85]. Niedoczynność tarczycy rozwija się po 2-3 miesiącach od zastosowania RAI. Leczenie jodem promieniotwórczym należy powtórzyć w przypadku utrzymywania się objawów nadczynności tarczycy po 4-6 miesiącach od zastosowania I^{131} [86]. Po zastosowaniu RAI u dorosłych mogą pojawić się nudności i średnio nasilony ból w okolicy tarczycy, natomiast mniej niż 10% dzieci skarży się na tkliwość w rzucie tarczycy w ciągu pierwszego tygodnia po zastosowaniu RAI. Dolegliwości te mają najczęściej charakter samoograniczający się i mogą być leczone niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Przełom tarczycowy jest rzadkim powikłaniem, które może pojawić się pomiędzy 1 a 14 dniem po zastosowaniu radiojodu. Przeciwwskazaniem do leczenia radiojodem z jednoczesnym wyborem leczenia operacyjnego jest stwierdzenie gruczołu tarczowego o znacznych rozmiarach, obecność ciężkiej orbitopatii tarczycowej, brak jodochwytności, wiek <5 r.ż., współistnienie zmiany guzowatej w tarczycy podejrzanej nowotworowo, ciąża oraz karmienie piersią [87].

Leczenie radiojodem jest skutecznym sposobem leczenia choroby Gravesa-Basedowa, ale kierując pacjenta na taką formę leczenia radykalnego należy pamiętać o tym, że przeciwciała przeciwireceptorowe po leczeniu RAI przejściowo wzrastają i ich dodatnie miano może utrzymywać się w surowicy przez okres nawet wielu lat. Laurberg

i wsp. badając stężenie przeciwciał TRAb w surowicy pacjentów dorosłych (20-55 lat) leczonych z powodu choroby Gravesa-Basedowa, dowiódł, że po terapii jodem promieniotwórczym dochodzi do istotnego wzrostu stężenia przeciwciał TRAb, co więcej, dopiero po upływie około 12 miesięcy od leczenia RAI stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych osiąga stężenie sprzed podania radiojodu. Dodatkowo miano przeciwciał przeciwireceptorowych utrzymywało się w surowicy krwi pacjentów przez okres 5 lat i więcej [88].



Rycina. 1 Zmienność poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi TSH w surowicy po losowym przypisaniu pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa do grupy leczonej farmakologicznie, za pomocą jodu promieniotwórczego oraz po zabiegu chirurgicznym całkowitej tyreoidektomii [88].

Wiele kontrowersji budzi również ryzyko nasilenia się orbitopatii po terapii RAI. Problem ten dotyczy głównie osób dorosłych zwłaszcza palących papierosy oraz tych, u których zmiany oczne są znacznie nasilone. W wyniku zastosowania RAI dochodzi do destrukcji miększego tarczycy, uwolnienia antygenów tarczycowych i zwiększonej produkcji przeciwciał przeciwireceptorowych, przeciw tyreoglobulinie oraz przeciw tyreoperoksydazie co z kolei może pogorszyć lub zainicjować orbitopatię tarczycową. Terapia jodem promieniotwórczym może pogorszyć orbitopatię nie tylko przez zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych czy zmniejszenie ilości

limfocytów T supresorowych wrażliwych na promieniowanie jonizujące, ale również przez wywołanie niedoczynności tarczycy [89]. Dzieci rzadziej rozwijają ciężką postać orbitopatii. Należy mieć na uwadze również fakt, iż do nasilenia orbitopatii może również dojść podczas leczenia farmakologicznego jak i po operacji tarczycy.

Niezmiernie istotnym problemem jest stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych u kobiet ciężarnych i ich wpływ na płód. Choroba Gravesa-Basedowa dotyczy 0,2% kobiet w ciąży [90]. Nadczynność tarczycy u płodu i noworodka występuje u 1% do 5% kobiet z aktywną chorobą Gravesa-Basedowa lub leczonych w przeszłości z powodu GD oraz wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością płodów i noworodków [91]. W ciąży przeciwciała TRAb przenikają przez łożysko i jeżeli ich stężenie u matki przekracza co najmniej 3x górną granicę normy mogą powodować objawy nadczynności tarczycy u płodu i noworodka [88]. Lekarze opiekujący się ciężarnymi kobietami muszą mieć świadomość długiego utrzymywania się przeciwciał TRAb we krwi pacjentek w przeszłości leczonych RAI i ściśle monitorować stan matki i dziecka w kontekście pojawienia się objawów nadczynności tarczycy u płodu i noworodka.

Kwestią, która wymaga wciąż obserwacji i badań jest ryzyko wtórnych nowotworów u pacjentów, u których stosowano leczenie jodem promieniotwórczym. Szczególnie dotyczy to małych dzieci, u których całkowita ekspozycja organizmu na tę samą dawkę promieniowania jest większa niż u osób dorosłych. W badaniu Read i wsp. obejmującym 36 lat obserwacji 98 pacjentów w wieku poniżej 20 lat, których leczono RAI z powodu choroby Gravesa-Basedowa w latach 1953-1973, stwierdzono, że nie ma zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu. Próba badana jest jednak niewielka i trudno na tej podstawie wyciągać jednoznaczne wnioski [92].

6. Założenia pracy

Nadczynność tarczycy jest to stan chorobowy, w którym występuje nadmiar hormonów tarczycy (T3 i/lub T4). Zwykle stanowi temu towarzyszy wole, czyli powiększenie tarczycy. Wydzielane w nadmiernych ilościach hormony tarczycy odpowiedzialne są za wiele objawów klinicznych, takich jak wytrzeszcz, tachykardia, nerwowość, zaburzenia koncentracji, wzmożona potliwość czy bardzo szybkie męczenie się. Główną przyczyną nadczynności tarczycy u dzieci jest choroba Gravesa-Basedowa (GB). Istotą choroby Gravesa-Basedowa jest obecność przeciwciał stymulujących receptor TSH (TRAb - TSH receptor antibodies). Leczenie choroby GB u dzieci rozpoczyna się zwykle za pomocą leków przeciwtarczycowych jednak z uwagi na stosunkowo niewielki odsetek trwałych remisji oraz długotrwałe utrzymywanie się dodatniego miana przeciwciał przeciw receptorowych leczenie to można traktować jako formę przygotowania do leczenia radykalnego, czyli leczenia jodem radioaktywnym lub leczenia chirurgicznego.

7. Cele pracy

- 1) analiza stężenia przeciwciał TRAb w surowicy krwi dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa leczonych w Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej w Poznaniu w latach 2005-2018 oraz na tej podstawie próba ustalenia grup wysokiego ryzyka:
 - a. niepowodzenia leczenia zachowawczego,
 - b. wystąpienia orbitopatii tarczycowej,
 - c. wystąpienia objawów tyreotoksykozy płodu/novorodka matek z chorobą Gravesa-Basedowa leczonych w dzieciństwie/okresie młodzieżowym
- 2) określenie zależności pomiędzy stężeniem TRAb a ryzykiem nawrotu choroby
- 3) określenie wskazań co do częstości oznaczania przeciwciał TRAb u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa w zależności od zastosowanej metody leczenia.
- 4) próba stworzenia algorytmu postępowania dla pacjentów młodocianych z chorobą Gravesa-Basedowa w aspekcie prognozowania ryzyka wystąpienia płodowej/novorodkowej tyreotoksykozy.

8. Pacjenci i metody badawcze zastosowane w pracy

8.1. Pacjenci

Badaniami objęto dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa, hospitalizowane w Klinice Endokrynologii, Reumatologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego (do 2010 r.) oraz Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera (od 2010 r.) Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz dzieci objęte opieką Poradni Endokrynologicznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W pracy analizowano pacjentów leczonych w latach 2005-2018 r., ale do badania włączono również dzieci, u których rozpoznano chorobę Gravesa-Basedowa przed 2005 r. i kontynuowano opiekę w Poradni Endokrynologicznej lub Klinice Endokrynologii Dziecięcej w latach 2005-2018 r. U wszystkich dzieci przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe, badania laboratoryjne oraz USG tarczycy. Materiałem do badań jest dokumentacja medyczna pacjentów, dotycząca wywiadu, wyników badań klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych. W badaniu analizowano również pacjentów ze świeżo rozpoznaną nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa rozpoznaną poza Szpitalem Klinicznym im. Karola Jonschera, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu lub Poradnią Endokrynologiczną zgodnie z kryteriami włączenia do badania.

Zgodnie z kryteriami włączenia do grupy badanej wszyscy pacjenci musieli spełniać następujące warunki:

1. wiek w chwili zachorowania:
 - **poniżej 18 lat**
2. laboratoryjne wykładniki nadczynności tarczycy:
 - **stężenie TSH <normy**
 - **stężenie FT4 >normy i/lub stężenie FT3 >normy**
3. dodatkowo miano przeciwciał przeciwireceptorowych (TRAb) **>1,5 U/L**

Badaniem objęto łącznie 154 pacjentów, w tym 121 dziewczynek (78,6%) i 33 chłopców (21,4%) w wieku od 1 do 18 lat.

8.2. Analizowane parametry

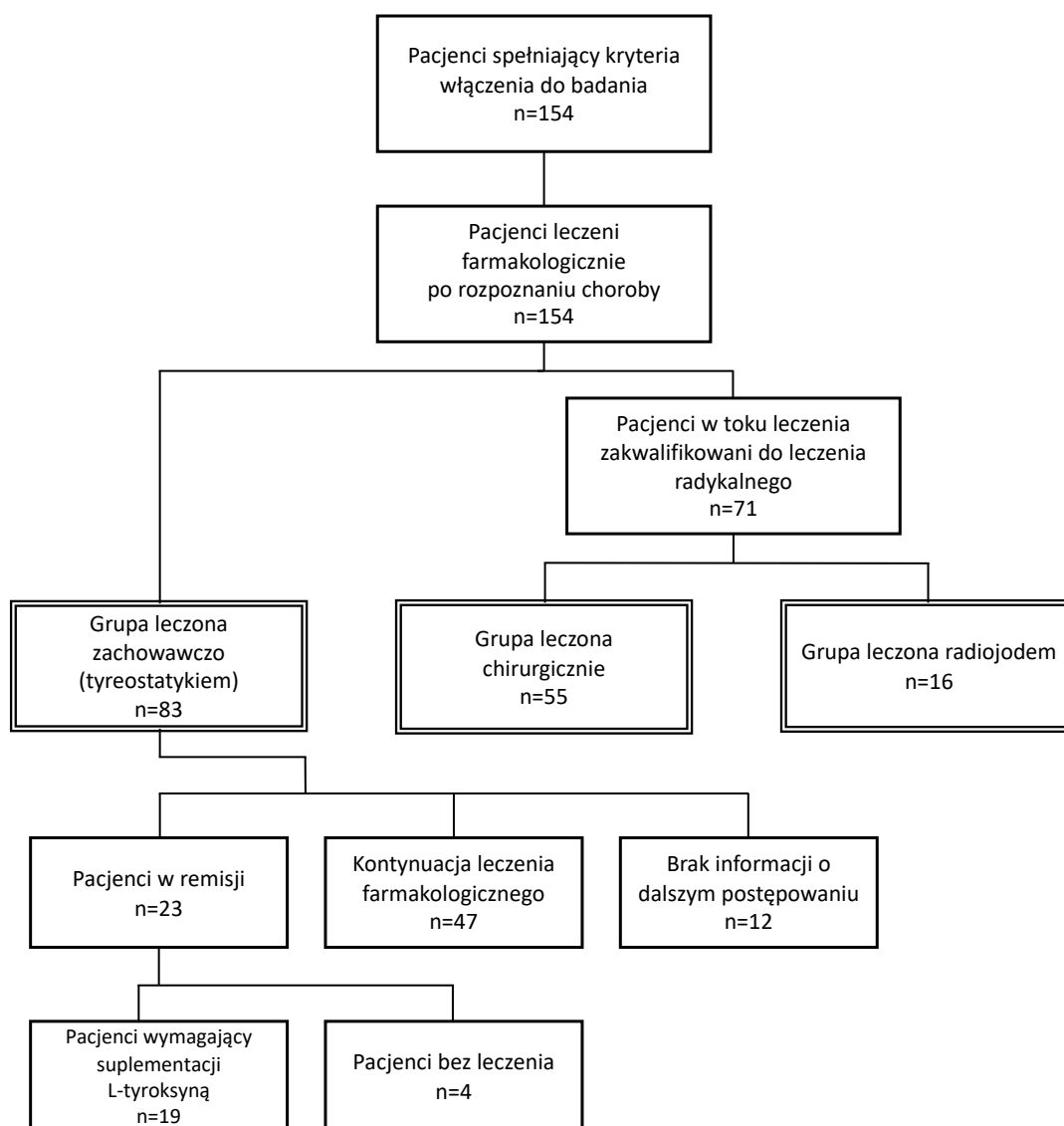
W dokumentacji medycznej pacjentów analizowano następujące parametry:

1. wiek w chwili zachorowania
2. płeć
3. stężenie TSH, FT3, FT4 w chwili zachorowania
4. **stężenie przeciwciał TRAb w chwili zachorowania i w toku leczenia zachowawczego oraz przed i po leczeniu radykalnym – radiojod, tyreoidektomia**
5. stężenie przeciwciał anty-TG i anty-TPO w chwili zachorowania
6. obecność wola
7. obecność wytrzeszczu
8. stan pokwitania
9. masę i wysokość ciała

U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania wykonywano wielokrotnie badanie ultrasonograficzne tarczycy.

Badaną grupę pacjentów podzielono na trzy podgrupy:

- grupa leczona **zachowawczo** (tyreostatykiem) – 83 pacjentów, 64 dziewczynki (77,1%) i 19 chłopców (22,9%)
- grupa leczona **chirurgicznie** – 55 pacjentów, 44 dziewczynki (80%) i 11 chłopców (20%)
- grupa leczona **radiojodem** – 16 pacjentów, 13 dziewczynek (81,25%) i 3 chłopców (18,75%)



Rycina 2. Badana grupa pacjentów – rozkład w zależności od sposobu leczenia.

8.3. Wykonane badania

Analizowane w badaniu parametry takie jak wiek w chwili zachorowania, płeć, stężenie TSH, FT3, FT4 w chwili zachorowania, stężenie przeciwciał TRAb w chwili zachorowania i w toku leczenia, stężenie przeciwciał anti-TG i anti-TPO w chwili zachorowania, obecność lub brak wola, obecność lub brak wytrzeszczu, stan dojrzewania, masę ciała, wysokość ciała pochodzą z dokumentacji medycznej dostępnej w Szpitalu Klinicznym im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

8.4. Skala dojrzewania wg Tannera

Ocenę postępu dojrzewania w Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej oraz w Poradni Endokrynologicznej dokonuje się przy pomocy pięciostopniowej skali Marshalla-Tannera, która obejmuje ocenę rozwoju piersi u dziewcząt (*thelarche*, *Th*), rozwoju owłosienia łonowego u obu płci (*pubarche*, *P*), rozwoju prącia i moszny u chłopców (*gonadarche*, *G*) oraz objętości jąder wykonanej orchidometrem Pradera. Skala ta obejmuje stopnie od 1 do 5 gdzie 1 to jest stan przedpokwitaniowy a 5 oznacza pełną dojrzałość płciową[93], [94].

8.5. Wole

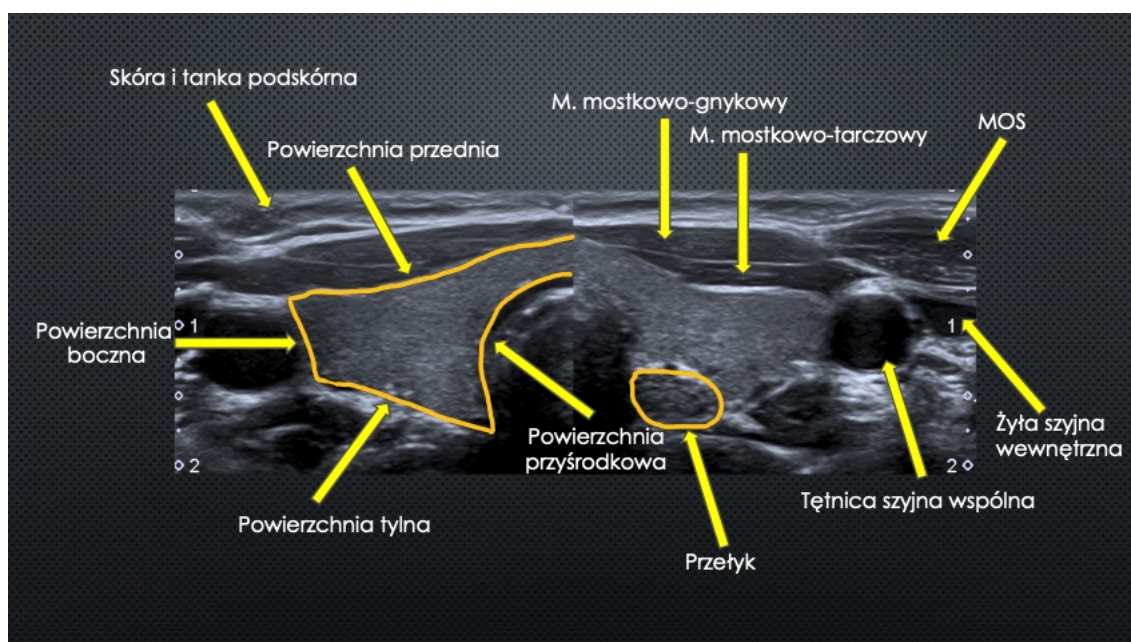
Wole oceniono zgodnie z klasyfikacją WHO[41] gdzie wielkość wola określa się w trójstopniowej skali:

- stopień 0 – brak wola
- stopień 1 – wole wyczuwalne, niewidoczne w zwykłym ułożeniu głowy lub wyczuwalne guzki tarczycy (nawet bez powiększenia gruczołu)
- stopień 2 – wole wyczuwalne i widoczne w zwykłym ułożeniu głowy.

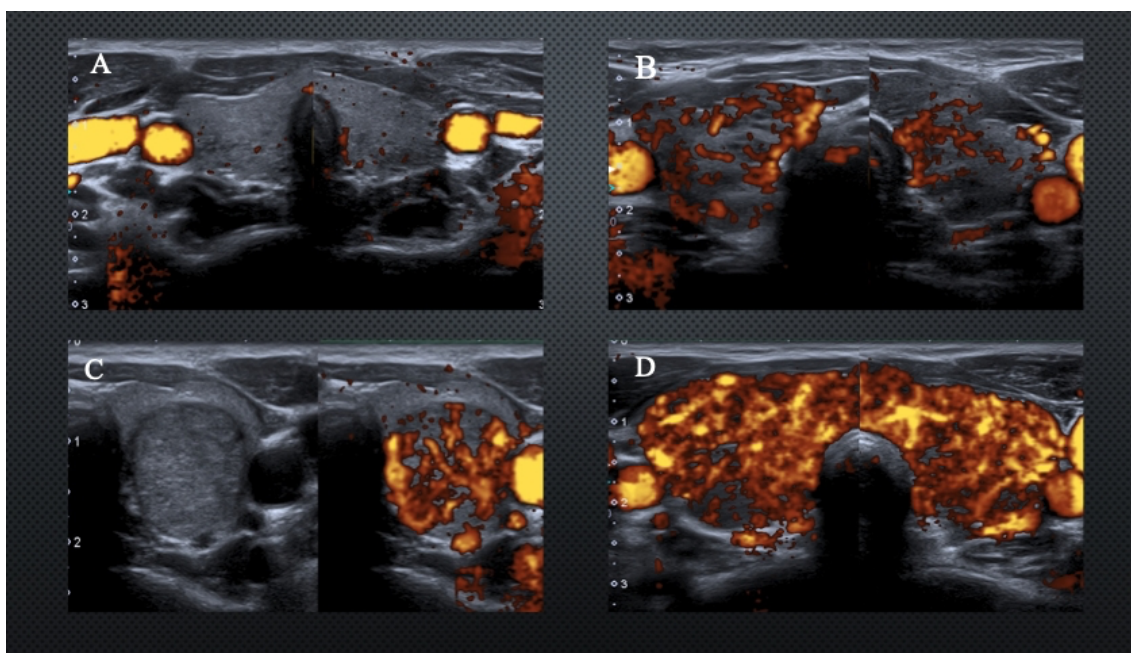
8.6. Badania obrazowe

Badania obrazowe tarczycy wykonano przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Aloka 500SS z głowicą 7,5 MHz (do XII 2009), Aloka Prosound SSD 3500SX z głowicą o zmiennej częstotliwości 7,5 – 14 MHz (od XII 2009) oraz Toshiba Aplio 400 od III 2016 r. głowicami o częstotliwości 14 i 18 MHz.

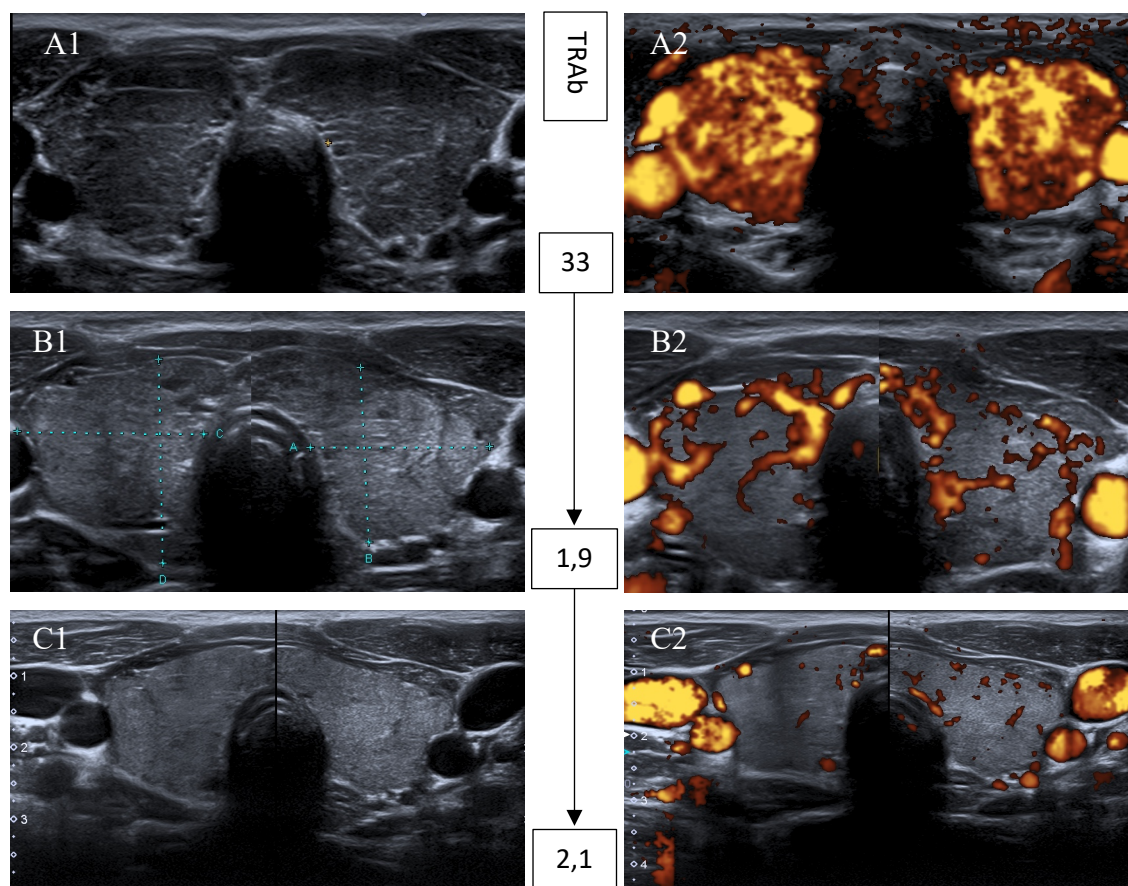
Poniżej znajdują się przykłady pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa obrazujące zmiany w obrazie ultrasonograficznym gruczołu tarczowego pod wpływem leczenia.



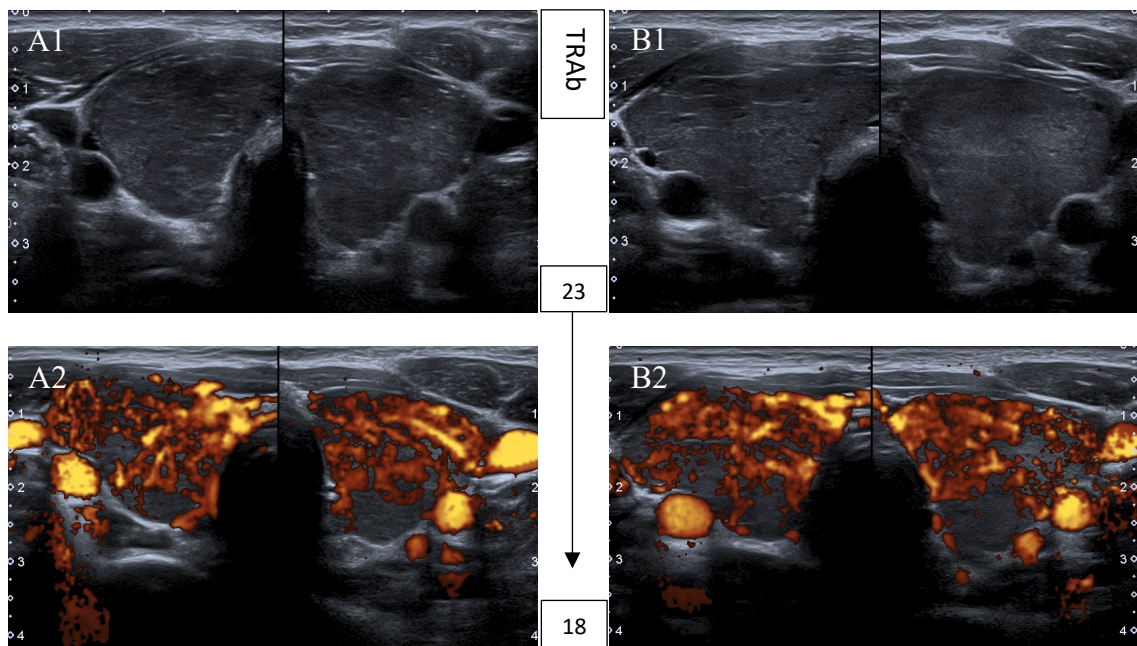
Fot. 1. Prawidłowy obraz ultrasonograficzny tarczycy wraz z opisem struktur otaczających.



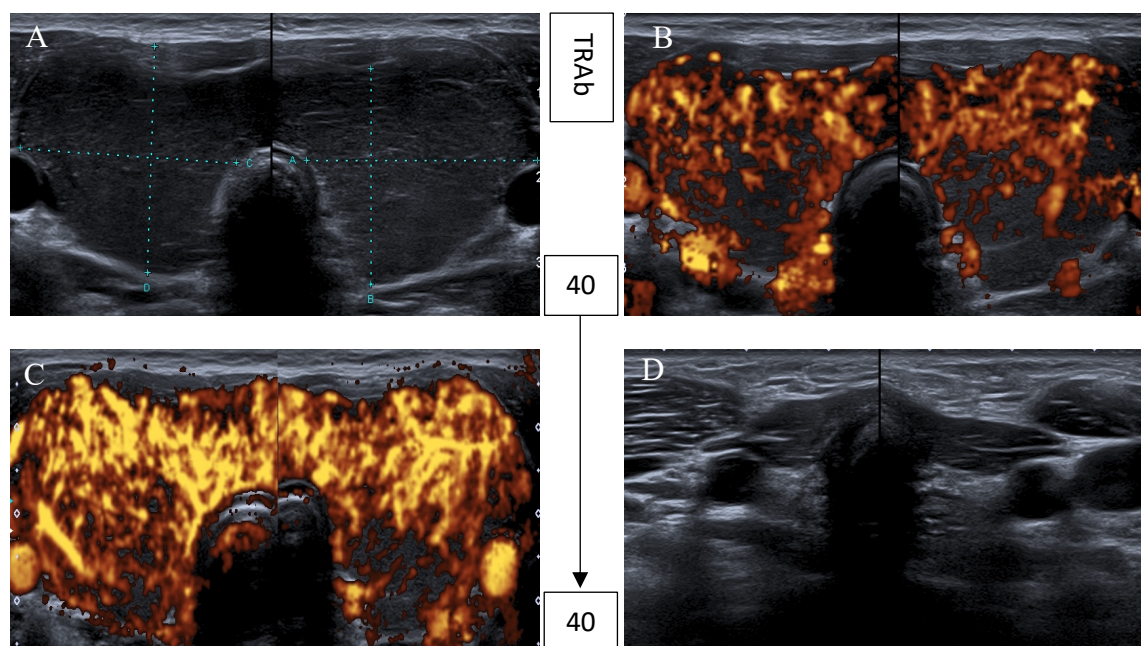
Fot. 2A-D. Przykłady unaczynienia uwidaczniane podczas badania ultrasonograficznego tarczycy. Zdjęcie (A) przedstawia prawidłowy obraz tarczycy z prawidłowym przepływem naczyniowym w Power Doppler (PD) w mięszu tarczycy. Zdjęcie (B) obrazuje wzmożone unaczynienie PD w chorobie Hashimoto. Na zdjęciu (C) widoczny jest wzmożony przepływ (PD) w obrębie guza lewego płata tarczycy. Zdjęcie (D) prezentuje silnie wzmożony przepływ naczyniowy (PD) w mięszu tarczycy pacjenta z chorobą Gravesa-Basedowa.



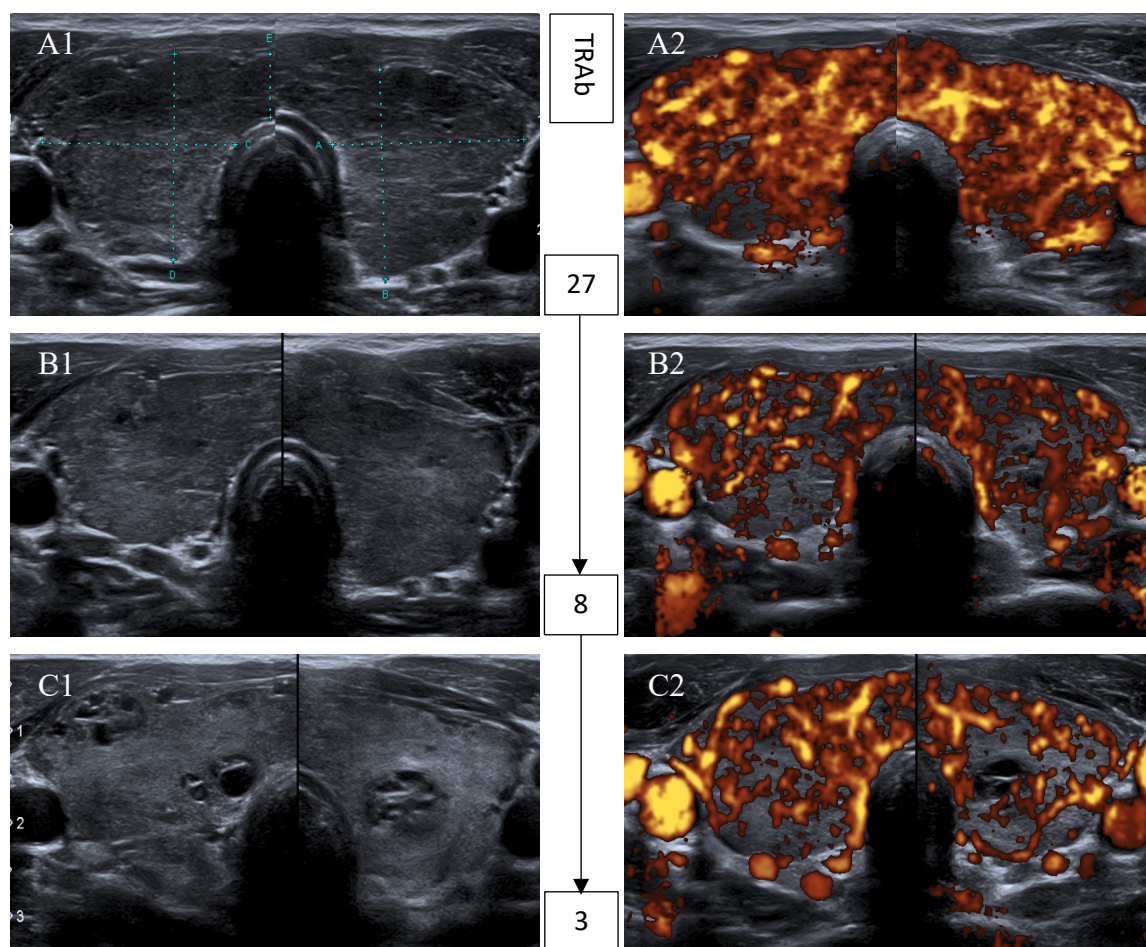
Fot. 3A-C. Pacjentka 10-letnia z chorobą Gravesa-Basedowa. Zdjęcia A1 i A2 ukazują gruczoł tarczowy w momencie rozpoznania nadczynności tarczycy, na zdjęciach B1 i B2 widzimy obraz ultrasonograficzny tarczycy po 1 roku leczenia zachowawczego, a na zdjęciach C1 i C2 obserwujemy powrót prawidłowej echogeniczności, zmniejszenie się przepływu naczyniowego w PD w obrębie tarczycy oraz stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb nieznacznie powyżej górnego zakresu normy.



Fot. 4A-B. Pacjentka 14-letnia pacjentka z chorobą Gravesa-Basedowa. Zdjęcia A1 i A2 pokazują obraz gruczołu tarczowego w momencie rozpoznania nadczynności tarczycy, zdjęcia B1 i B2 po 1 roku leczenia farmakologicznego pokazują podobny do wyjściowego obraz ultrasonograficzny tarczycy. Stężenie przeciwciał TRAb nadal utrzymywało się na wysokim poziomie.



Fot. 5A-D. Pacjentka 14-letnia. Obrazy A i B przedstawiają obraz ultrasonograficzny gruczołu tarczowego w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa. Obraz C uwidacznia znacznie wzmożony (bardziej nasilony niż wyjściowo) przepływ naczyniowy pomimo 5 miesięcy leczenia farmakologicznego. Stwierdzono bardzo wysokie stężenie przeciwciał TRAb. Pomimo leczenia farmakologicznego nie udało się osiągnąć remisji i zdecydowano o leczeniu chirurgicznym, obraz D – stan po całkowitej tyreoidektomii – brak widocznej tkanki tarczycowej w łożu pooperacyjnej.



Fot. 6A-C. Pacjentka 10-letnia z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Obrazy A1 i A2 przedstawiają moment rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa. Zdjęcia B1 i B2 przedstawiają stan po 1 roku leczenia farmakologicznego – widoczna jest nieznaczna poprawa echogeniczności i zmniejszenie przepływu naczyniowego w PD. Zdjęcia C1 i C2 wykonane są po 2 latach leczenia farmakologicznego – widzimy poprawę echogeniczności tarczycy, ale również ujawnienie się zmian lito-torbielowatych w obu płatach tarczycy; przepływ naczyniowy nie uległ poprawie. Stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb istotnie się obniżyło, ale nadal było dodatnie.

8.7. Badania laboratoryjne

Analizowane badania hormonalne obejmowały stężenia w surowicy krwi wolnych hormonów tarczycy (FT3 i FT4), hormonu tyreotropowego (TSH), przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG), tyreoperoksydazie (anty-TPO) oraz przeciwciał przeciw receptorowi dla TSH (TRAb). W badaniu uwzględniono stężenia TSH, FT3, FT4 oraz przeciwciał anty-TG i anty-TPO stwierdzanych u pacjentów w czasie rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa natomiast stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych (TRAb) analizowano od czasu rozpoznania choroby do zakończenia leczenia w Szpitalu Klinicznym im. Karola Jonschera lub w Poradni Endokrynologicznej szpitala

8.8. Oznaczenia hormonalne

Wszystkie oznaczenia hormonalne wykonywano w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera w Poznaniu w ramach rutynowych badań. Do badania kwalifikowano pacjentów spełniających biochemiczne kryteria nadczynności tarczycy: stężenie TSH < normy oraz stężenie FT4 > normy i/lub FT3 > normy. W ciągu analizowanych 13 lat obserwacji pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu zmieniały się normy laboratoryjne dla wolnych hormonów tarczycy oraz TSH. Po przeanalizowaniu całego okresu obserwacji ustalono, że dla FT4 dolna granica normy wahała się od 0,7 do 0,89 ng/dl natomiast górna granica normy laboratoryjnej kształtowała się od 1,37 do 1,85 ng/dl. Analogiczna sytuacja miała miejsce w przypadku FT3 gdzie dolna granica normy wahała się od 1,45 do 2,53 pg/ml a górna granica od 3,48 do 5,22 pg/ml. Nie analizowano przebiegu zmienności normy dla TSH, ponieważ wszystkie zakwalifikowane do badania dzieci miały w chwili rozpoznania TSH poniżej <0,1 uIU/ml. Ze względu na to, że średnie wartości wolnych hormonów tarczycy w każdej z analizowanych grup pacjentów w momencie rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa istotnie przekraczały górny zakres referencyjny zdecydowano o bezpośrednim porównaniu stężeń wolnych hormonów tarczycy.

8.8.1. Metoda oznaczania TRAb w surowicy

Do oznaczenia przeciwciał TRAb w surowicy wykorzystano zestaw radio receptorowy (RRA) do ilościowych oznaczeń przeciwciał przeciw receptorowi TSH

(TRAb) w surowicy ludzkiej – BRAHMS TRAK HUMAN RIA. Oznaczenie oparte jest na zdolnościach zabezpieczających przez połączeniem TRAb znakowanego TSH z receptorowym TSH. W pierwszym etapie wykonania oznaczenia, próbki pacjenta z nieznanym stężeniem TRAb i standardy ze znanym stężeniem TRAb są inkubowane w opłaszczonych probówkach z ludzkim receptorem TSH. Po wstępnym płukaniu dodawany jest znakowany bydlęcy TSH, który łączy się z wolnym receptorem TSH na ścianie probówki testowej. Po drugim płukaniu niezwiązany oznakowany TSH jest usuwany, a pozostały związany TSH mierzony w aparacie pomiarowym. Tak więc, poziom mierzonego sygnału jest odwrotnie proporcjonalny do ilości TRAb w testowanych próbkach. Czułość analityczna odczytana z krzywej optymalnej wynosi 0,3 IU/L. Wartości TRAb <1,0 IU/L uważane są za negatywne, zaś wartości >1,5 IU/L za pozytywne. Wartości pomiędzy 1,0 a 1,5 IU/L uważane są za szarą strefę. Do badania włączano pacjentów, u których stężenie przeciwciał TRAb przekraczała **1,5 IU/L**.

Stosowana metoda charakteryzuje się czułością diagnostyczną 98,8%, ze specyficznością 99,6%[95]. W badaniu uwzględniono jedynie wartości przeciwciał TRAb oznaczane ww. metodą z podanym powyżej zakresem referencyjnym.

8.8.2. Metoda oznaczania anty-TPO i anty-TG w surowicy

Z uwagi na długi okres obejmujący 13 lat obserwacji pacjentów metoda oznaczania przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) i przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) uległa zmianie. Początkowo stosowano metodę RIA, firmy BRAHMS, w której kompetycyjny test radioimmunologiczny, stosowany był w celu ilościowego oznaczania przeciwciał anty-TG i anty-TPO w surowicy ludzkiej z wykorzystaniem techniki opłaszczonych probówek. Za pozytywne uznawano wartości >60 IU/ml dla przeciwciał anty-TG i anty-TPO.

Aktualnie (od 10.2013 r.) w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu do oznaczeń anty-TG i anty-TPO wykorzystuje się test immunochemiczny z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego (ang. Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA), służący do ilościowego oznaczania autoprzeciwciała klasy IgG przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) i peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) w ludzkiej surowicy i osoczu na analizatorze

Alinity i firmy Abbott. Dla oznaczeń anty-TPO zakres wartości prawidłowych wynosi $<5,61$ IU/ml natomiast dla anty-TG poniżej $4,11$ IU/ml.

Zmiana norm dla oznaczeń anty-TG i anty-TPO w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu nastąpiła w październiku 2013 r. i wówczas dotychczasowe normy anty-TG <60 IU/ml zastąpiono normą $<4,11$ IU/ml a anty-TPO <60 IU/ml normą $<5,61$ IU/ml. Biorąc pod uwagę zmianę zestawu do oznaczeń przeciwciał anty-TG i anty-TPO w trakcie okresu obserwacji pacjentów nie jest możliwe obiektywne porównanie stężeń przeciwciał anty-TG i anty-TPO w badanych grupach pacjentów, dlatego w przeprowadzonej analizie zaznaczono jedynie czy przeciwciała anty-TG i anty-TPO w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa były obecne w surowicy pacjentów.

8.9. Metodologia

Okres obserwacji wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb podzielono na przedziały roczne, w których wyznaczono sumę wartości przeciwciał TRAb dla każdego pacjenta (ponieważ bardzo rzadko zdarzało się, że pacjent miał więcej niż jeden pomiar stężenia przeciwciał TRAb w roku). To była obserwacja wyjściowa w każdym roku obserwacji. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach (grupa leczona zachowawczo (**tyreostatyk**), grupa leczona chirurgicznie (**chirurgia**) i grupa leczona radiojodem (**radiojod**)) zmniejszała się wraz z czasem obserwacji, dlatego też ocena różnic pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów była najczęściej możliwa do 5 lat od rozpoznania choroby.

W pierwszym etapie analizy statystycznej wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb wyznaczono stosowne statystyki opisowe tj. wartości średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej. Dla wyróżnionych grup klinicznych (tyreostatyk, chirurgia, radiojod) w każdym punkcie czasowym obserwacji (0 – wyjściowe stężenie TRAb, następnie 1,2,3... są to lata obserwacji) oceniono zgodność z rozkładem normalnym sumarycznej wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb **testem Kolmogorowa-Smirnowa**. W każdym z analizowanych punktów czasowych oraz w każdej grupie klinicznej odrzucono zgodność z rozkładem normalnym analizowanych zmiennych. Kolejnym krokiem było zastosowanie nieparametrycznego **testu Kruskala-Wallisa** dla oceny istotności różnic

rozkładów wartości przeciwciał przeciwcceptorowych TRAb przed podjęciem decyzji o leczeniu radykalnym (całkowitej tyreoidektomii lub podaniu radiojodu) dla wyszczególnionych grup klinicznych w poszczególnych punktach czasowych. W okresie po leczeniu radykalnym (operacji lub podaniu radiojodu) w porównaniach rozkładów wartości przeciwciał przeciwcceptorowych TRAb zastosowano **test Manna-Whitneya**, gdyż w analizie uwzględniano tylko grupę leczoną chirurgicznie oraz radiojodem. Po odrzuceniu hipotezy zerowej mówiącej o braku istotnych różnic w rozkładach przeciwciał TRAb testem wielokrotnych porównań wyznaczono grupy jednorodne odzwierciedlające istotne różnice pomiędzy poszczególnymi grupami klinicznymi. Dla oceny zmiany rozkładu obserwowanych wartości przeciwciał przeciwcceptorowych TRAb w czasie prowadzonej terapii dla poszczególnych grup klinicznych zastosowano **test Friedmana**. Dla oceny istotności różnic przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$.

W kolejnym etapie poddano analizie **stężenia wolnych hormonów tarczycy (FT3 i FT4)** w chwili rozpoznania choroby (punkt 0) porównując każdą z badanych grup. Ponieważ wartości FT3 i FT4 są cechami ciągłymi, dlatego przed doбором właściwego testu statystycznego należało ocenić zgodność rozkładu tych wartości z teoretycznym rozkładem normalnym. W tym przypadku na podstawie testu Kołmogorowa-Smirnowa mamy zgodność z rozkładem normalnym, dlatego zastosowano **test analizy wariancji** do opisu istotności różnic w średnich wartościach FT3 i FT4 pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów a we wnioskowaniu odniesiono się do wartości średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego. Konieczne było również wykonanie testu **post-hoc HSD Tukeya** określającego grupy jednorodne, czyli podobne ze względu na analizowaną cechę.

Ostatnim etapem analizy była próba znalezienia wartości odcięcia dla stężenia przeciwciał przeciwcceptorowych TRAb oraz wolnych hormonów tarczycy w punkcie 0 (czas rozpoznania choroby), na podstawie, której, można wnioskować o konieczności leczenia radykalnego danego pacjenta w przyszłości. W tym celu zastosowano **krzywe oceny jakości klasyfikatora (ROC, ang. Receiver Operating Characteristic)**, które są statystycznym narzędziem służącym do określenia poprawności klasyfikacji. Często obserwuje się, że wraz ze wzrostem wartości zmiennej diagnostycznej rosną szanse na wystąpienie badanego zjawiska lub odwrotnie: wraz ze wzrostem wartości zmiennej diagnostycznej maleją szanse na wystąpienie badanego zjawiska. Wówczas przy użyciu krzywych ROC dokonuje się wyboru optymalnego punktu odcięcia, czyli pewnej

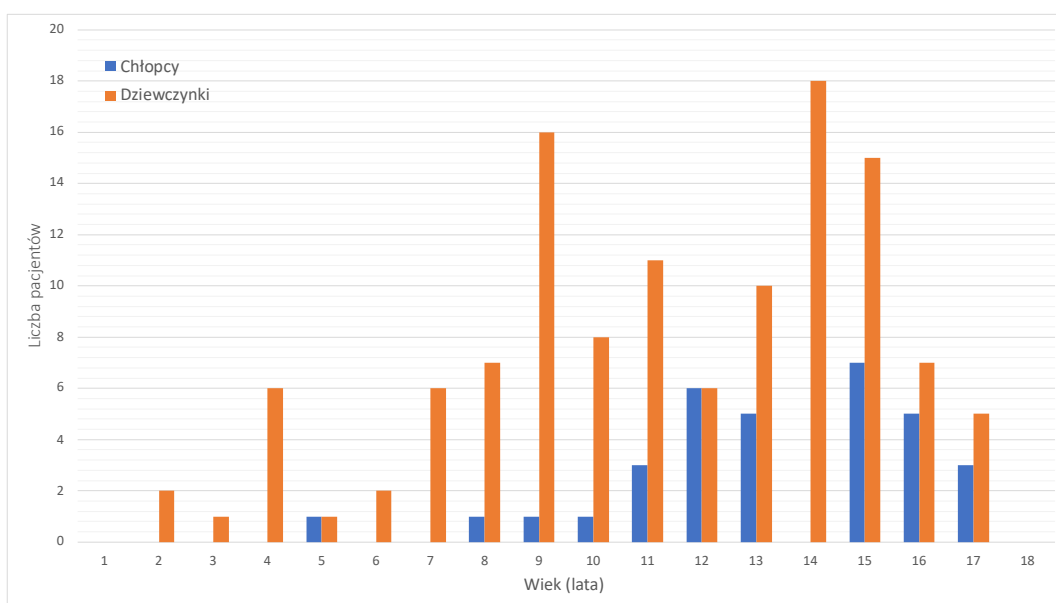
wartości zmiennej diagnostycznej, która najlepiej dzieli badaną zbiorowość na dwie grupy: (+) w której występuje dane zjawisko i (–) w której dane zjawisko nie występuje. Z uwagi na to, że krzywe ROC mają zastosowanie do porównania dwóch grup, porównano stężenia FT3, FT4 oraz przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w następujących grupach:

1. TRAb - tyreostatyk vs. chirurgia
2. TRAb - tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)
3. FT4 i FT3 - tyreostatyk vs. chirurgia
4. FT4 i FT3 - tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)

9. Wyniki

9.1. Grupa badana

Badana grupa pacjentów (n=154) składała się z 121 dziewczynek oraz 33 chłopców. Średni wiek rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa określono na 11,95 lat (mediana 12 lat i 6 miesięcy). Najmłodszy pacjent zachorował w wieku 1 rok i 11 miesięcy a najstarszy pacjent w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa miał 17 lat i 6 miesięcy. Średnie wyjściowe stężenie przeciwciał przeciwreceptorowych TRAb wynosiło 17,96 (mediana 12). Średnie stężenie TSH wynosiło 0,005 uIU/ml, FT4 3,51 ng/dl (mediana 3,26), FT3 15,57 pg/ml (mediana 15,16). Wszyscy pacjenci po rozpoznaniu choroby Gravesa-Basedowa mieli włączone leczenie za pomocą tiamazolu. Średnia dobową dawkę tiamazolu wynosiła 19,14 mg (mediana 20) co stanowiło 0,42 mg/kg masy ciała (mediana 0,43) i była podawana w 3 dawkach (mediana 3).



Rycina 3. Rozkład wieku w całej badanej grupie dzieci.

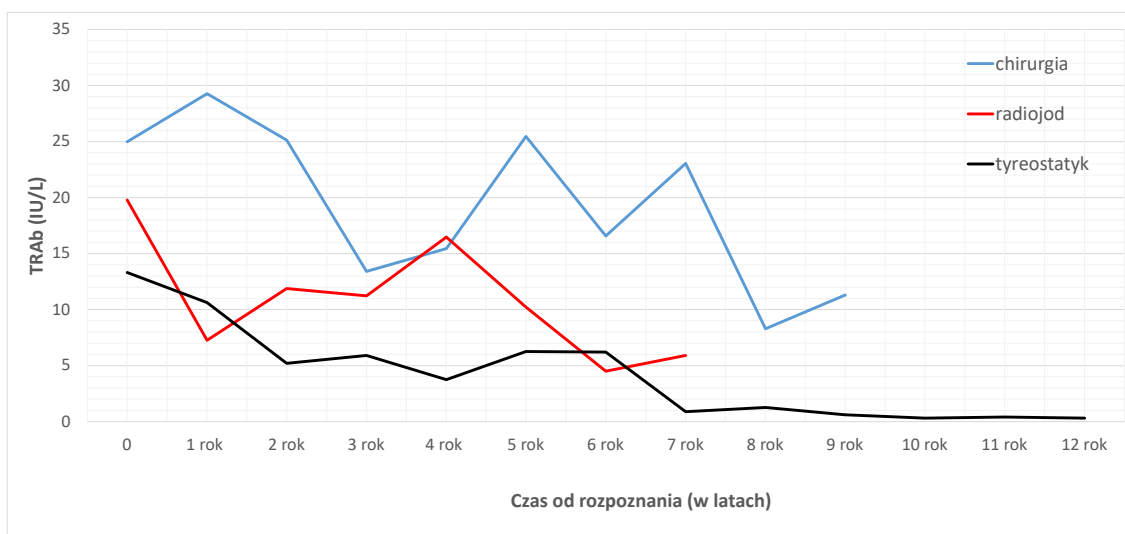
Powyższy wykres przedstawia rozkład wieku zachorowania w całej grupie badanej (n=154) z podziałem na chłopców i dziewczynki. W grupie dziewczynek wyraźnie widać, że wiek około 9 roku życia oraz okres 14-15 lat stanowią dwa szczyty zachorowań na chorobę Gravesa-Basedowa. W grupie chłopców liczba zachorowań stopniowo wzrasta od 11 roku życia osiągając szczyt około 15 roku życia.

9.2. Choroby współistniejące

U dwudziestu sześciu pacjentów (n=26, 16,88%) spośród całej badanej grupy 154 dzieci współistniały inne choroby w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa. Najczęstszym współistniejącym schorzeniem była trisomia 21 pary chromosomów (zespół Downa), którą stwierdzono u 5 pacjentów (3,2% całej grupy) oraz cukrzyca typu 1 współwystępująca z chorobą Gravesa-Basedowa u 4 pacjentów (2,59% całej grupy). Dwie osoby chorowały na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Pozostałe choroby wymienione poniżej występowały w całej badanej grupie tylko raz.

1. ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (atrial septal defect of the second type, ASD II)
2. wrodzony przerost nadnerczy
3. celiakia
4. opóźnienie psychoruchowe
5. padaczka
6. niskorosłość
7. łuszczyca
8. łysienie plackowate
9. stan po leczeniu neuroblastoma
10. niedomykalność mitralna
11. atopowe zapalenie skóry
12. zespół Gilberta
13. miastenia rzekomoporaźna
14. przedwczesne dojrzewanie
15. zwyrodnienie plamki żółtej

9.3. Średnie wartości przeciwciał TRAb podczas leczenia zachowawczego - do czasu leczenia radykalnego



	0	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	6 rok	7 rok	8 rok	9 rok	10 rok	11 rok	12 rok
chirurgia	25,0	29,3	25,1	13,4	15,5	25,5	16,6	23,1	8,3	11,3			
Odch.std (SD)	18,4	39,6	50,3	12,1	17,0	36,7	21,1	3,1					
radiojod	19,8	7,3	11,9	11,2	16,5	10,2	4,5	5,9					
Odch.std (SD)	18,7	5,1	19,7	5,8	20,5	9,0	3,9	0,7					
tyreostatyk	13,3	10,6	5,2	5,9	3,7	6,3	6,2	0,9	1,3	0,6	0,3	0,4	0,3
Odch.std (SD)	11,5	16,5	13,0	8,9	5,5	13,1	6,9	0,5	0,8	0,4	0,0		0,0

Rycina 4. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb dla całej grupy przed leczeniem radykalnym.

Powyższy wykres przedstawia przebieg średnich wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w całej badanej grupie pacjentów przed leczeniem radykalnym. Wykres wskazuje wyraźnie, że grupa pacjentów która ostatecznie będzie leczona operacyjnie do czasu zabiegu prezentuje wyższe stężenia przeciwciał TRAb niż grupa pacjentów leczona tyreostatykiem. W tabeli pod wykresem podano średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych w ujęciu rocznym.

		Tyreostatyk		Chirurgia		Radiojod	
		średnia	mediana	średnia	mediana	średnia	mediana
wiek (lata)		12,204	12,6	11,763	12,8	11,309	12,0
TRAb (U/L)		13,319	9,5	24,990	20,25	19,786	10,9
TSH (uIU/ml)		0,01	0,0	0,0	0,0	0,01	0,01
FT4 (ng/dl)		3,12	2,83	4,47	4,21	3,37	2,91
FT3 (pg/ml)		13,29	10,72	20,49	20,78	13,86	11,46
masa (kg)		45,01	45,35	45,63	44,85	41,65	45,25
wzrost (cm)		154,01	157,9	157,61	159	158,13	160,50
wartości wyrażone w procentach (%)							
płeć	dziewczynki	77,10%		80%		81,25%	
	chłopcy	22,90%		20%		18,75%	
wole	obecne	91,36%		100,00%		100,00%	
	nieobecne	8,64%		0,00%		0,00%	
wytrzeszcz	obecny	22,22%		61,11%		18,75%	
	brak wytrzeszczu	77,78%		38,89%		81,25%	
anty-TPO	dodatnie	92%		91,31%		92,31%	
	ujemne	8%		8,69%		7,69%	
anty-TG	dodatnie	72,50%		69,57%		45,45%	
	ujemne	27,50%		30,43%		54,54%	

Tabela 2. Charakterystyka badanych grup pacjentów – zestawienie zbiorcze.

9.4. Charakterystyka badanych grup pacjentów

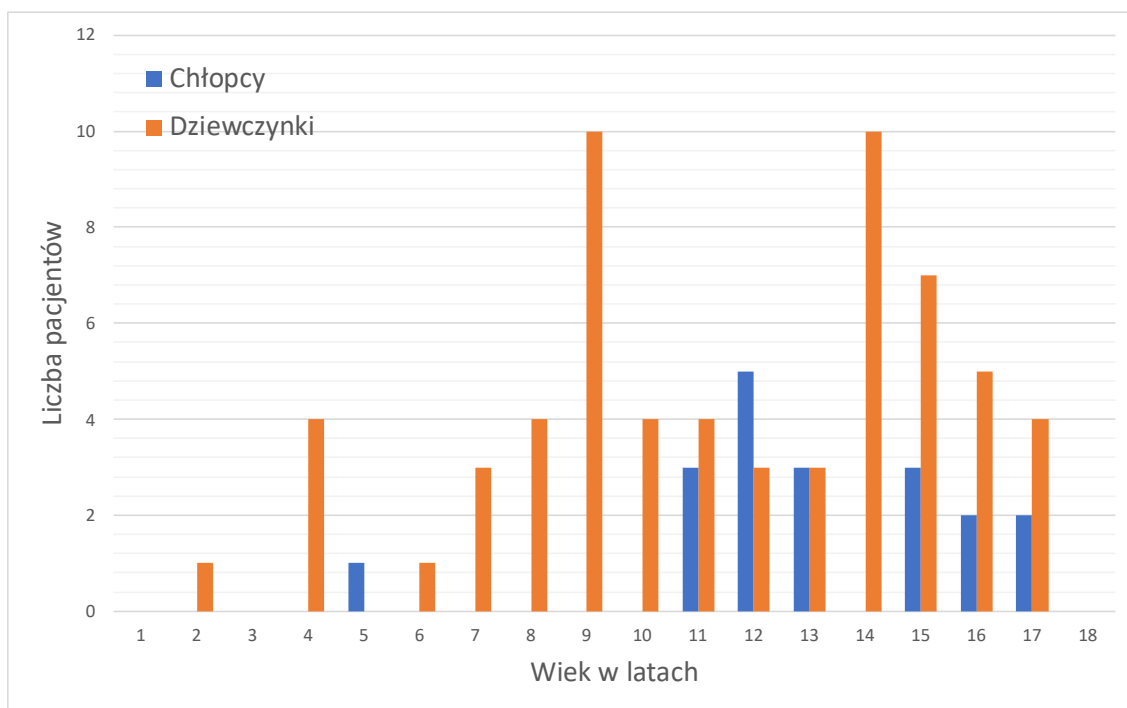
9.4.1. Grupa dzieci leczonych zachowawczo – tyreostatykiem

Do grupy dzieci leczonych zachowawczo tyreostatykiem zaliczono 83 pacjentów (n=83; 100%), 19 chłopców (n=19; 22,9%) oraz 64 dziewczynek (n=64; 77,1%). Średnie stężenie przeciwciał TRAb w chwili rozpoznania choroby GB w całej grupie (n=81, u 2 pacjentów nie oznaczono przeciwciał TRAb w chwili rozpoznania choroby, natomiast w kolejnych badaniach stwierdzono u wszystkich tych pacjentów wysokie wartości przeciwciał TRAb) wynosiło **13,32** (mediana **9,50**).

Średnia wartość TSH w chwili rozpoznania wynosiła 0,01 μ IU/ml, średnia wartość wolnej trijodotyroniny (FT3) wynosiła 13,29 pg/ml (mediana 10,72, n=83) a średnia wartość wolnej tyroksyny (FT4) wynosiła 3,12 ng/dl (mediana 2,83, n=83). Przeciwciała anty-TG były dodatnie u pacjentów 50 (72,5%) a ujemne u 19 (27,5%) pacjentów na 69 pacjentów, u których oznaczono ww. przeciwciała w chwili rozpoznania. Natomiast przeciwciała anty-TPO na 75 analizowanych pacjentów były dodatnie u 69 pacjentów (92%) ujemne natomiast u 6 pacjentów (8%). Ujemne przeciwciała w obu klasach (anty-TG i anty-TPO) stwierdzono u 6% (n=4) pacjentów na 66 pacjentów, u których oznaczono oba przeciwciała w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa. Wole w chwili rozpoznania choroby w grupie leczonej zachowawczo stwierdzono u 91,36% pacjentów (n=74), natomiast wytrzeszcz był obecny u 22,22% pacjentów (n=18). Z uwagi na braki w dokumentacji medycznej oraz pewną subiektywność co do oceny wola (część lekarzy oceniało wole pomiędzy I a II st., zapisując „wole I/II stopień”) zrezygnowano w opisie grupy z rozróżniania wola na stopnie. Średnia dawka tiamazolu w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa wynosiła 0,42 mg/kg masy ciała. Pozostałe parametry charakteryzujące grupę pacjentów leczonych zachowawczo zebrano w tabeli poniżej. Średni okres obserwacji dla całej grupy wynosi 40 miesięcy.

		średnia	mediana
wiek	dziewczynki (n=64)	11,8	12,16
	chłopcy (n=19)	13,4	13,25
TRAb w momencie rozpoznania choroby	grupa ogółem (n=81)	13,32	9,5
	dziewczynki (n=61)	12,58	9,20
	chłopcy (n=19)	16,16	10,50
TSH uIU/ml (n=83)		0,01	0,0
FT4 ng/dl (n=83)		3,12	2,83
FT3 pg/ml (n=83)		13,29	10,72
masa (kg) (n=83)		45,01	45,35
wzrost (cm) (n=83)		154,01	157,9
		wartości w %	
płeć	dziewczynki (n=64)	77,10%	
	chłopcy (n=19)	22,90%	
anty-TPO	dodatnie (n=69)	92%	
	ujemne (n=6)	8%	
anty-TG	dodatnie (n=50)	72,50%	
	ujemne (n=19)	27,50%	
wole	obecne (n=74)	91,36%	
	nieobecne (n=7)	8,64%	
wytrzeszcz	obecny (n=18)	22,22%	
	brak wytrzeszczu (n=63)	77,78%	

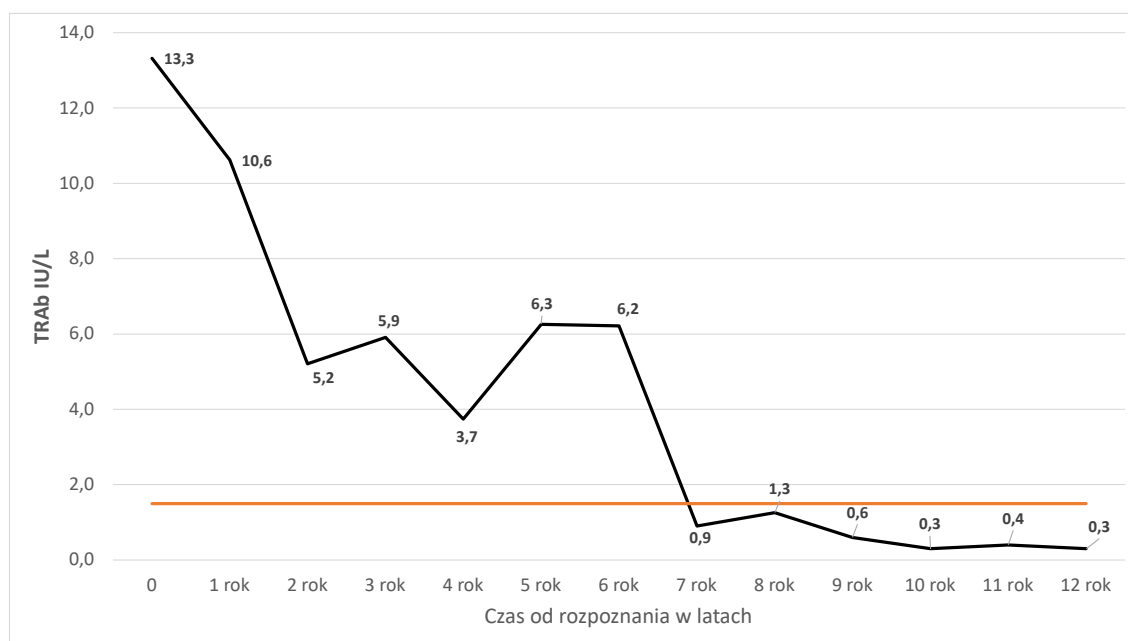
Tabela 3. Charakterystyka grupy leczonej zachowawczo tyreostatykiem.



Rycina 5. Rozkład wieku pacjentów w chwili zachorowania w grupie leczonej zachowawczo.

Podobnie jak w przypadku całej badanej grupy w grupie dziewczynek wyraźnie zaznacza się 9. i 14. rok życia jako dwa okresy, w których dochodzi do ujawnienia się choroby Gravesa-Basedowa. U chłopców krzywa zachorowania ma bardziej płaski przebieg z okresem od 11 do 15. roku życia zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby Gravesa-Basedowa.

Poniżej przedstawiono przebieg przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w grupie dzieci leczonej tyreostatykiem. Na wykresie widoczny jest wyraźny spadek stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych 2 lat leczenia następnie stężenie przeciwciał TRAb utrzymuje się na w granicach 3-6 IU/L przez kolejne 4 lata. Wyraźnie spada też liczba oznaczeń TRAb w każdym kolejnym roku obserwacji.



Rok obserwacji	Rozpoznanie (punkt 0)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Liczba obserwacji	81	49	48	38	23	15	9	7	5	2	2	1	2

Rycina 6. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb w grupie leczonej tyreostatykiem podczas całego okresu obserwacji.

Z całej grupy 83 pacjentów leczonych farmakologicznie na koniec okresu obserwacji ustalono aktualny stan leczenia u 71 pacjentów. Spośród tych 71 pacjentów 47 osób (66,2%) nadal kontynuuje leczenie farmakologiczne, u 19 osób (26,7%) choroba Gravesa-Basedowa przeszła w trwałą niedoczynność tarczycy wymagającą suplementacji L-tyroksyną a 4 pacjentów (5,6%) pozostaje w eutyreoze bez leczenia.

9.4.2. Grupa grupy dzieci leczonych radiojodem

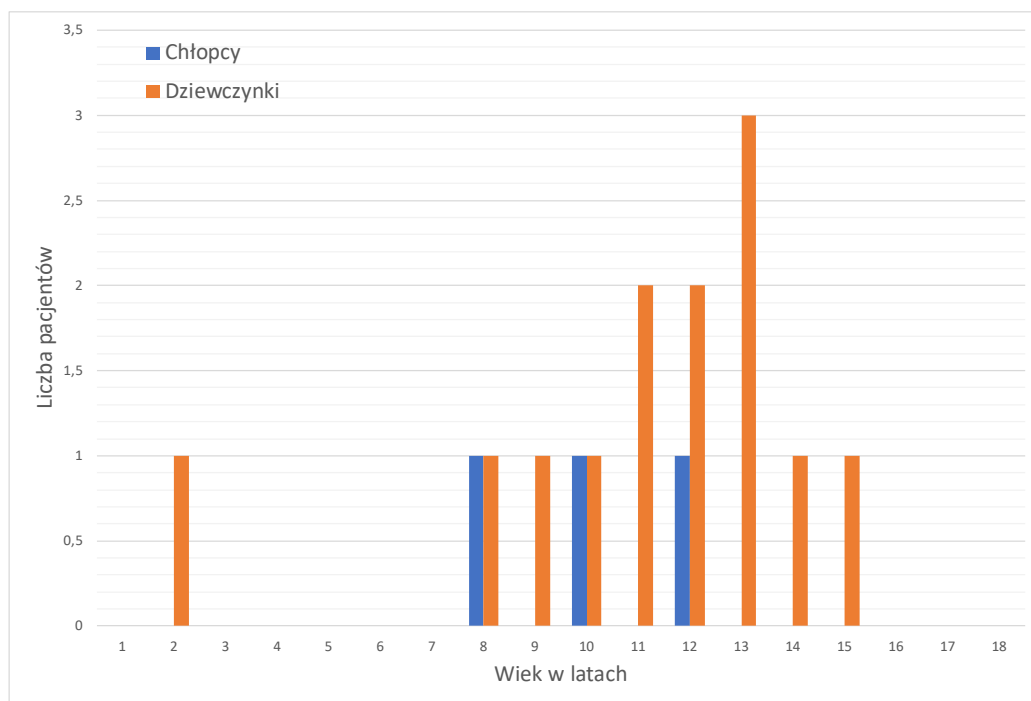
Grupa dzieci leczonych za pomocą jodu I¹³¹ liczy 16 osób, 13 dziewczynek i 3 chłopców. Najmłodsza dziewczynka w grupie zachorowała na chorobę GB w wieku 23 miesięcy a najstarsze dziecko w chwili zachorowania miało 15 lat i 5 miesięcy. Średnia wartość przeciwciał TRAb w chwili rozpoznania choroby wynosiła 24,42 U/L natomiast mediana wynosiła 9,7 - dwoje pacjentów zostało skierowanych do Kliniki Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej z już włączonym leczeniem przeciwtarczycowym dlatego nie mają oznaczeń TRAb w punkcie 0. Grupa ta choć najmniej liczna charakteryzuje się najmniejszą częstością występowania wytrzeszczu (18,75%, n=3) co jest zgodne ze światowymi rekomendacjami kierowania dzieci na leczenie jodem promieniotwórczym.

		średnia	mediana
TRAb w momencie rozpoznania choroby	grupa ogółem (n=14)	19,79	10,90
TSH uIU/ml		0,01	0,01
FT4 ng/dl		3,37	2,91
FT3 pg/ml		13,86	11,46
masa (kg)		41,65	45,25
wzrost (cm)		158,13	160,50

wartości w %		
płeć	dziewczynki (n=13)	81,25%
	chłopcy (n=3)	18,75%
wole	obecne (n=16)	100,00%
	nieobecne (n=0)	0,00%
wytrzeszcz	obecny (n=3)	18,75%
	brak wytrzeszczu (n=13)	81,25%
anty-TPO	dodatnie (n=12)	92,31%
	ujemne (n=1)	7,69%
anty-TG	dodatnie (n=5)	45,45%
	ujemne (n=6)	54,54%

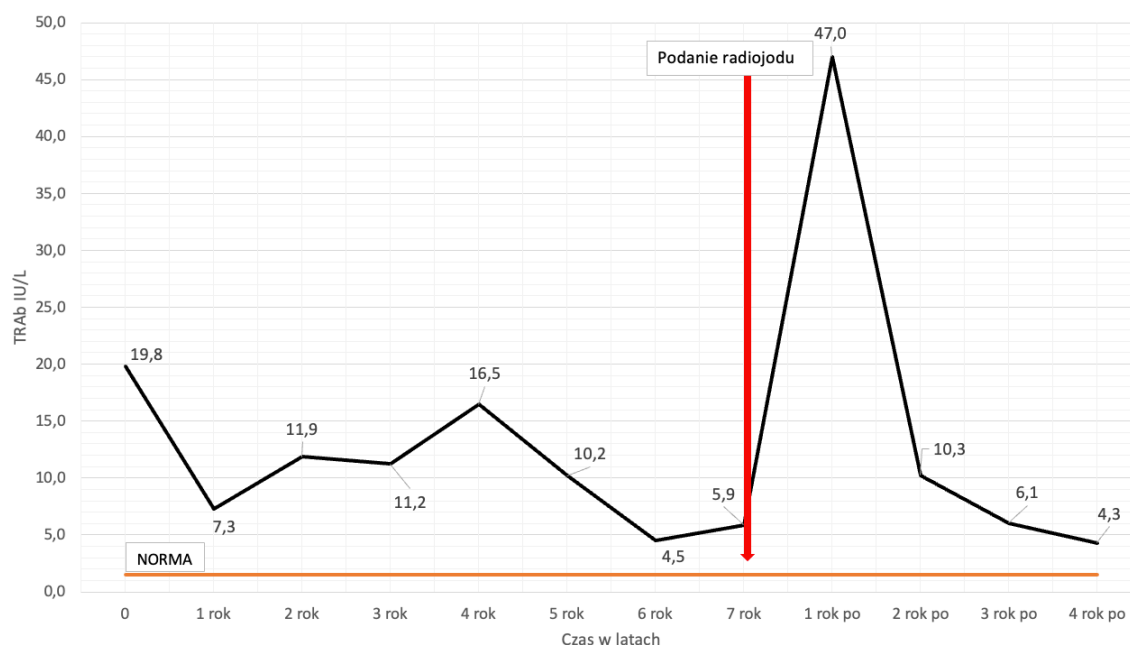
Tabela 4. Charakterystyka grupy leczonej radiojodem.

Rycina poniżej ilustruje rozkład wieku w grupie leczonej radiojodem. W grupie dziewczynek szczyt zachorowania przypada na okres od 11 do 13 roku życia. W grupie chłopców trudno jest wyciągać wnioski z uwagi na mało liczną grupę pacjentów (n=3).



Rycina 7. Rozkład wieku pacjentów w chwili zachorowania w grupie leczonej radiojodem.

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg średnich stężeń przeciwciał TRAb w grupie leczonej radiojodem zarówno przed jak i po podaniu jodu promieniotwórczego. Obserwujemy gwałtowny wzrost stężenia przeciwciał TRAb po podaniu radiojodu.



Rok obserwacji	Rozpoznanie (punkt 0)	1	2	3	4	5	6	7	I^{131}	1	2	3	4
Liczba obserwacji	14	12	13	10	8	4	4	2		10	8	2	1

Rycina 8. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb w grupie leczonej radiojodem podczas całego okresu obserwacji (przed i po podaniu radiojodu).

9.4.3. Grupa dzieci leczona chirurgicznie.

W grupie dzieci leczonych chirurgicznie analizowano 55 pacjentów, 11 chłopców (19,4%) oraz 44 dziewczynki (80,4%). Wszyscy pacjenci, którzy ostatecznie zostali zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego wcześniej byli leczeni tyreostatykiem. Najkrótszy czas pomiędzy rozpoznaniem choroby a leczeniem chirurgicznym wynosił 3 tygodnie. Była to pacjentka 4-letnia, która została przyjęta do Kliniki z powodu bardzo zaawansowanej klinicznie nadczynności tarczycy. Z wywiadu wynikało, że objawy nadczynności u dziecka pojawiły się już 11 miesięcy przed przyjęciem dziecka do Kliniki. U dziecka stwierdzono akcelerację tempa wzrastania, wytrzeszcz, tachykardię

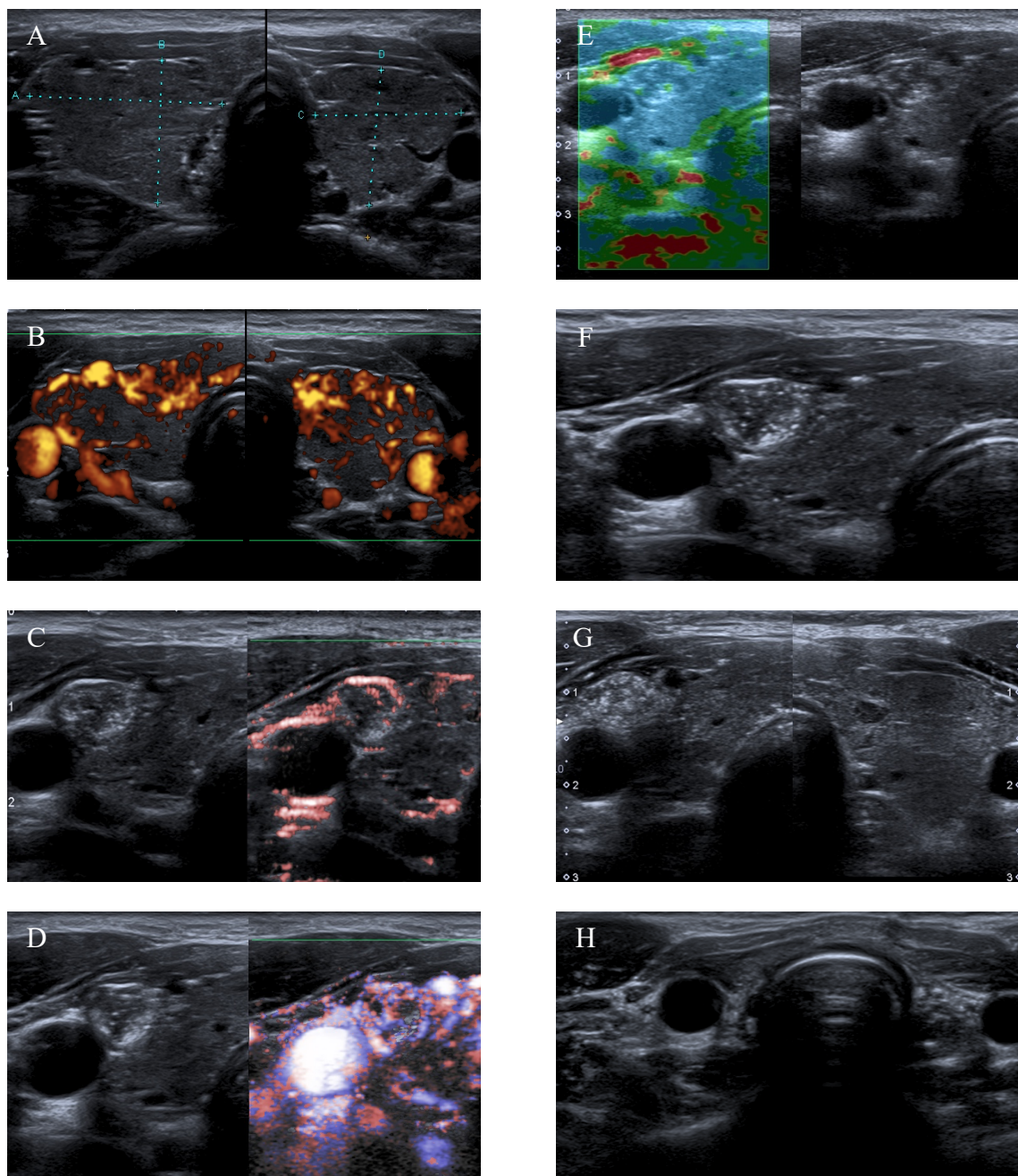
wole II st., tremor, nieznaczne splątanie. Po 3 tygodniowym okresie leczenia farmakologicznego z uwagi stan kliniczny dziecka i brak poprawy w badaniach biochemicznych zdecydowano o konieczność wykonania tyreoidektomii całkowitej u pacjentki. Natomiast najdłuższy okres między rozpoznaniem choroby Gravesa-Basedowa a decyzją o leczeniu chirurgicznym wynosił 99 miesięcy. Średni okres leczenia farmakologicznego przed podjęciem decyzji o leczeniu definitywnym dla całej grupy 55 pacjentów wynosił 30,9 miesięcy, mediana 26 miesięcy. Średnia wiek w chwili zachorowania w grupie dzieci leczonej chirurgicznie wynosił 11 lat i 9 miesięcy, mediana 12 lat i 10 miesięcy. Średnie stężenie przeciwciał przeciwreceptorowych TRAb w grupie (n=50) wynosiło 24,99 U/L (mediana 20,25 U/L). U pięciu pacjentów nie udało się ustalić wyjściowego stężenia przeciwciał przeciwreceptorowych, ponieważ leczenie rozpoczęło się poza Szpitalem Klinicznym im. Karola Jonschera i nie wykonano oznaczenia ww. przeciwciał w chwili rozpoznania i włączenia leczenia. Średnia dawka tiamazolu w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w grupie wynosiła 0,44 mg/kg masy ciała.

Wszystkie operowane dzieci poddane były zabiegowi całkowitej tyreoidektomii. Dane dotyczące zabiegu i przebiegu okresu pooperacyjnego określono dla 53 pacjentów. U wszystkich operowanych pacjentów osiągnięto trwałą niedoczynność tarczycy - co jest głównym celem zabiegu. Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 9 pacjentów (n=9, 16,9%). Najczęstszym powikłaniem była niedoczynność przysadczyc, którą zdiagnozowano u 6 pacjentów (n=6, 11,3%). Niedoczynność przysadczyc okazała się być trwałą u 5 pacjentów (n=5; 9,43%), jeden pacjent po siedmiu miesiącach po operacji nadal wymaga suplementacji wapnia a stężenie PTH znajduje się poniżej progu oznaczalności (nie minął jednak 1 rok od operacji, aby można było rozpoznać trwałą niedoczynność przysadczyc). Chrypka po operacji wystąpiła u 3 pacjentów (n=3, 5,6%) z czego u jednego pacjenta (n=1, 1,9%) okazała się trwałą z powodu niedowładu prawego fałdu głosowego. Jeden pacjent (n=1, 1,9%) wymagał rewizji rany w ciągu doby po operacji z powodu krwawienia.

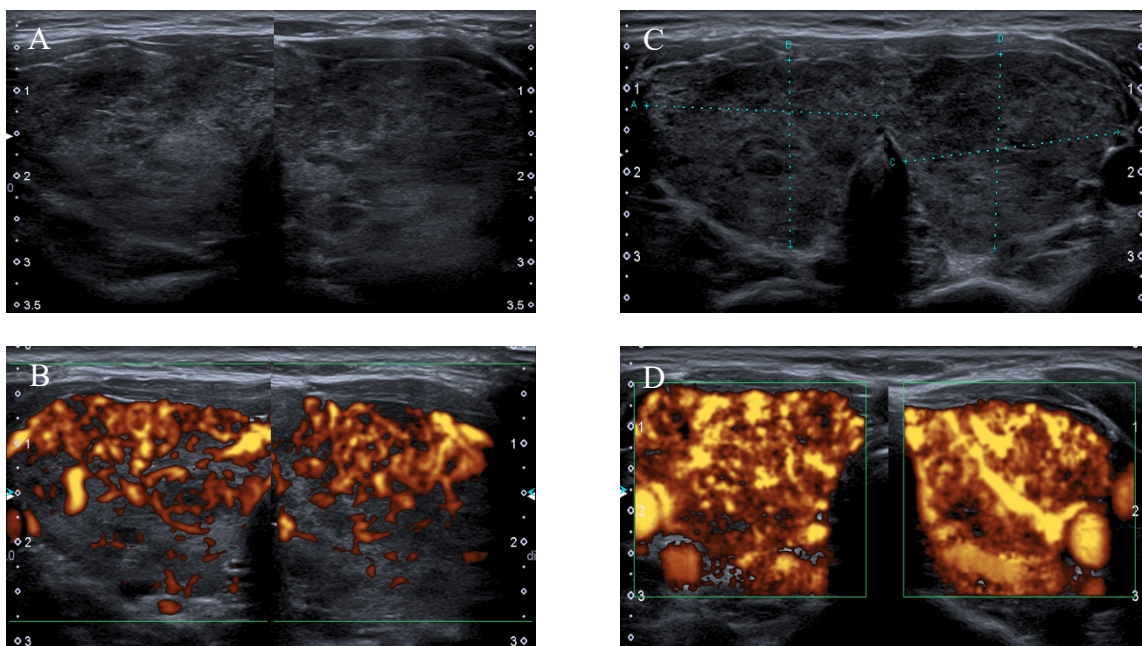
W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym u 3 dziewczynek (n=3, 5,6%) stwierdzono złośliwe zmiany nowotworowe. U dwóch pacjentek stwierdzono raka brodawkowatego tarczycy (ang. Papillary Thyroid Carcinoma, PTC), a u trzeciej pacjentki zdiagnozowano nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy z jądrowymi cechami brodawkowymi (ang. Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-like Nuclear Features, NIFTP). Decyzja o leczeniu operacyjnym z uwagi na współistniejące

zmiany guzkowe była podjęta u 2 pacjentek (3,8%) natomiast u jednej pacjentki decyzja o całkowitej tyreoidektomii nie była podyktowana współistnieniem zmian guzkowych w tarczycy a wynikała z nawrotowości nadczynności tarczycy.

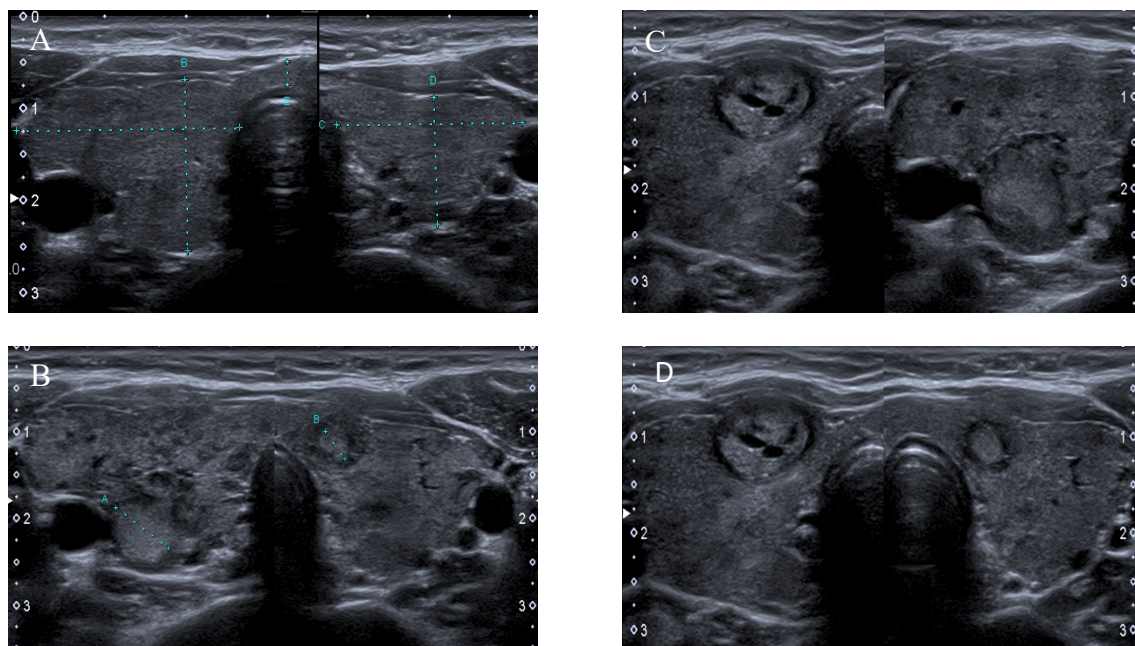
Poniższe zdjęcia przedstawiają omówione wcześniej przypadki złośliwych zmian nowotworowych tarczycy potwierdzonych w badaniu histopatologicznym po całkowitej tyreoidektomii.



Fot. 7A-H. Pacjentka 1. Na zdjęciach A i B widzimy gruczoł tarczowy powiększony, niejednorodny, w całości o obniżonej echogeniczności miększu. Przepływ naczyniowy jest wzmożony. Zdjęcia C, D, F i G przedstawiają zmianę ogniskową w płacie prawym na ścianie przednio-bocznej o nieregularnych granicach, unoszącą torebkę tarczycy. Wewnątrz zmiany widoczne są liczne mikrozwapnienia. Przepływ naczyniowy rejestruje się głównie okołoguzkowo. Zdjęcie E to obraz ww. zmiany w badaniu elastograficznym - obszar nie odróżnia się gęstością od pozostałego miększu tarczycy. Zdjęcie H przedstawia obraz łoża pooperacyjnej bez widocznej tkanki tarczycy. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano raka brodawkowatego tarczycy – wariant klasyczny nieotorebkowany z przerzutami do dwóch węzłów chłonnych – pT1apN1a.



Fot. 8A-D. Pacjentka 2. Nie uwidoczniono zmian guzkowych w badaniu ultrasonograficznym tarczycy przed operacją. Zdjęcia od A do D przedstawiają gruczoł, który był w całości powiększony niejednorodny, głęboko hipoechogeniczny ze znacznie wzmożonym przepływem naczyniowym. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano mikroraka brodawkowatego tarczycy (wariant pęcherzykowy – dominujący, brodawkowaty, nieotorebkowany) – pT1apN0.

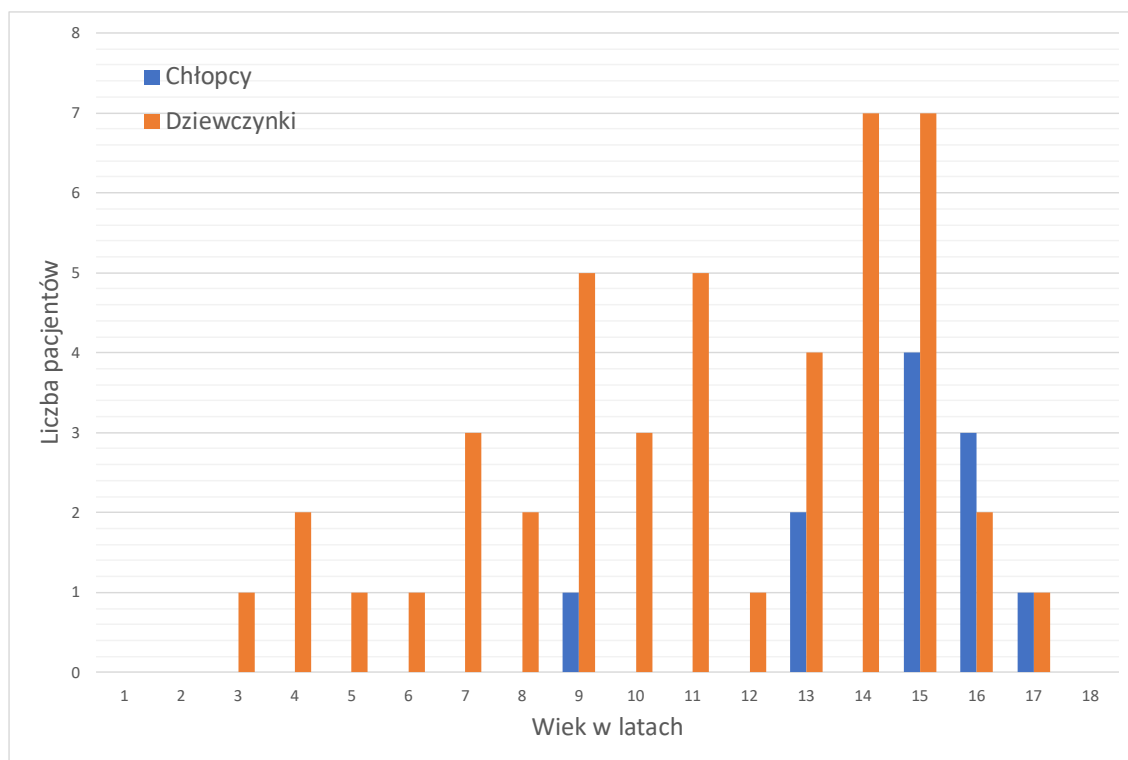


Fot. 9A-D. Pacjentka 3. Zdjęcia A i B przedstawiają obraz ultrasonograficzny tarczycy odpowiednio w chwili rozpoznania choroby GB oraz po 1 roku leczenia tyreostatykiem. Zdjęcia C i D to obrazy po kolejnych 9 miesiącach obserwacji, na których widzimy ujawnienie się zmian ogniskowych w obu płatach tarczycy, owalne, z otoczką halo, izoechogenne w stosunku do otaczającego mięszu tarczycy (mięsz pozaguzkowy jest hipoechogeniczny). W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy z jądrowymi cechami brodawkowymi (ang. Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-like Nuclear Features, NIFTP).

		średnia	mediana
TRAb w momencie rozpoznania choroby	grupa ogółem (n=50)	24,99	20,25
	dziewczynki (n=39)	24,64	19,50
	chłopcy (n=11)	26,25	29,00
TSH μ IU/ml)		0,0	0,0
FT4 ng/dl		4,47	4,21
FT3 pg/ml		20,49	20,78
masa (kg)		45,63	44,85
wzrost (cm)		157,61	159
		wartości w (%)	
płeć	dziewczynki (n=44)	80%	
	chłopcy (n=11)	20%	
wole	obecne (n=54)	100,00%	
	nieobecne (n=0)	0,00%	
wytrzeszcz	obecny (n=33)	61,11%	
	brak wytrzeszczu (n=21)	38,89%	
anty-TPO	dodatnie (n=42)	91,31%	
	ujemne (n=4)	8,69%	
anty-TG	dodatnie (n=32)	69,57%	
	ujemne (n=14)	30,43%	

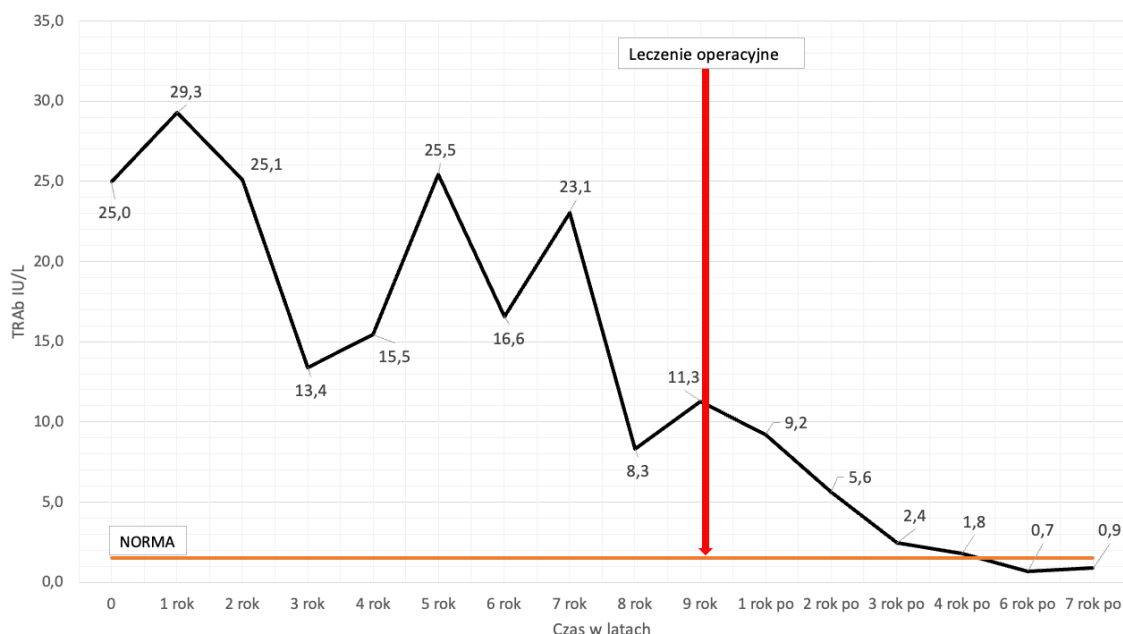
Tabela 5. Charakterystyka grupy leczonej chirurgicznie.

W grupie dzieci leczonych chirurgicznie rozkład wieku pokrywa się z rozkładem w całej badanej grupie pacjentów – pierwszy szczyt zachorowań występuje około 9 roku życia i drugi (bardziej wyrażony) w wieku około 14-15 lat.



Rycina 9. Wiek zachorowania w grupie dzieci leczonych chirurgicznie.

Poniżej zilustrowano przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb w grupie dzieci leczonych chirurgicznie zarówno przed jak i po leczeniu radykalnym. Po leczeniu operacyjnym można zauważyć wyraźny spadek stężenia przeciwciał TRAb jednak ich dodatnie miano utrzymuje się w 3 roku po operacji, ale w niskim stężeniu.



Rok obserwacji	Rozpoznanie (punkt 0)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	operacja	1	2	3	4	5	6
Liczba obserwacji	50	36	32	21	16	6	4	2	1	1		32	13	10	4	3	5

Rycina 10. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb w grupie leczonej operacyjnie podczas całego okresu obserwacji (przed jak i po operacji).

9.5. Analiza statystyczna

W tabelach poniżej zabrano wszystkie dostępne w badaniu dane bez podziału na grupy oraz z podziałem na grupy badane. Zauważa się wyraźny spadek liczby obserwacji – czyli oznaczeń przeciwciał TRAb w czasie co wynika z różnego czasu rozpoznania choroby (pacjent, który zachoruje w wieku 9 lat będzie miał więcej oznaczeń niż ten, który zachoruje w wieku 15 lat), różnego przebiegu choroby u danego pacjenta (pacjenci o lżejszym przebiegu choroby z reguły mieli mniej oznaczeń TRAb), różnego podejścia lekarza prowadzącego do kwestii monitorowania leczenia choroby Gravesa-Basedowa oraz różnej częstości wizyt pacjentów w celu konsultacji i wykonania badań kontrolnych.

Zmienna	Wszystkie analizowane dane – bez podziału na grupy					
	Liczba ważnych obserwacji	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
0	145	17,85806	11,90000	1,900000	86,3000	15,92582
suma 1 rok	97	17,12763	8,40000	0,300000	196,1000	28,33398
suma 2 rok	93	12,99075	3,40000	0,300000	280,6000	32,75402
suma 3 rok	69	8,96449	4,10000	0,300000	41,7000	10,17194
suma 4 rok	47	9,89383	3,00000	0,300000	63,0000	14,50533
suma 5 rok	25	11,50000	3,40000	0,300000	99,3000	21,40185
suma 6 rok	17	8,24706	5,60000	0,000000	48,3000	11,59284
suma 7 rok	11	5,83636	1,50000	0,300000	25,3000	8,80810
suma 8 rok	6	2,43333	1,55000	0,300000	8,3000	2,96625
suma 9 rok	3	4,16667	0,90000	0,300000	11,3000	6,18493
suma 10 rok	2	0,30000	0,30000	0,300000	0,3000	0,00000
suma 11 rok	1	0,40000	0,40000	0,400000	0,4000	
suma 12 rok	2	0,30000	0,30000	0,300000	0,3000	0,00000

Tabela 6. Wszystkie analizowane przeciwciała przeciwireceptorowe TRAb dla grupy badanej.

Zmienna	Wszystkie analizowane dane z podziałem na grupy					
	grupa	Liczba ważnych obserwacji	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum
0	chirurgia	50	24,99000	20,25000	2,00000	86,3000
suma 1 rok	chirurgia	36	29,27722	15,75000	0,40000	196,1000
suma 2 rok	chirurgia	32	25,11688	11,95000	0,30000	280,6000
suma 3 rok	chirurgia	21	13,41429	8,10000	0,50000	41,7000
suma 4 rok	chirurgia	16	15,45000	12,20000	0,30000	63,0000
suma 5 rok	chirurgia	6	25,45000	14,00000	0,90000	99,3000
suma 6 rok	chirurgia	4	16,57500	6,65000	4,70000	48,3000
suma 7 rok	chirurgia	2	23,05000	23,05000	20,80000	25,3000
suma 8 rok	chirurgia	1	8,30000	8,30000	8,30000	8,3000
suma 9 rok	chirurgia	1	11,30000	11,30000	11,30000	11,3000
suma 10 rok	chirurgia	0				
suma 11 rok	chirurgia	0				
suma 12 rok	chirurgia	0				
0	radiojod	14	19,78571	10,90000	3,400000	52,80000
suma 1 rok	radiojod	12	7,25833	5,55000	1,700000	20,10000
suma 2 rok	radiojod	13	11,88462	4,90000	0,300000	72,60000
suma 3 rok	radiojod	10	11,22000	11,30000	3,200000	22,70000
suma 4 rok	radiojod	8	16,47625	5,15500	1,800000	49,60000
suma 5 rok	radiojod	4	10,22500	6,95000	3,400000	23,60000
suma 6 rok	radiojod	4	4,50000	4,35000	0,000000	9,30000
suma 7 rok	radiojod	2	5,90000	5,90000	5,400000	6,40000
suma 8 rok	radiojod	0				
suma 9 rok	radiojod	0				
suma 10 rok	radiojod	0				
suma 11 rok	radiojod	0				
suma 12 rok	radiojod	0				
0	tyreostatyk	81	13,31925	9,500000	1,900000	61,00000
suma 1 rok	tyreostatyk	49	10,61837	6,200000	0,300000	93,70000
suma 2 rok	tyreostatyk	48	5,20625	1,900000	0,300000	89,10000
suma 3 rok	tyreostatyk	38	5,91184	1,850000	0,300000	34,30000
suma 4 rok	tyreostatyk	23	3,73913	1,500000	0,300000	23,30000
suma 5 rok	tyreostatyk	15	6,26000	2,400000	0,300000	50,90000
suma 6 rok	tyreostatyk	9	6,21111	1,400000	0,400000	19,50000
suma 7 rok	tyreostatyk	7	0,90000	1,100000	0,300000	1,50000
suma 8 rok	tyreostatyk	5	1,26000	1,100000	0,300000	2,20000
suma 9 rok	tyreostatyk	2	0,60000	0,600000	0,300000	0,90000
suma 10 rok	tyreostatyk	2	0,30000	0,300000	0,300000	0,30000
suma 11 rok	tyreostatyk	1	0,40000	0,400000	0,400000	0,40000
suma 12 rok	tyreostatyk	2	0,30000	0,300000	0,300000	0,30000

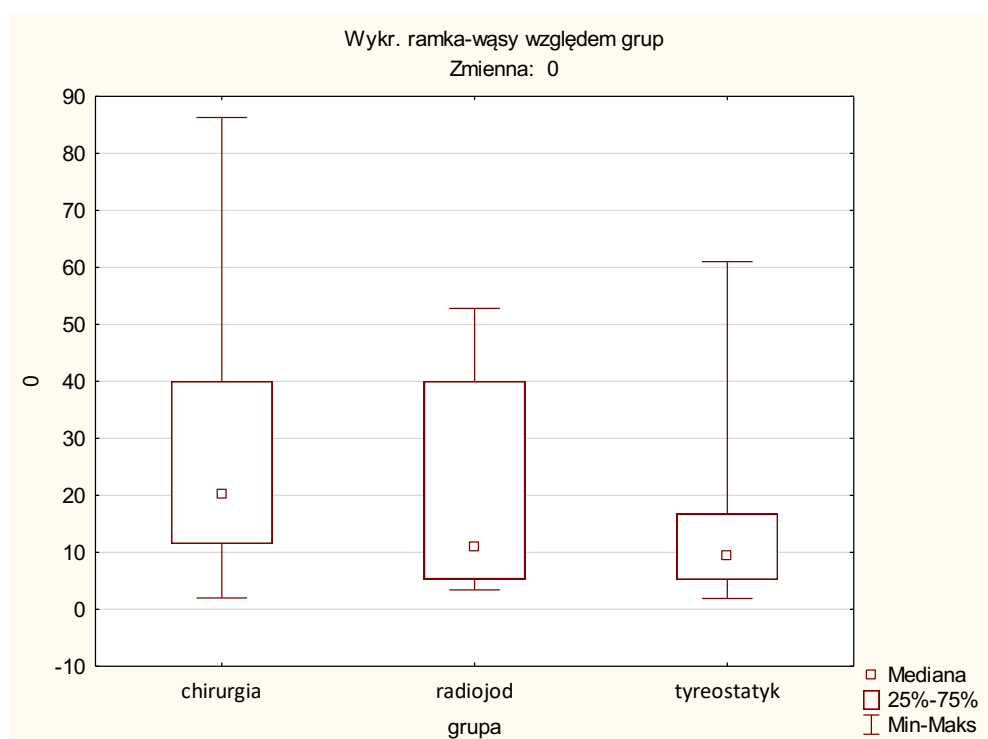
Tabela 7. Wszystkie analizowane przeciwciała przeciwireceptorowe TRAb z podziałem na grupy, w zależności od sposobu leczenia.

9.6. Analiza różnic w rozkładach wartości przeciwciał TRAb w poszczególnych punktach czasowych dla wyróżnionych grup pacjentów przed podjęciem decyzji o leczeniu radykalnym.

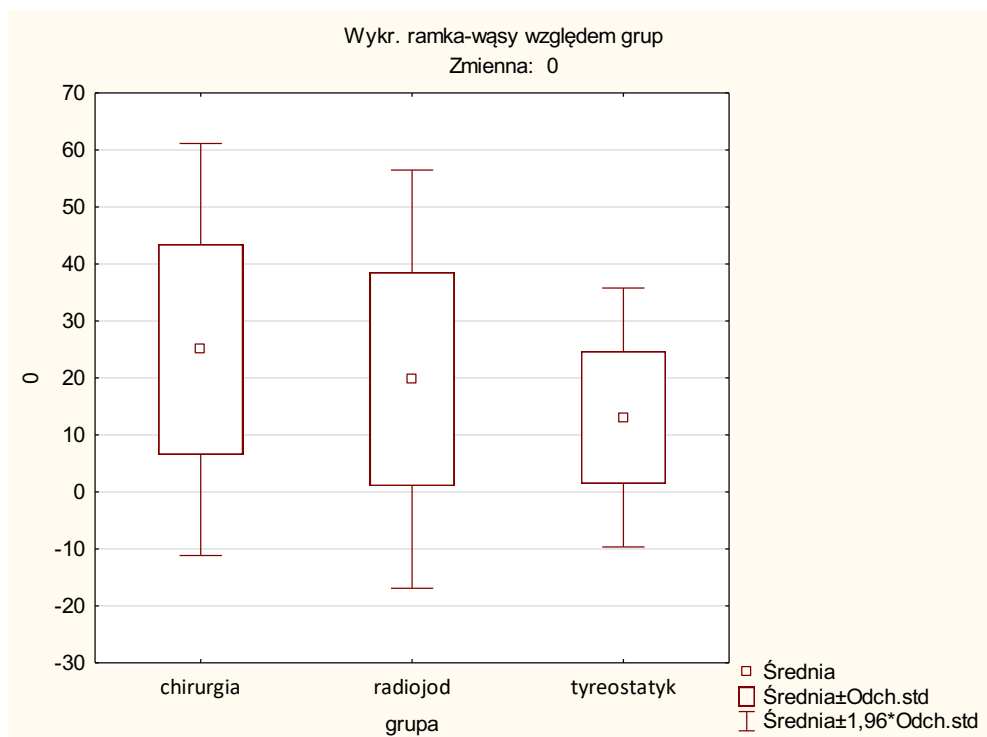
9.6.1. Punkt 0 – wartości przeciwciał TRAb w chwili rozpoznania choroby

Zależna: punkt 0	ANOVA rang Kruskala-Wallisa; p=0,0001			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
chirurgia	1	50	4607,500	92,15000
radiojod	2	14	1033,500	73,82143
tyreostatyk	3	81	4799,000	59,98750
Zależna: punkt 0	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); Test Kruskala-Wallisa, p=0,0001			
	chirurgia R:92,150	radiojod R:73,821	tyreostatyk R:59,987	
chirurgia		0,438539	0,000057	
radiojod	0,438539		0,756921	
tyreostatyk	0,000057	0,756921		

Tabela 8. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb w momencie rozpoznania (punkt 0).



Rycina 11. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych w momencie rozpoznania choroby.



Rycina 12. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych w momencie rozpoznania choroby.

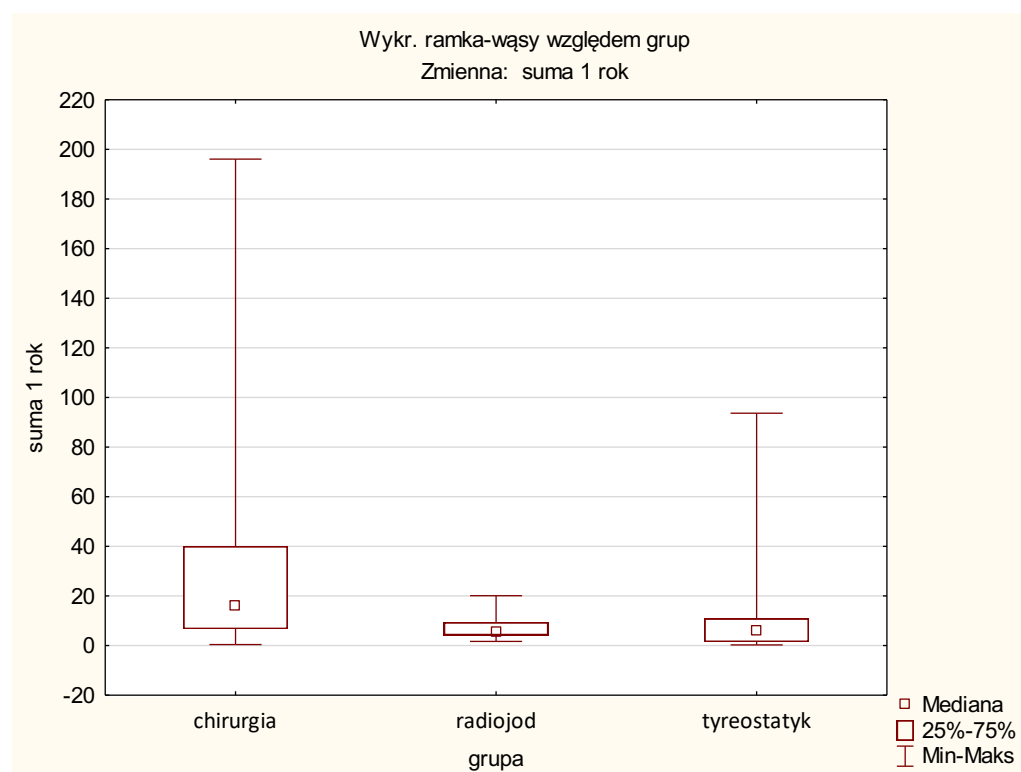
Wniosek:

1. W chwili rozpoznania (punkt=0) wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną chirurgicznie (grupa leczona chirurgicznie miała wyższe stężenie).
2. Nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną radiojodem
3. Nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie

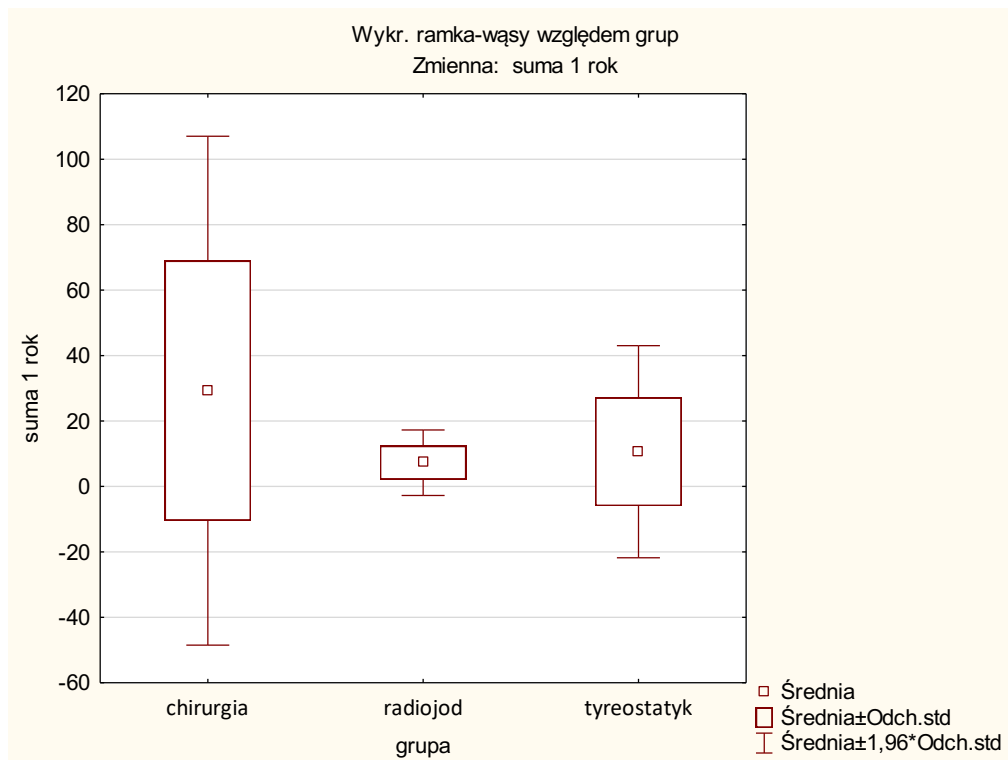
9.6.2. Wartości przeciwciał TRAb po roku leczenia zachowawczego.

Zależna: suma TRAb po 1 roku leczenia	ANOVA rang Kruskala-Wallisa; p=0,0100			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
chirurgia	1	36	2169,000	60,25000
radiojod	2	12	528,500	44,04167
tyreostatyk	3	49	2055,500	41,94898
Zależna: suma TRAb po roku leczenia	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); Test Kruskala-Wallisa p=0,0100			
	chirurgia R:60,250	radiojod R:44,042	tyreostatyk R:41,949	
chirurgia		0,252162	0,009165	
radiojod	0,252162		1,000000	
tyreostatyk	0,009165	1,000000		

Tabela 9. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 1 roku leczenia zachowawczego.



Rycina 13. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 1 roku od rozpoznania choroby.



Rycina 14. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 1 roku od rozpoznania choroby.

Wniosek:

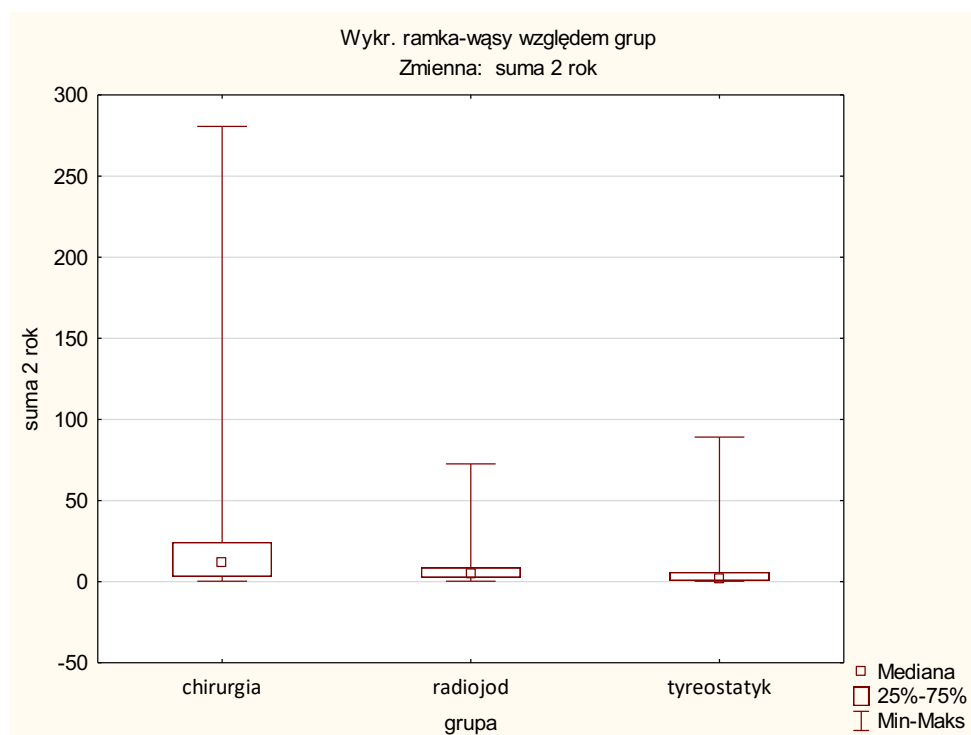
1. Po 1 roku leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną chirurgicznie (w tej grupie stężenie było wyższe).
2. Po 1 roku leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną radiojodem
3. Po 1 roku leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie

9.6.3. Wartości przeciwciał TRAb po 2 latach leczenia zachowawczego.

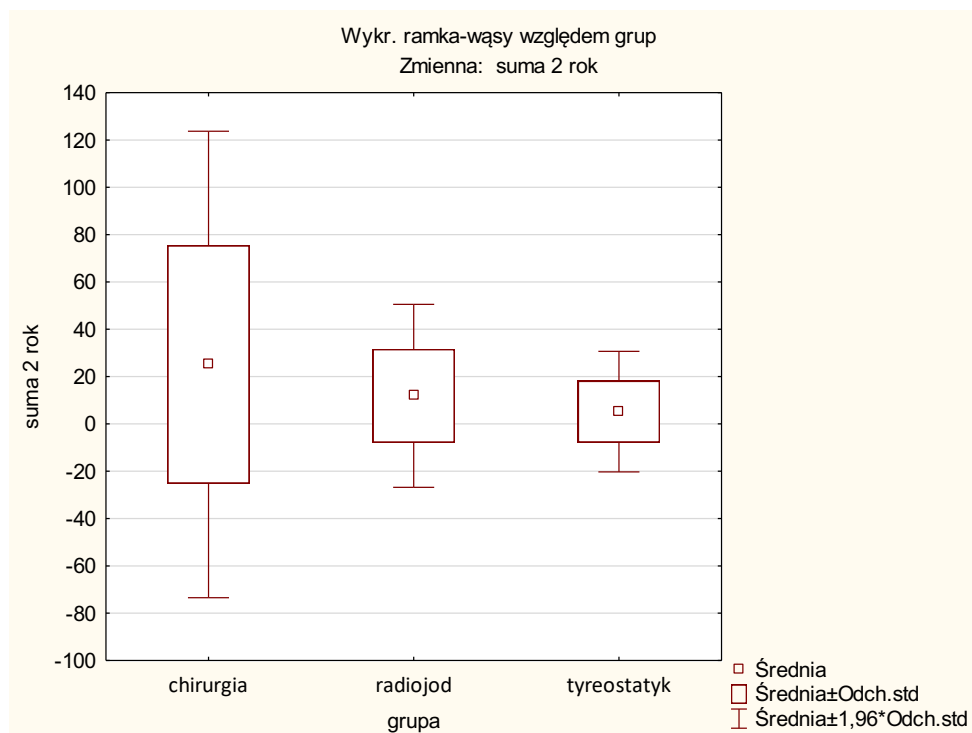
Zależna: suma TRAb po 2 latach leczenia	ANOVA rang Kruskala-Wallisa; p=0,0000			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
chirurgia	1	32	2030,000	63,43750
radiojod	2	13	669,500	51,50000
tyreostatyk	3	48	1671,500	34,82292

Zależna: suma TRAb po 2 latach leczenia	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); Test Kruskala-Wallisa, p=0,0000		
	chirurgia R:63,438	radiojod R:51,500	tyreostatyk R:34,823
chirurgia		0,536126	0,000010
radiojod	0,536126		0,144394
tyreostatyk	0,000010	0,144394	

Tabela 10. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 2 latach leczenia zachowawczego.



Rycina 15. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 2 latach od rozpoznania choroby.



Rycina 16. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 2 latach od rozpoznania choroby.

Wniosek:

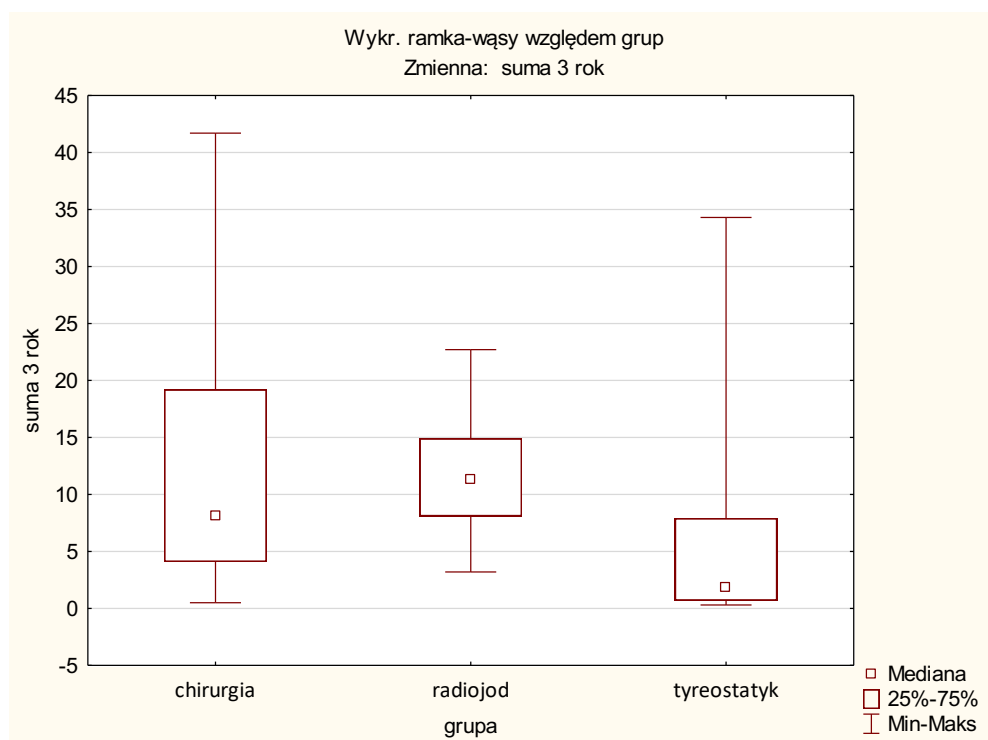
1. Po 2 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną jedynie zachowawczo a grupą, która ostatecznie będzie leczona operacyjnie – wyższe stężenie (grupa chirurgiczna)
2. Po 2 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną radiojodem
3. Po 2 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie

9.6.4. Wartości przeciwciał TRAb po 3 latach leczenia zachowawczego.

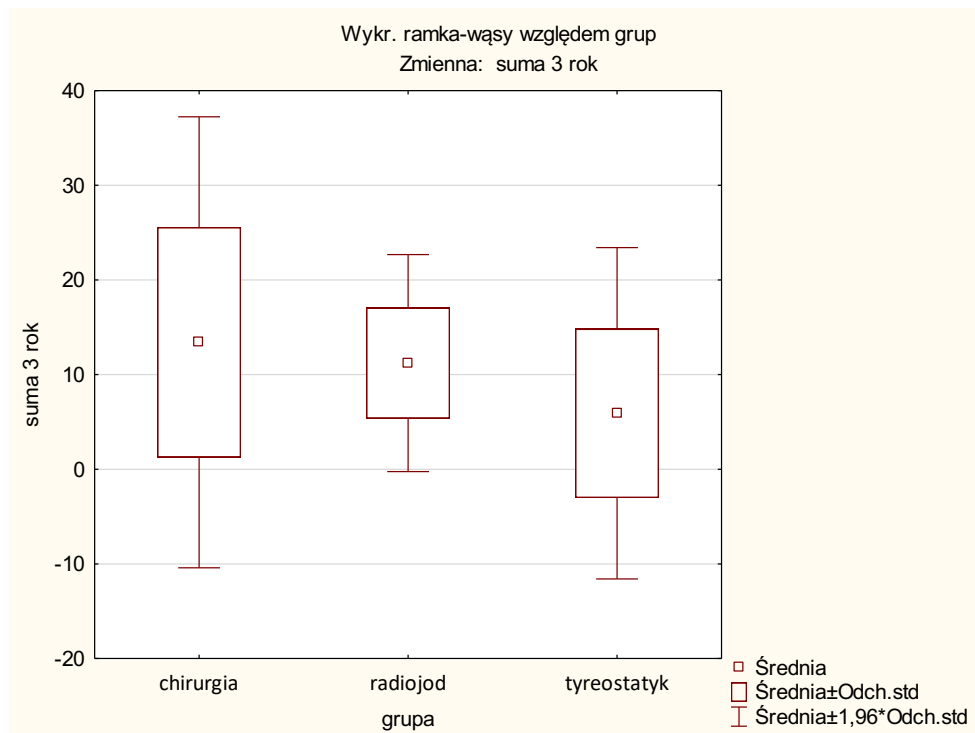
Zależna: suma TRAb po 3 latach leczenia	ANOVA rang Kruskala-Wallisa; p=,0004			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
chirurgia	1	21	944,000	44,95238
radiojod	2	10	466,000	46,60000
tyreostatyk	3	38	1005,000	26,44737

Zależna: suma TRAb po 3 latach leczenia	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); Test Kruskala-Wallisa, p=0,0004		
	chirurgia R:44,952	radiojod R:46,600	tyreostatyk R:26,447
chirurgia		1,000000	0,002080
radiojod	1,000000		0,014126
tyreostatyk	0,002080	0,014126	

Tabela 11. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 3 latach leczenia zachowawczego.



Rycina 17. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 3 latach od rozpoznania choroby.



Rycina 18. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 3 latach od rozpoznania choroby.

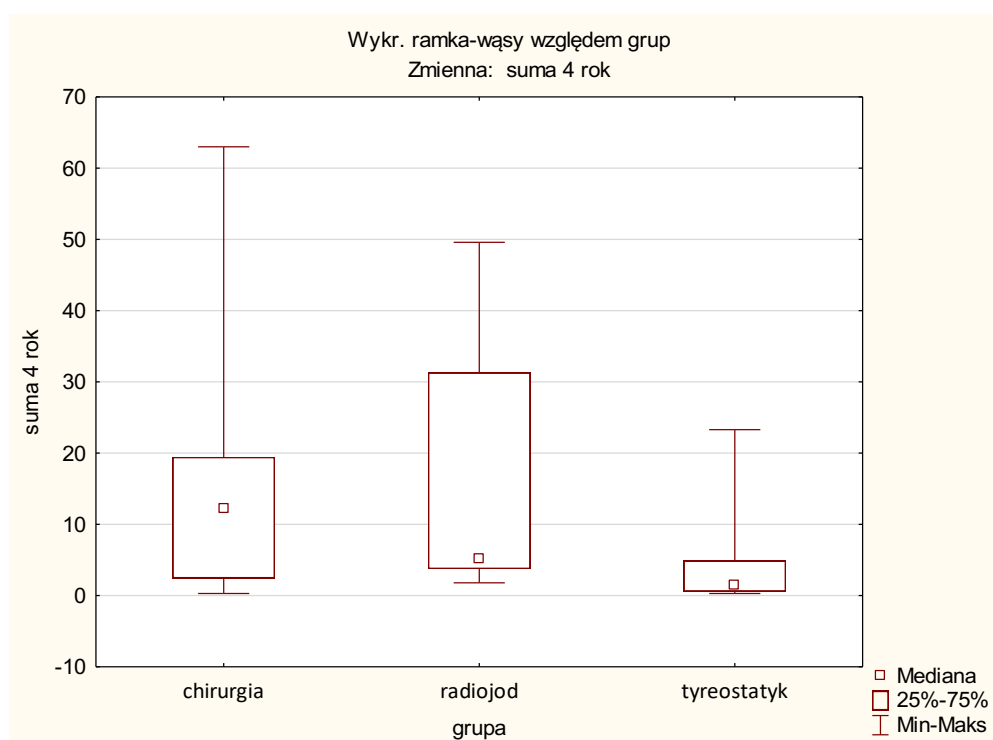
Wniosek:

1. Po 3 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną chirurgicznie (wyższe w grupie leczonej chirurgicznie).
2. Po 3 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną radiojodem (wyższe w grupie leczonej radiojodem).
3. Po 3 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie.

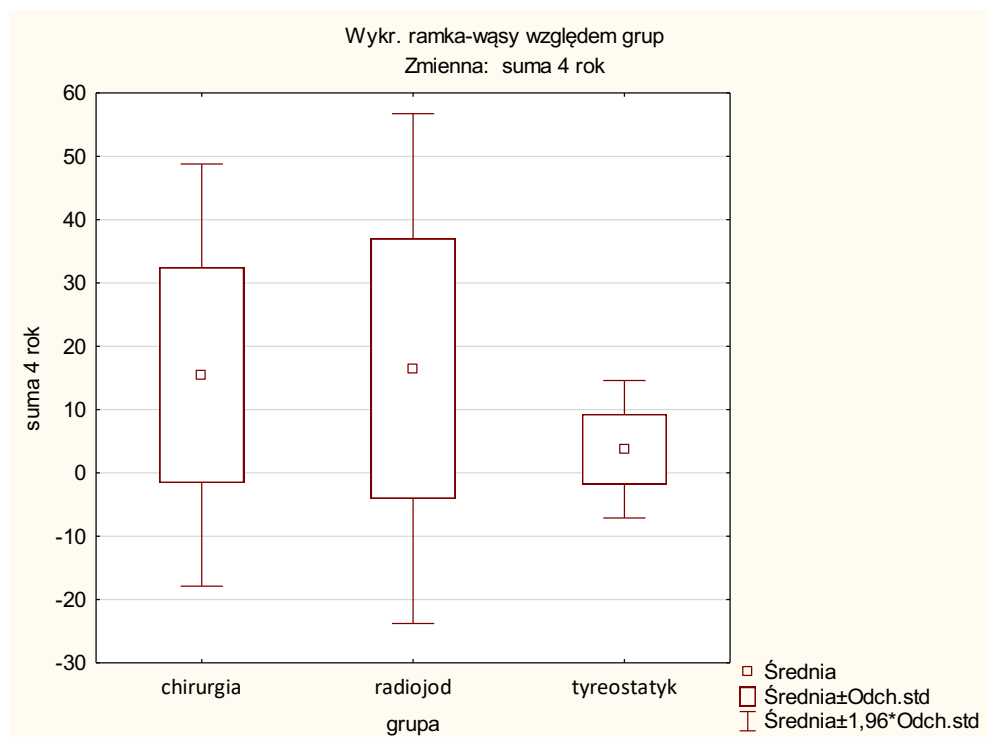
9.6.5. Wartości przeciwciał TRAb po 4 latach leczenia zachowawczego.

Zależna: suma TRAb po 4 latach leczenia	ANOVA rang Kruskala-Wallisa; p=0,0041			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
chirurgia	1	16	481,0000	30,06250
radiojod	2	8	250,5000	31,31250
tyreostatyk	3	23	396,5000	17,23913
Zależna: suma TRAb po 4 latach leczenia	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); Test Kruskala-Wallisa, p=0,0041			
	chirurgia R:30,063	radiojod R:31,313	tyreostatyk R:17,239	
chirurgia		1,000000	0,012203	
radiojod	1,000000		0,037193	
tyreostatyk	0,012203	0,037193		

Tabela 12. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 4 latach leczenia zachowawczego.



Rycina 19. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 4 latach od rozpoznania choroby.



Rycina 20. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 4 latach od rozpoznania choroby.

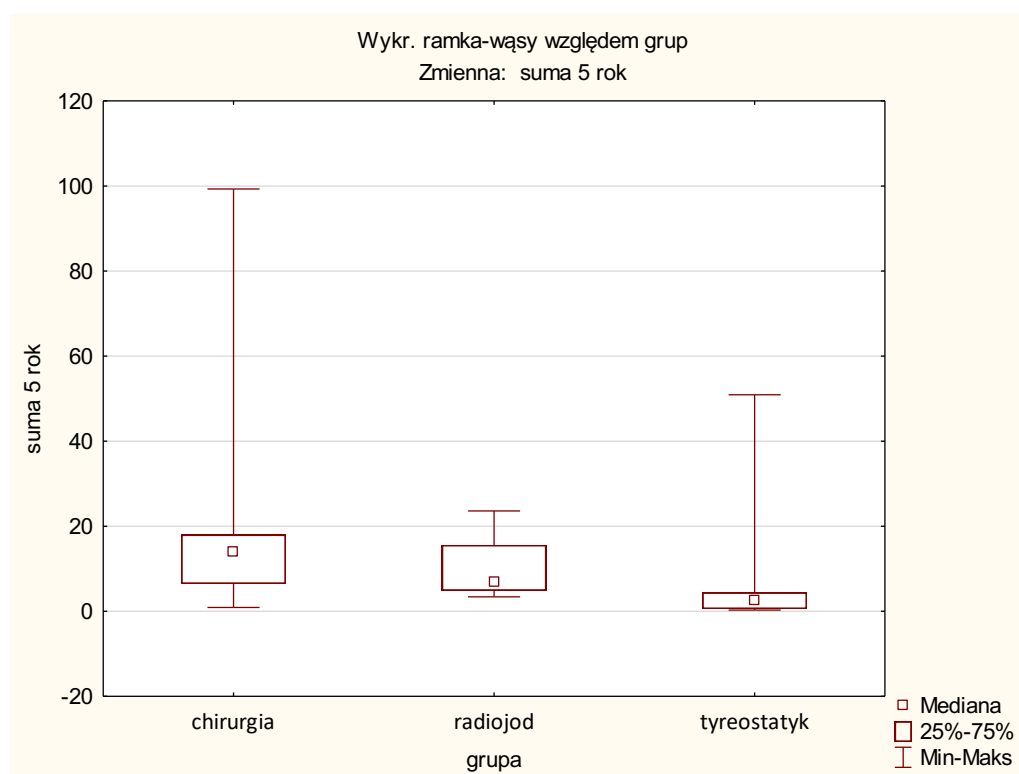
Wniosek:

1. Po 4 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną chirurgicznie (wyższe w grupie leczonej chirurgicznie).
2. Po 4 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą, leczoną radiojodem (wyższe w grupie leczonej radiojodem).
3. Po 4 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie.

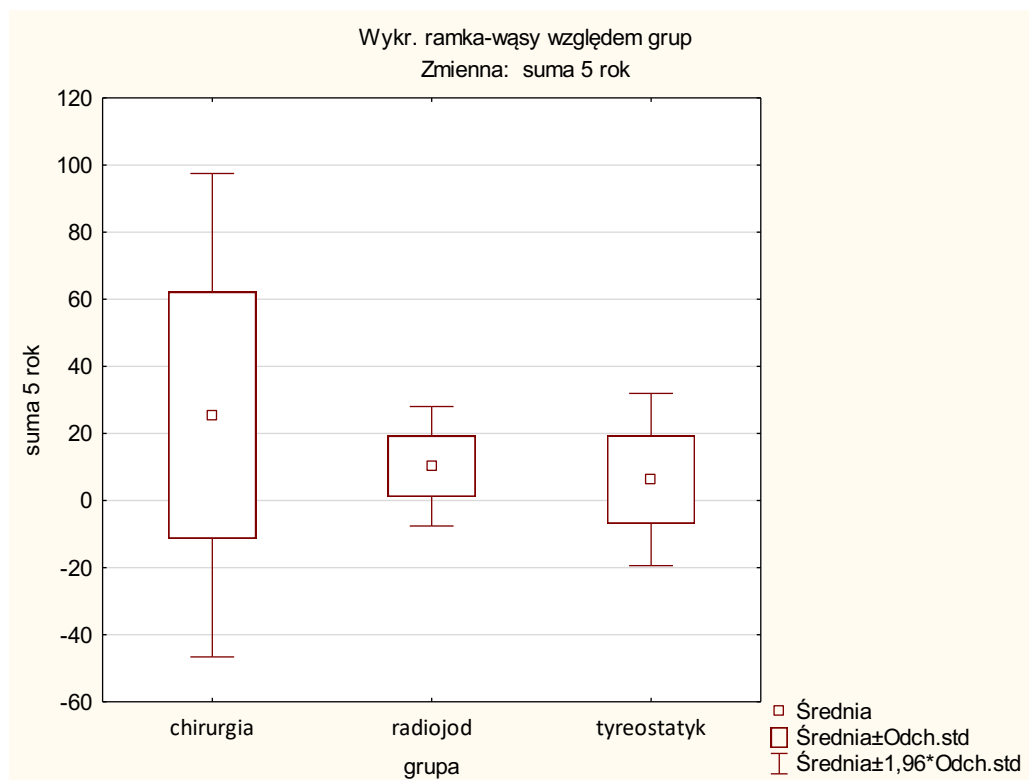
9.6.6. Wartości przeciwciał TRAb po 5. latach leczenia zachowawczego.

Zależna: suma TRAb po 5 latach leczenia	ANOVA rang Kruskala-Wallisa; p=0,0210			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
chirurgia	1	6	110,0000	18,33333
radiojod	2	4	70,0000	17,50000
tyreostatyk	3	15	145,0000	9,66667
Zależna: suma TRAb po 5 latach leczenia	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); Test Kruskala-Wallisa; p=0,0210			
	chirurgia R:18,333	radiojod R:17,500	tyreostatyk R:9,6667	
chirurgia		1,000000	0,044331	
radiojod	1,000000		0,175720	
tyreostatyk	0,044331	0,175720		

Tabela 13. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 5 latach leczenia zachowawczego.



Rycina 21. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 5 latach od rozpoznania choroby.



Rycina 22. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 5 latach od rozpoznania choroby.

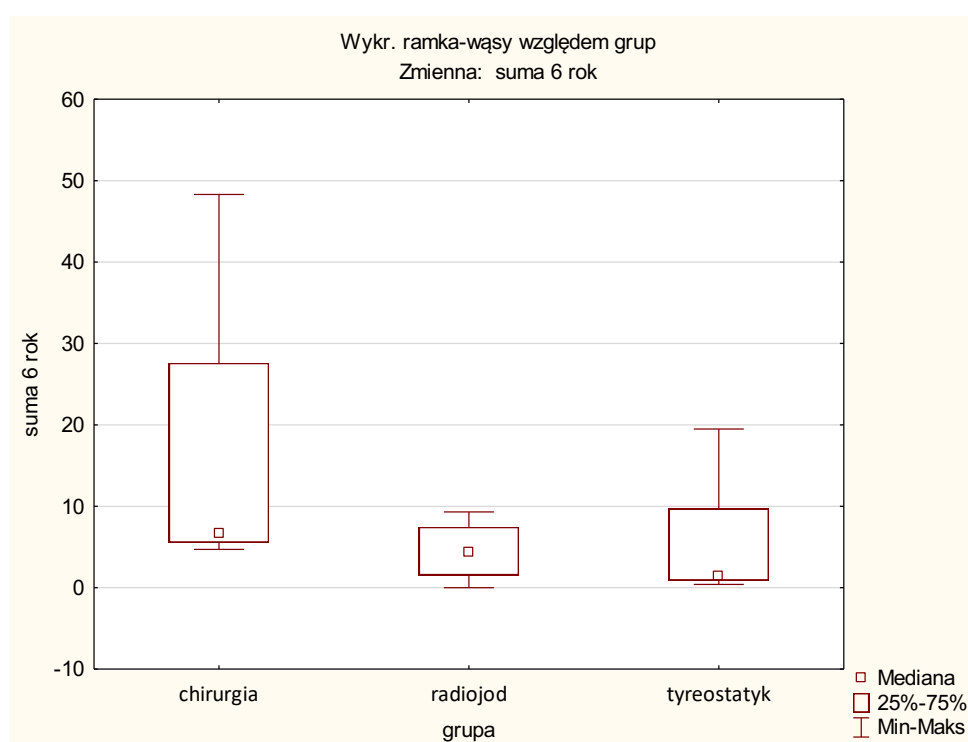
Wniosek:

1. Po 5 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną chirurgicznie (wyższe w grupie leczonej chirurgicznie).
2. Po 5 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną radiojodem
3. Po 5 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie

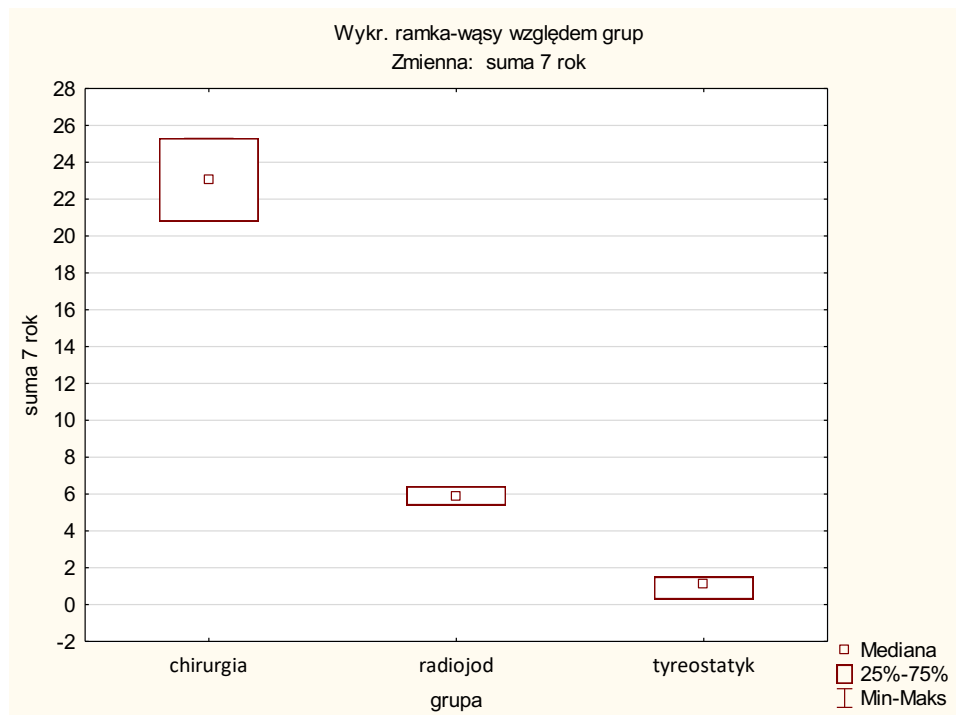
9.6.7. Wartości przeciwciał TRAb po 6. i 7. latach leczenia zachowawczego.

Zależna: suma TRAb po 6 latach leczenia	ANOVA rang Kruskala-Wallisa; p=0,4719			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
chirurgia	1	4	46,00000	11,50000
radiojod	2	4	29,00000	7,25000
tyreostatyk	3	9	78,00000	8,66667
Zależna: suma TRAb po 7 latach leczenia	ANOVA rang Kruskala-Wallisa; p=0,0231			
	Kod	N ważnych	Suma Rang	Średnia Ranga
chirurgia	1	2	21,00000	10,50000
radiojod	2	2	17,00000	8,50000
tyreostatyk	3	7	28,00000	4,00000

Tabela 14. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 6 i 7 latach leczenia zachowawczego.



Rycina 23. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 6 latach od rozpoznania choroby.



Rycina 24. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 7 latach od rozpoznania choroby.

Wniosek:

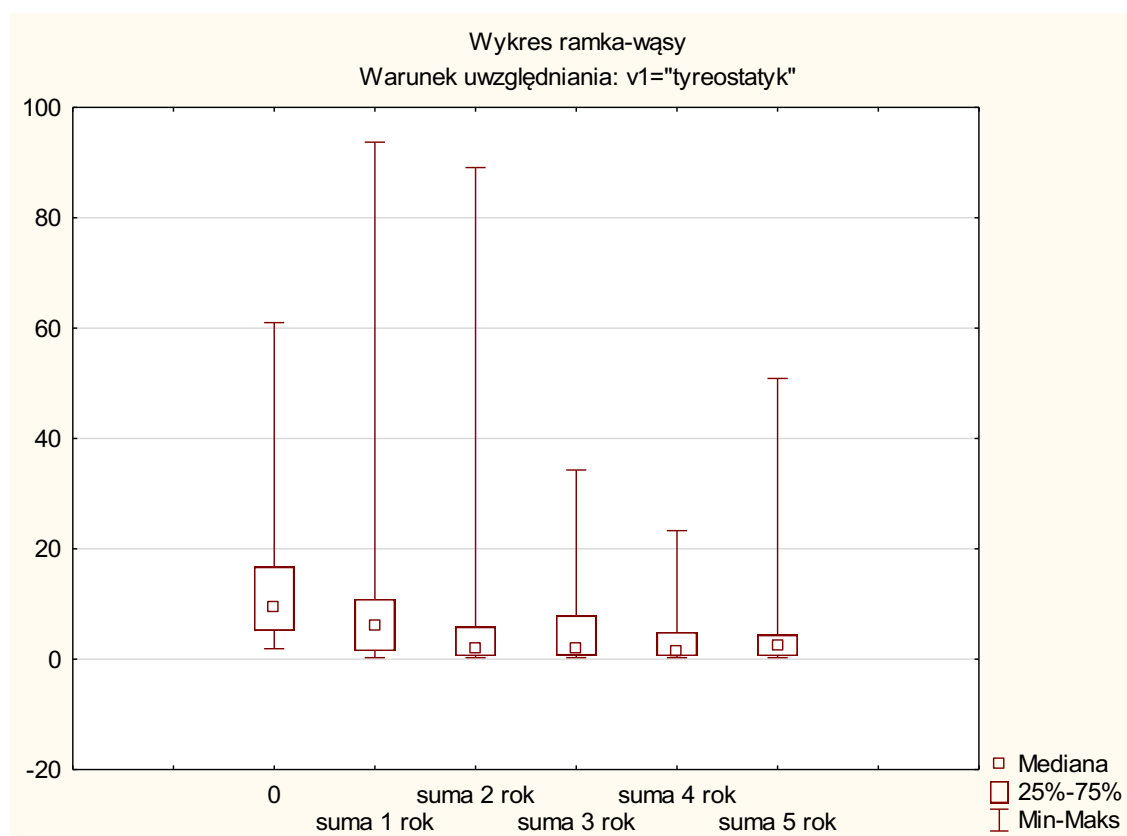
- Po 6. i 7. latach leczenia zachowawczego grupa dzieci, u których oznaczano przeciwciała TRAb jest zbyt mała do wyciągnięcia wniosków.

9.7. Analiza zmienności stężenia przeciwciał TRAb w czasie pierwszych 5 lat obserwacji w poszczególnych grupach badanych przed leczeniem radykalnym.

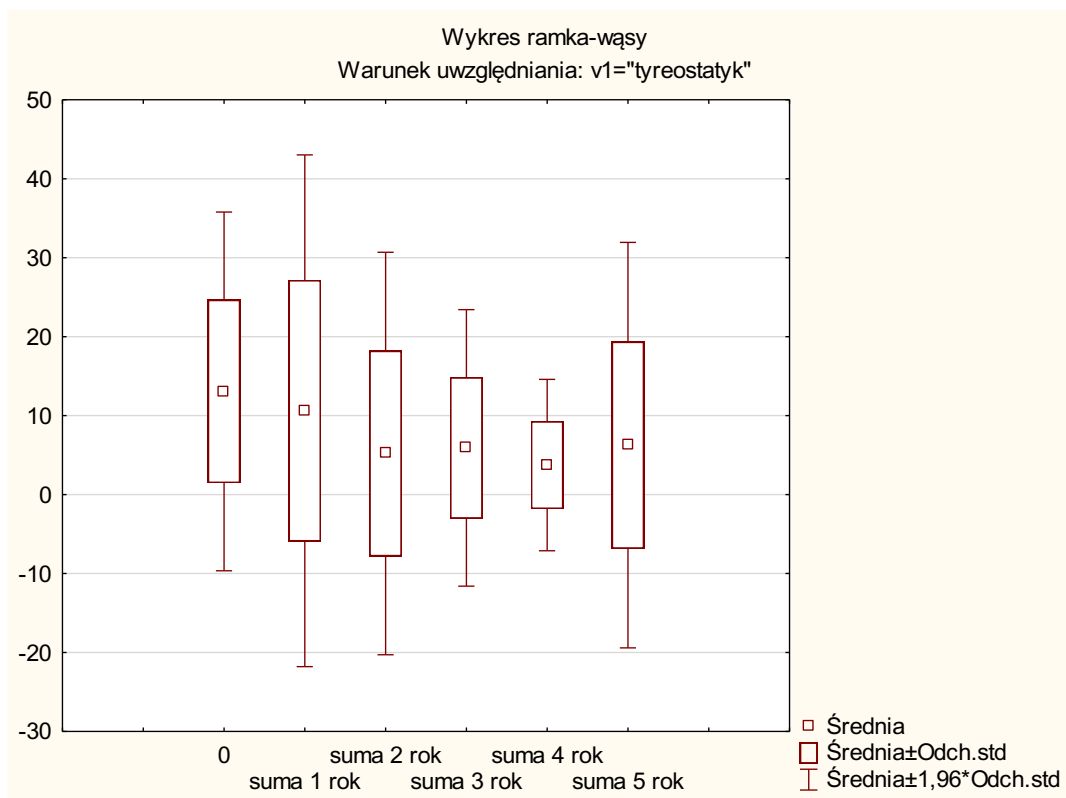
9.7.1. Grupa leczona tyreostatykiem

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla; $p=0,00804$			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch. std
rozpoznanie	5,285714	37,00000	9,428571	9,52693
suma 1 rok	3,357143	23,50000	4,828571	7,30427
suma 2 rok	2,142857	15,00000	1,414286	1,29798
suma 3 rok	4,714286	33,00000	5,800000	7,06612
suma 4 rok	3,000000	21,00000	2,771429	3,37723
suma 5 rok	2,500000	17,50000	8,214286	18,83794

Tabela 15. Test ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla dla grupy leczonej tyreostatykiem



Rycina 25. Wykres przedstawiający mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej tyreostatykiem.



Rycina 26. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej tyreostatykiem.

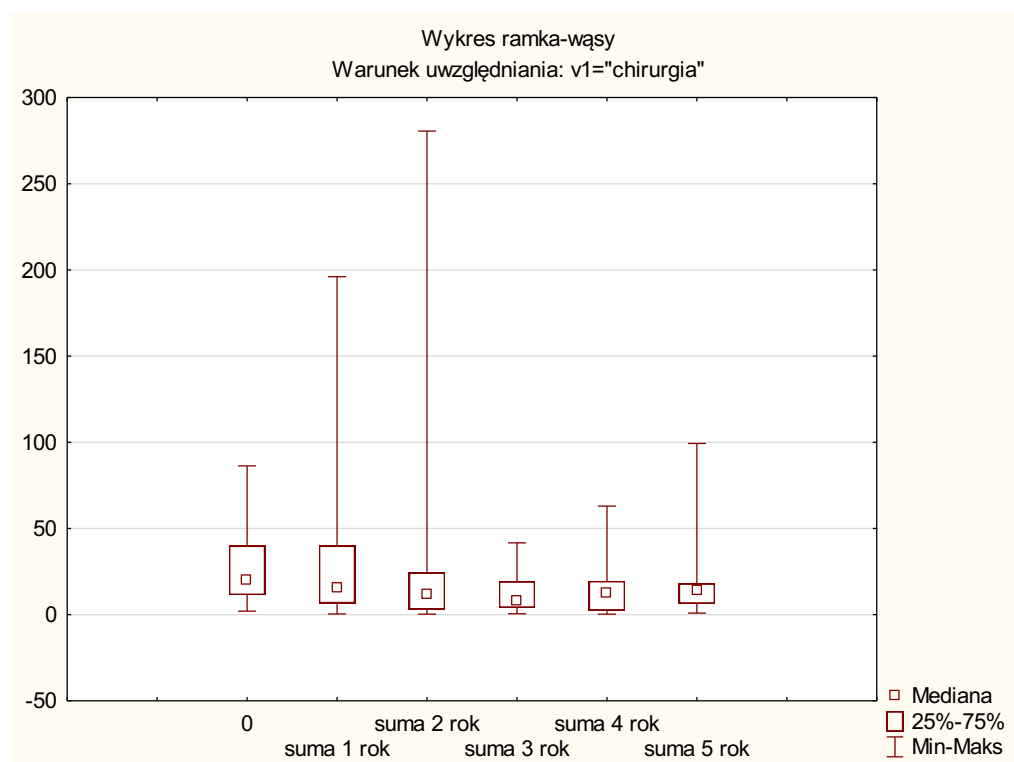
Wniosek:

1. Wykazano istotną statystycznie zmienność stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w grupie leczonej tyreostatykiem w ciągu pierwszych pięciu lat obserwacji – zaobserwowano istotny spadek przeciwciał TRAb (zaobserwowano istotny trend spadkowy)

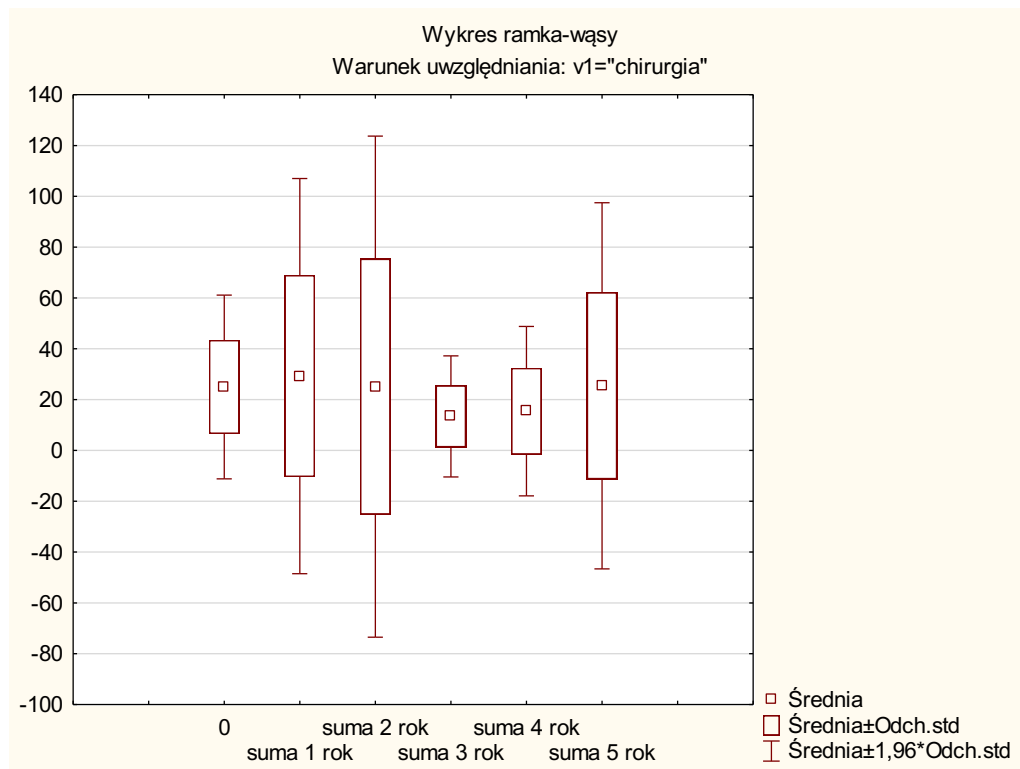
9.7.2. Grupa leczona chirurgicznie

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla; $p=0,45227$			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch. std
rozpoznanie	3,250000	6,50000	21,00000	26,87006
suma 1 rok	2,750000	5,50000	20,20000	28,00143
suma 2 rok	6,000000	12,00000	65,70000	40,30509
suma 3 rok	2,500000	5,00000	6,10000	2,82843
suma 4 rok	3,000000	6,00000	11,60000	12,58650
suma 5 rok	3,500000	7,00000	14,30000	5,23259

Tabela 16. Test ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla dla grupy leczonej chirurgicznie.



Rycina 27. Wykres przedstawiający mediany przeciwciał przeciwreceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej chirurgicznie



Rycina 28. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej chirurgicznie.

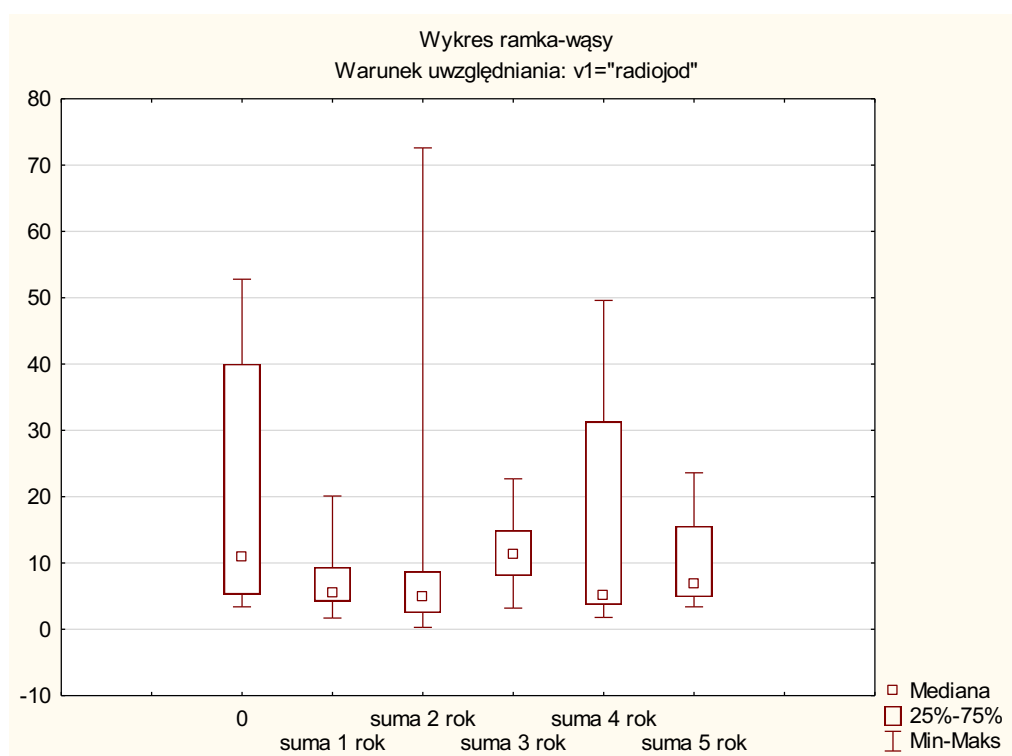
Wniosek:

1. Nie wykazano istotnych zmian w czasie w rozkładach wartości stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w grupie leczonej chirurgicznie w ciągu pierwszych 5 lat leczenia zachowawczego – brak istotnego spadku stężenia przeciwciał.

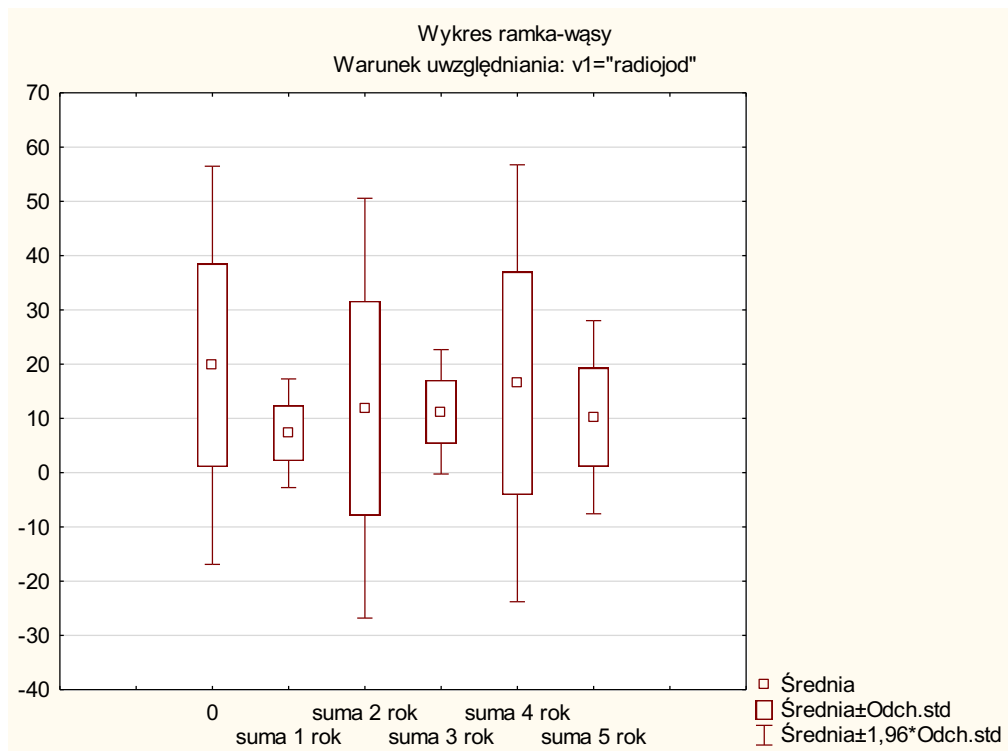
9.7.3. Grupa leczona radiojodem

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla; $p=0,80836$			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch. std
rozpoznanie	3,000000	6,00000	6,10000	1,13137
suma 1 rok	2,500000	5,00000	5,00000	3,67696
suma 2 rok	4,000000	8,00000	6,35000	3,32340
suma 3 rok	5,000000	10,00000	11,70000	4,52548
suma 4 rok	3,500000	7,00000	25,35000	33,30473
suma 5 rok	3,000000	6,00000	6,95000	0,77782

Tabela 17. Test ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla dla grupy leczonej radiojodem



Rycina 29. Wykres przedstawiający mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej radiojodem.



Rycina 30. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej radiojodem.

Wniosek:

1. Nie wykazano istotnych zmian w czasie w rozkładach wartości stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w grupie leczonej radiojodem w ciągu pierwszych 5 lat leczenia zachowawczego – brak istotnego spadku stężenia przeciwciał w czasie.

9.8. Analiza różnic w rozkładach wartości przeciwciał TRAb w poszczególnych punktach czasowych dla grupy leczonej chirurgicznie i radiojodem po decyzji o leczeniu radykalnym

9.8.1. Statystyka opisowa

Zmienna	Analizowanych danych bez podziału na grupy po leczeniu radykalnym					
	Liczba oznaczeń TRAb	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. std
suma 1 rok po	42	18,21667	5,150000	0,500000	103,3000	29,00392
suma 2 rok po	21	7,40000	3,700000	0,400000	28,4000	8,60250
suma 3 rok po	12	3,04250	2,200000	0,300000	8,8000	2,82802
suma 4 rok po	5	2,28000	1,500000	1,000000	4,3000	1,47885
suma 6 rok po	3	0,70000	0,500000	0,300000	1,3000	0,52915
suma 7 i więcej lat po	5	0,90000	0,800000	0,400000	1,7000	0,52440

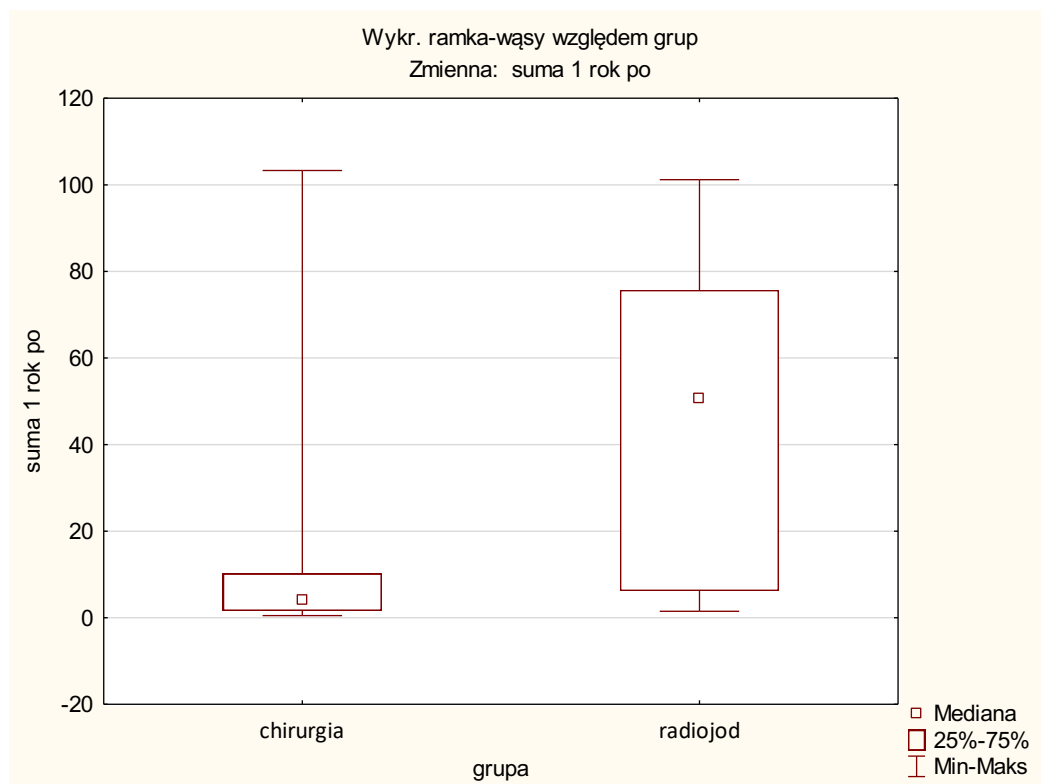
Tabela 18. Całość analizowanych danych w grupie leczonej chirurgicznie i radiojodem po decyzji o leczeniu radykalnym.

Zmienna	Analizowane dane z podziałem na grupy po leczeniu radykalnym					
	grupa	Liczba oznaczeń TRAb	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum
suma 1 rok po	chirurgia	32	9,215625	4,200000	0,500000	103,3000
suma 2 rok po	chirurgia	13	5,638462	3,500000	0,400000	28,4000
suma 3 rok po	chirurgia	10	2,440000	1,350000	0,300000	6,3000
suma 4 rok po	chirurgia	4	1,775000	1,350000	1,000000	3,4000
suma 6 rok po	chirurgia	3	0,700000	0,500000	0,300000	1,3000
suma 7 i więcej lat po	chirurgia	5	0,900000	0,800000	0,400000	1,7000
suma 1 rok po	radiojod	10	47,02000	50,75000	1,500000	101,2000
suma 2 rok po	radiojod	8	10,26250	5,45000	1,200000	22,5000
suma 3 rok po	radiojod	2	6,05500	6,05500	3,310000	8,8000
suma 4 rok po	radiojod	1	4,30000	4,30000	4,300000	4,3000
suma 6 rok po	radiojod	0				
suma 7 i więcej lat po	radiojod	0				

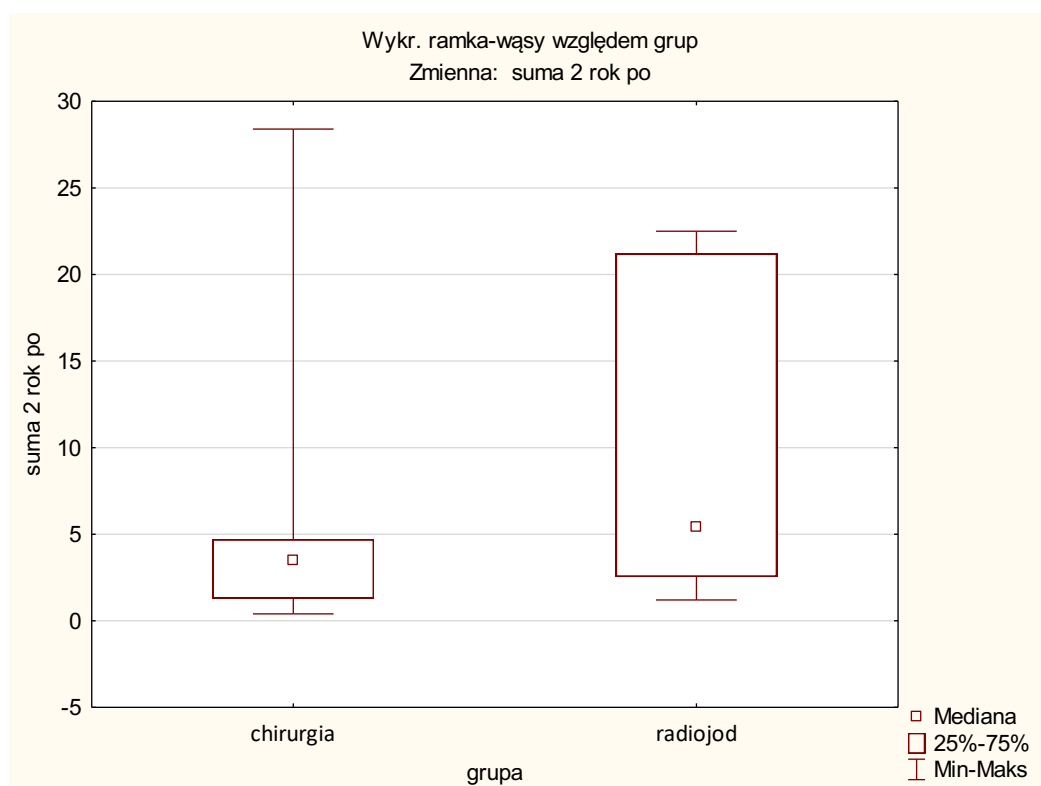
Tabela 19. Całość analizowanych danych z podziałem na grupy po decyzji o leczeniu radykalnym.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya					
	Suma rang chirurgia	Suma rang radiojod	U	Z	p	Z popraw.
suma 1 rok po	589,0000	314,0000	61,00000	-2,90883	0,003628	-2,90906
suma 2 rok po	125,0000	106,0000	34,00000	-1,26736	0,205027	-1,26736
suma 3 rok po	58,0000	20,0000	3,00000	-1,39642	0,162588	-1,40133
suma 4 rok po			0,00000	0,00000	1,000000	0,00000
suma 6 rok po			0,00000	0,00000	1,000000	0,00000
suma 7 i więcej lat po			0,00000	0,00000	1,000000	0,00000
Zmienna						
	p	Liczba oznaczeń chirurgia	Liczba oznaczeń radiojod	2*1str. dokł. p		
suma 1 rok po	0,003625	32	10	0,002578		
suma 2 rok po	0,205027	13	8	0,210261		
suma 3 rok po	0,161116	10	2	0,181818		
suma 4 rok po	1,000000	4	1	0,000000		
suma 6 rok po	1,000000	3	0	0,000000		
suma 7 i więcej lat po	1,000000	5	0	0,000000		

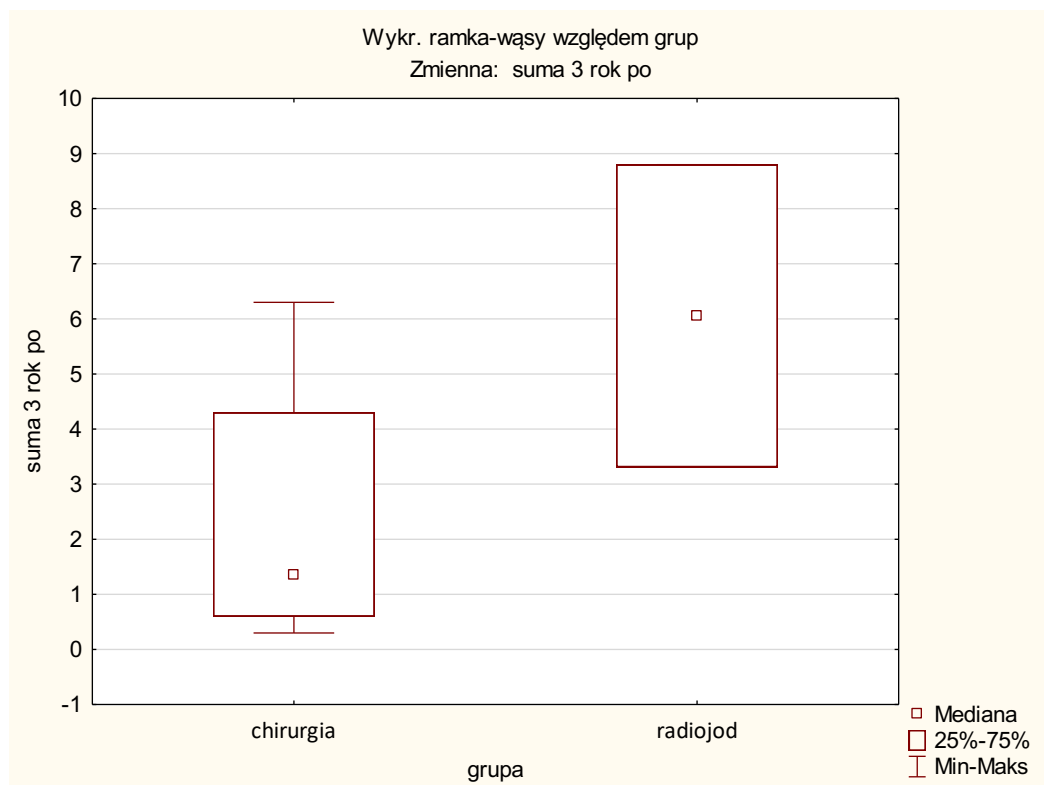
Tabela 20. Test U Manna-Whitneya dla grupy leczonej chirurgicznie i tyreostatykiem analizujący różnice w stężeniach przeciwciał TRAb po leczeniu radykalnym.



Rycina 31. Wykres przedstawiający różnice w stężeniach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb po 1 roku od leczenia radykalnego.



Rycina 32. Wykres przedstawiający różnice w stężeniach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb po 2 latach od leczenia radykalnego.



Rycina 33. Wykres przedstawiający różnice w stężeniach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb po 3 latach od leczenia radykalnego.

Wniosek:

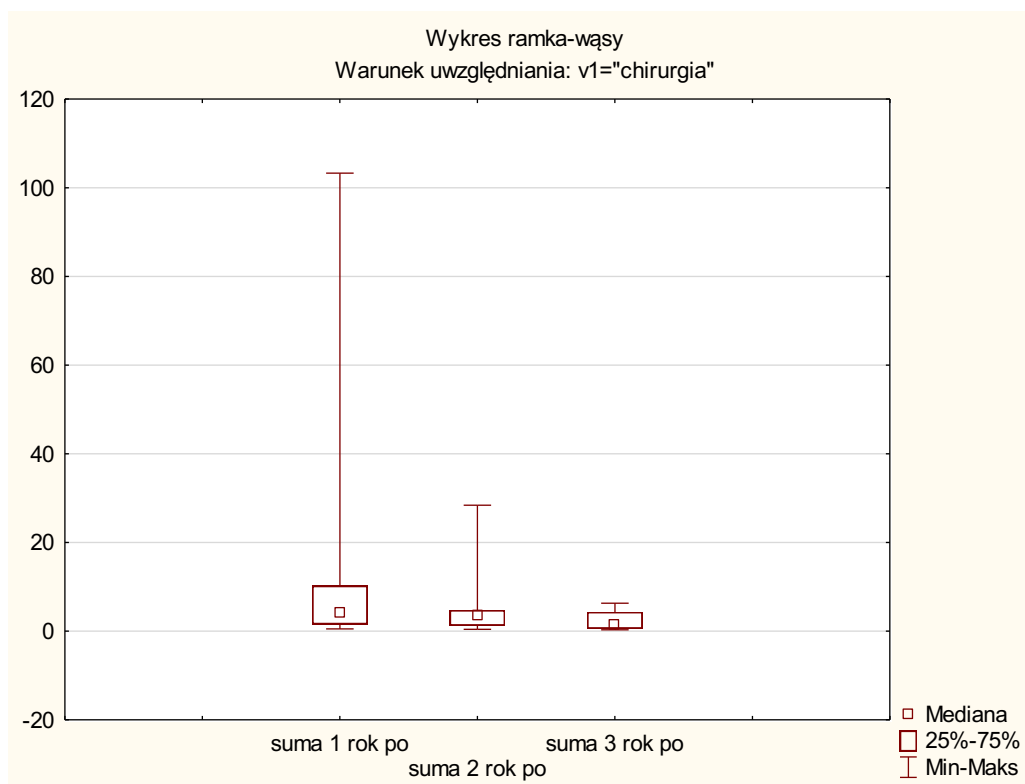
1. Tylko w **1 roku** po leczeniu radykalnym istnieją istotne statystycznie różnice w stężeniach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb pomiędzy grupą leczoną chirurgicznie a grupą leczoną radiojodem.
2. Średnie stężenie przeciwciał TRAb po 1 roku od podania radiojodu wynosi **47,02 U/L** vs. **9,21 U/L** po leczeniu operacyjnym.
3. Brak istotnych różnic statystycznych w stężeniach w kolejnych latach po leczeniu radykalnym może wynikać z małej grupy pacjentów leczonych radiojodem i małej ilości oznaczeń przeciwciał TRAb w tej grupie.

9.8.2. Przebieg zmienności przeciwciał TRAb w poszczególnych grupach po leczeniu radykalnym

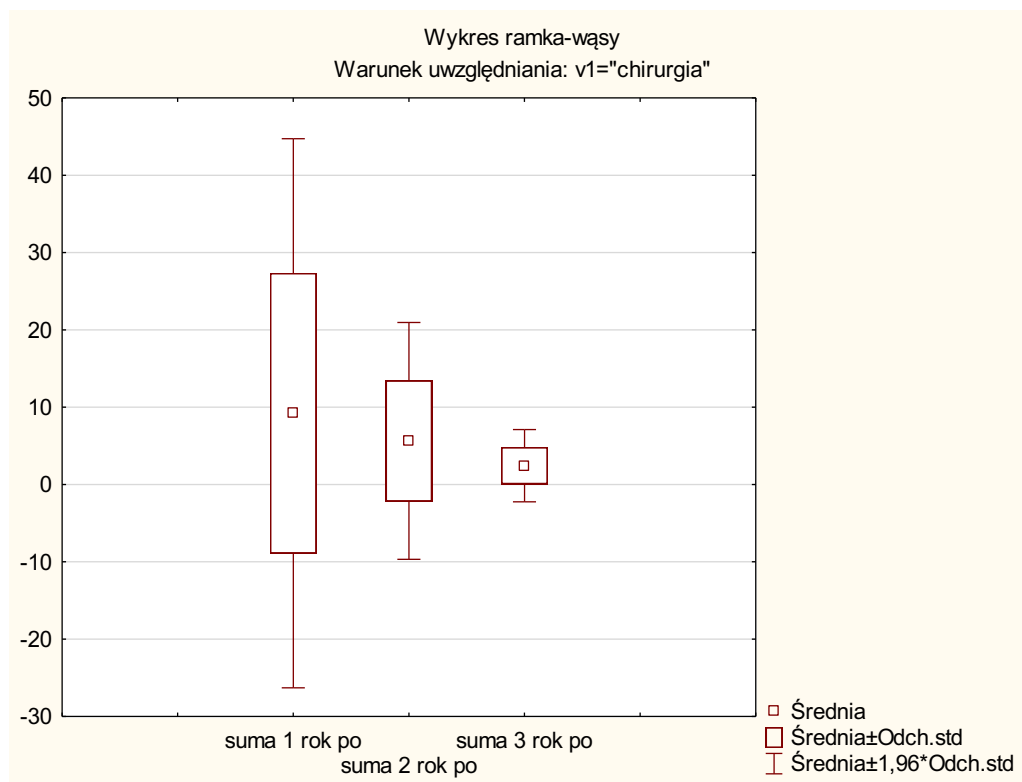
9.8.2.1. Grupa leczona chirurgicznie

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla; $p=0,04076$			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch. std
suma 1 rok po	2,800000	14,00000	12,52000	8,501294
suma 2 rok po	2,000000	10,00000	5,90000	5,337602
suma 3 rok po	1,200000	6,00000	3,06000	2,294123

Tabela 21. Test ANOVA Friedmana, testowanie zmienności w pierwszych trzech latach po operacji – okres obserwacji zawężono do 3 lat po operacji z powodu ograniczonej ilości danych.



Rycina 34. Wykres przedstawiający mediany stężeń przeciwciał przeciwireceptorowych w grupie leczonej chirurgicznie w ciągu pierwszych 3 lat po zabiegu.



Rycina 35. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych w grupie leczonej chirurgicznie w ciągu pierwszych 3 lat po zabiegu.

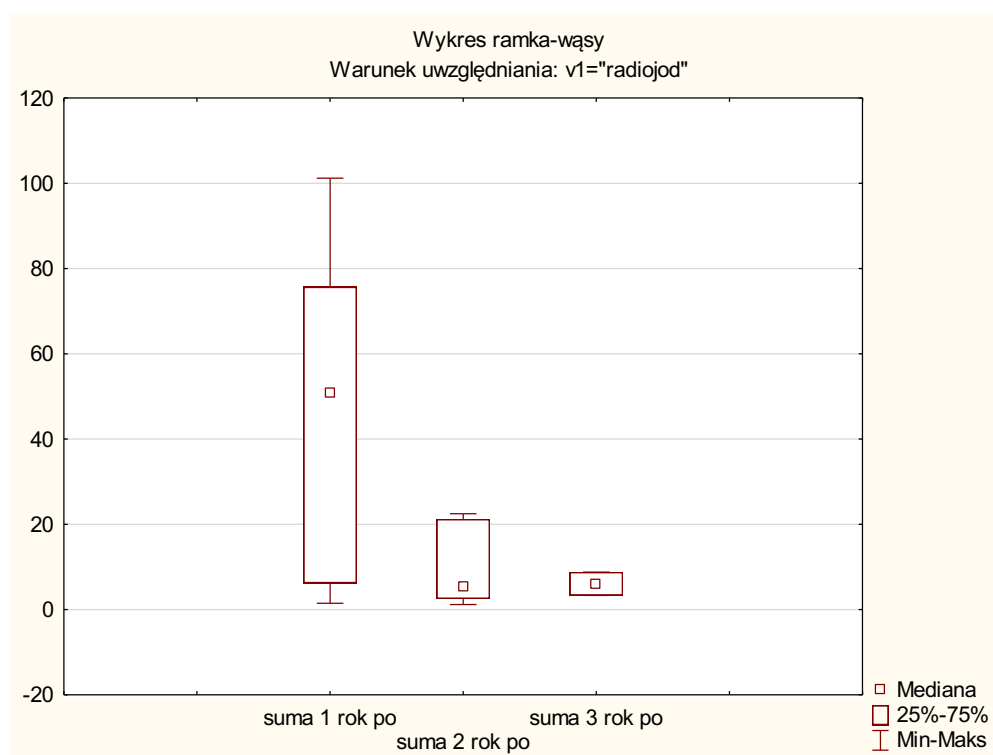
Wniosek:

1. Wykazano istotną statystycznie zmianę w rozkładach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu 3 lat po operacji (istotny spadek przeciwciał TRAb w ciągu pierwszych 3 lat po operacji)

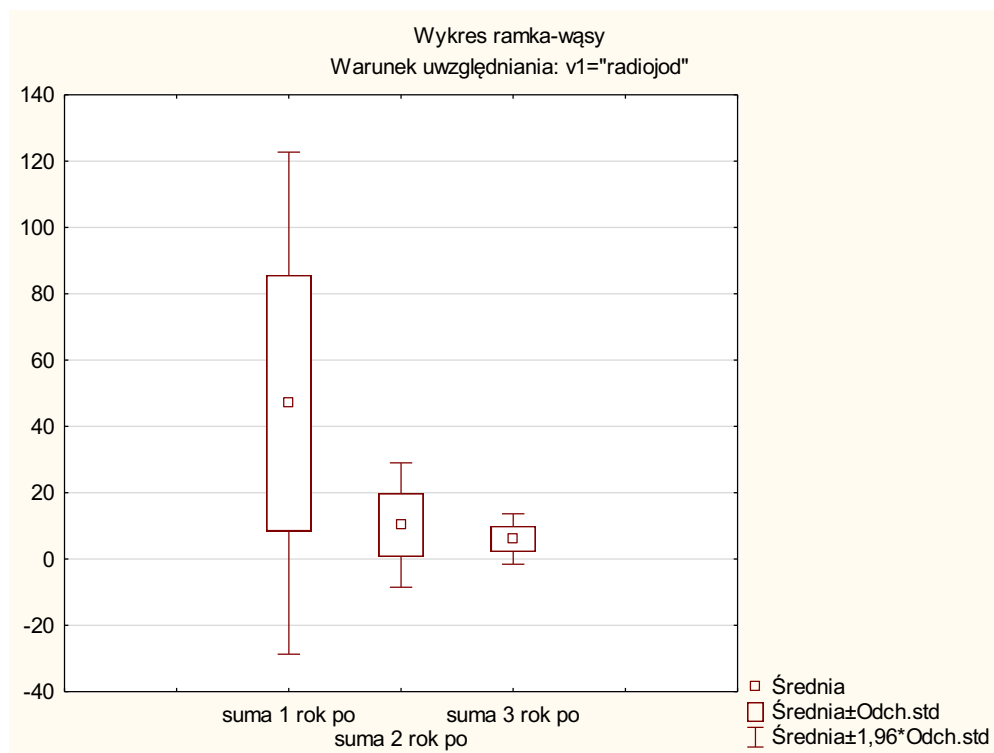
9.8.2.2. Grupa leczona radiojodem

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla; $p=0,13534$			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
suma 1 rok po	3,000000	6,000000	83,70000	24,74874
suma 2 rok po	2,000000	4,000000	21,95000	0,77782
suma 3 rok po	1,000000	2,000000	6,05500	3,88202

Tabela 22. Test ANOVA Friedmana, testowanie zmienności w pierwszych 3 latach po podaniu radiojodu – okres obserwacji zawężono do 3 lat po operacji z powodu ograniczonej ilości danych.



Rycina 36. Wykres przedstawiający mediany stężeń przeciwciał przeciwireceptorowych w grupie leczonej radiojodem w ciągu pierwszych 3 latach po zabiegu.



Rycina 37. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych w grupie leczonej radiojodem w ciągu pierwszych 3 lat po zabiegu.

Wniosek:

1. Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany w ciągu 3 lat po podaniu radiojodu – wynika to raczej z niewielkiej liczebności grupy i dużych różnic w czasie pomiędzy podaniem radiojodu a oznaczeniem przeciwciał TRAb.

9.9. Porównanie wartości stężeń wolnych hormonów tarczycy (FT3 i FT4) w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w analizowanych grupach pacjentów.

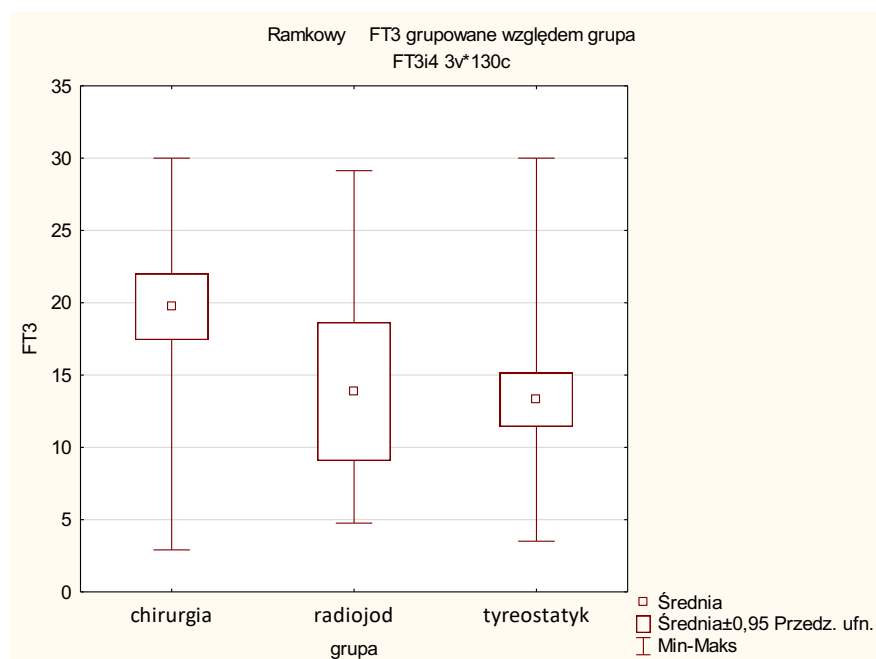
Zmienna	Wartości FT3 i FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa				
	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. std
FT3	15,57915	15,16000	2,910000	30,00000	8,323569
FT4	3,51085	3,26000	0,410000	7,77000	1,519174

Tabela 23. Statystyki opisowe dla parametrów FT3 i FT4 w punkcie 0 bez podziału na grupy.

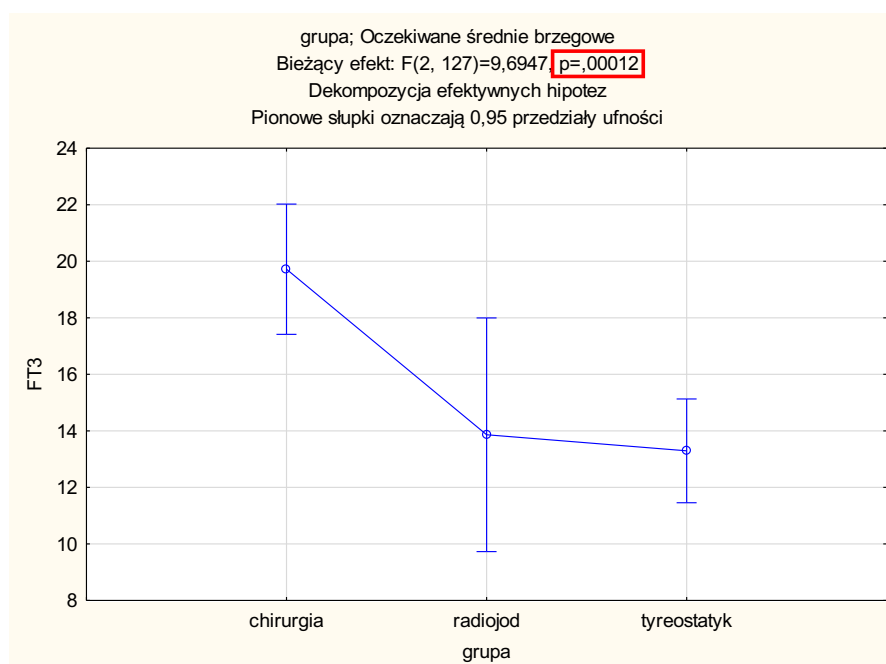
Zmienna	Wyniki zagregowane dla FT3 i FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.					
	grupa	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch. std
FT3	chirurgia	19,71978	21,55000	2,910000	30,00000	7,622181
FT4	chirurgia	4,16400	4,29000	0,410000	7,77000	1,593526
FT3	radiojod	13,86286	11,45500	4,760000	29,14000	8,287672
FT4	radiojod	3,37143	2,91000	1,480000	6,00000	1,498095
FT3	tyreostatyk	13,29324	10,72000	3,510000	30,00000	7,841635
FT4	tyreostatyk	3,12437	2,83000	1,100000	6,00000	1,345560

Tabela 24. Statystyki opisowe dla parametrów FT3 i FT4 w punkcie 0 z podziałem na grupy

9.9.1. Analiza parametru FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.



Rycina 38. Ramkowy wykres porównujący średnie stężenia FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.



Rycina 39. Test analizy wariancji dla FT3 wykonany w celu opisu istotności różnic w wartościach średnich parametru FT3 pomiędzy badanymi grupami.

Wniosek:

1. Grupy pacjentów różnią się istotnie statystycznie ($p=0,00012$) w punkcie 0 w zakresie średnich wartości FT3.

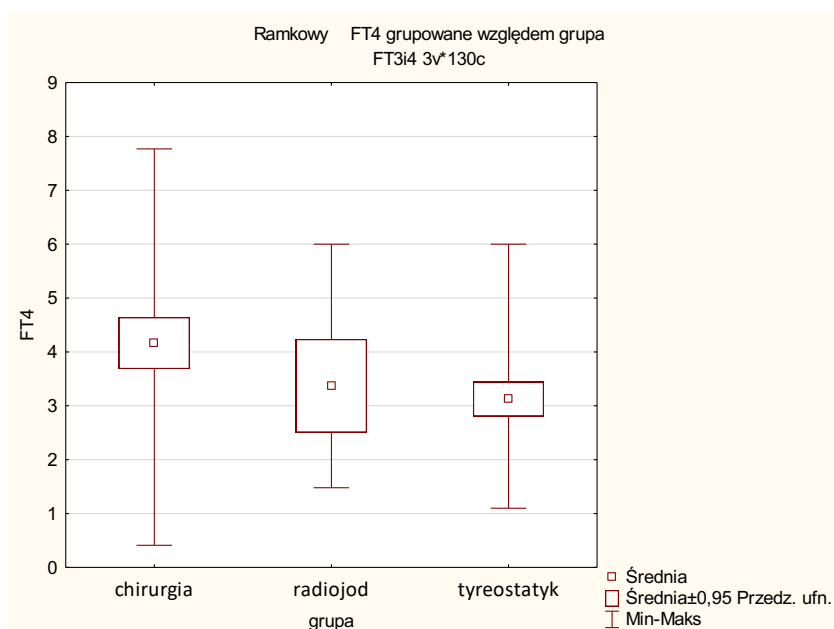
Grupy jednorodne, alfa = ,05000 Błąd: MS międzygrupowe = 61,052, df = 127,00				
	grupa	FT3 Średnie	1	2
3	tyreostatyk	13,29324	****	
2	radiojod	13,86286	****	
1	chirurgia	19,71978		****

Tabela 25. Test post-hoc HSD Tukeya dla zmiennej FT3 określający grupy jednorodne.

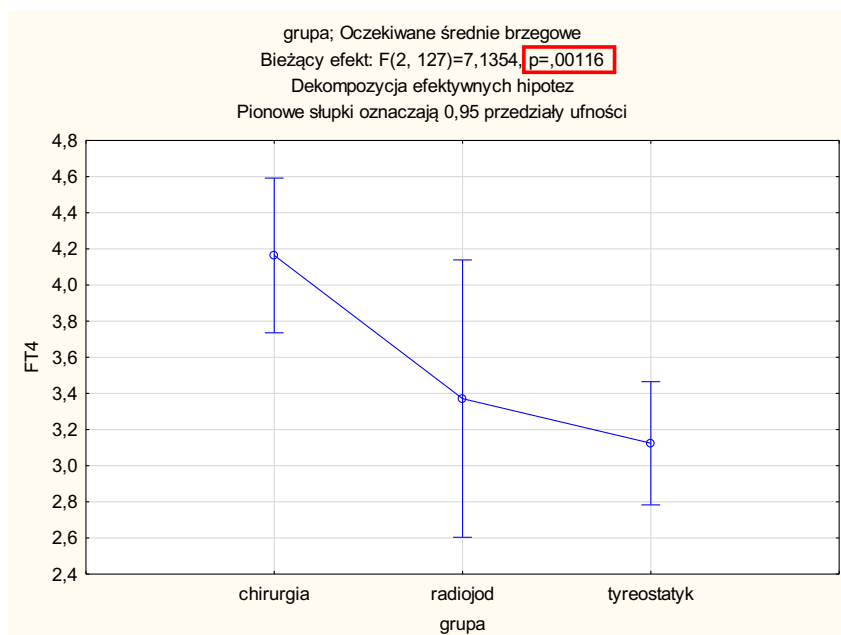
Wniosek:

1. Stężenie FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w grupie leczonej chirurgicznie (**19,71 pg/ml**) różni się istotnie statystycznie od stężenia w grupie leczonej zachowawczo (**13,29 pg/ml**) i radiojodem (**13,86 pg/ml**).
2. Stężenie FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa nie różni się istotnie pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną radiojodem.

9.9.2. Analiza parametru FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.



Rycina 40. Ramkowy wykres porównujący średnie stężenia FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.



Rycina 41. Test analizy wariancji dla FT4 wykonany w celu opisu istotności różnic w wartościach średnich parametru FT4 pomiędzy badanymi grupami.

Wniosek:

1. Grupy pacjentów różnią się istotnie statystycznie ($p=0,00116$) w punkcie 0 w zakresie średnich wartości FT4.

Grupy jednorodne, alfa = ,05000 Błąd: MS międzygrupowe = 2,1074, df = 127,00				
	grupa	FT4 Średnie	1	2
3	tyreostatyk	3,124366	****	
2	radiojod	3,371429	****	****
1	chirurgia	4,164000		****

Tabela 26. Test post-hoc HSD Tukeya dla zmiennej FT4 określający grupy jednorodne.

Wniosek:

1. Stężenie FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w grupie leczonej chirurgicznie (**4,16 ng/dl**) różni się istotnie statystycznie od stężenia w grupie leczonej zachowawczo (**3,12 ng/dl**).
2. Stężenie FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w grupie leczonej chirurgicznie nie różni się istotnie statystycznie od stężenia w grupie leczonej radiojodem.
3. Stężenie FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w grupie leczonej zachowawczo nie różni się istotnie statystycznie od stężenia w grupie leczonej radiojodem.

9.10. Analiza krzywych ROC.

Przy pomocy krzywych ROC porównano stężenia wolnej trijodotyroniny (FT3), wolnej tyroksyny (FT4) oraz przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w następujących grupach:

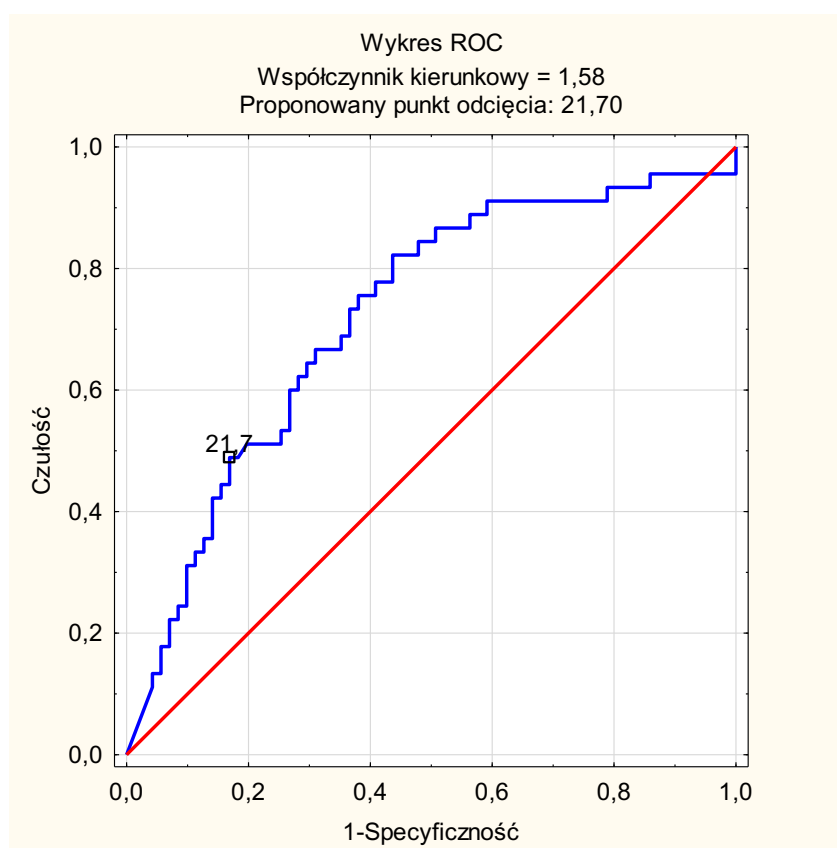
1. FT3 – grupa leczona tyreostatykiem vs. grupa leczona chirurgicznie
2. FT3 - grupa leczona tyreostatykiem vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)
3. FT4 - grupa leczona tyreostatykiem vs. grupa leczona chirurgicznie
4. FT4 - grupa leczona tyreostatykiem vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)
5. TRAb - grupa leczona tyreostatykiem vs. grupa leczona chirurgicznie
6. TRAb - grupa leczona tyreostatykiem vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)

poszukując optymalnego punktu odcięcia dla każdego z badanych parametrów, który najlepiej podzieli badaną zbiorowość na dwie grupy: pacjentów, u których konieczne będzie leczenie radykalne i pacjentów, którzy będą mogli być leczeni zachowawczo.

9.10.1. Grupa 1 – FT3, tyreostatyk vs. grupa leczona chirurgicznie

Zmienna: wolna trijodotyronina - FT3						
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$Z = \frac{AUC - 0,5}{SE}$	p
1	0,72	0,049	0,624	0,816	4,475	0,0000

Tabela 27. FT3 – grupa leczona tyreostatykiem vs. grupa leczona chirurgicznie



Rycina 42. Krzywa ROC dla parametru FT3 w grupie tyreostatyk vs. chirurgia

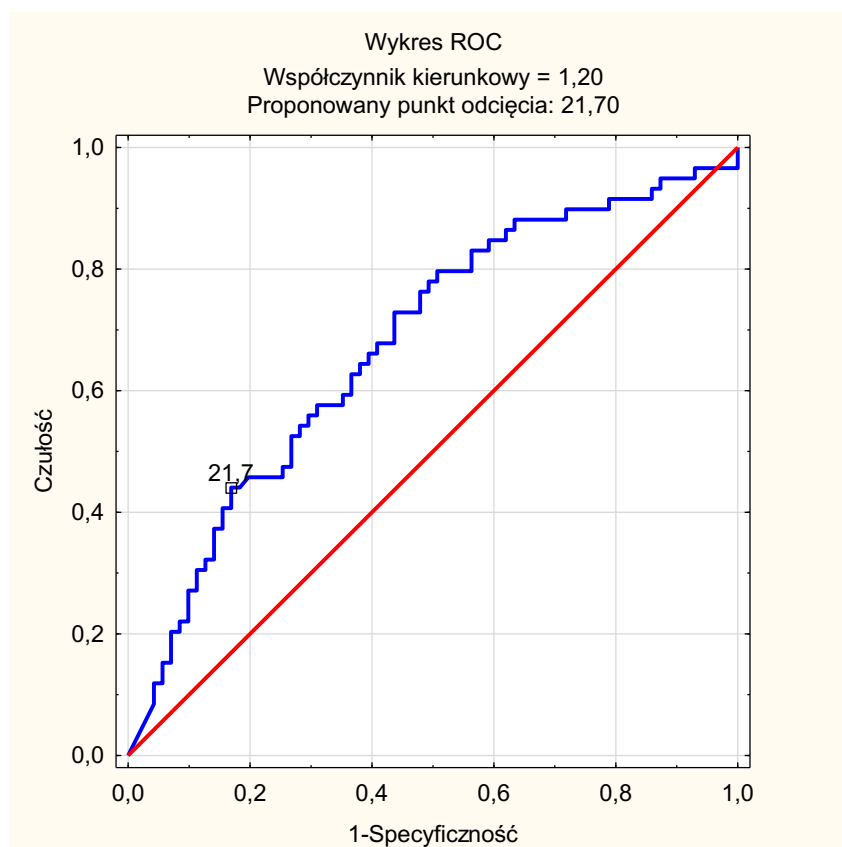
Wniosek:

1. Proponowany punkt odcięcia dla FT3 to **21,7**. Dane zgromadzone w badanej grupie wskazują, że wyjściowa wartość wolnej trijodotyroniny **21,7 pg/ml** najlepiej różnicuje pacjentów pod względem konieczności (wartości wyższe niż 21,7) lub braku konieczności (wartości niższe niż 21,7) zastosowania leczenia radykalnego u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa.

9.10.2. Grupa 2 – FT3, tyreostatyk vs. leczenie radykalne

Zmienna: wolna trijodotyronina - FT3						
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$Z = (v1-0,5)/v2$	p
1	0,676	0,048	0,583	0,769	3,701	0,0002

Tabela 28. FT3 – tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)



Rycina 43. Krzywa ROC dla parametru FT3 w grupie tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)

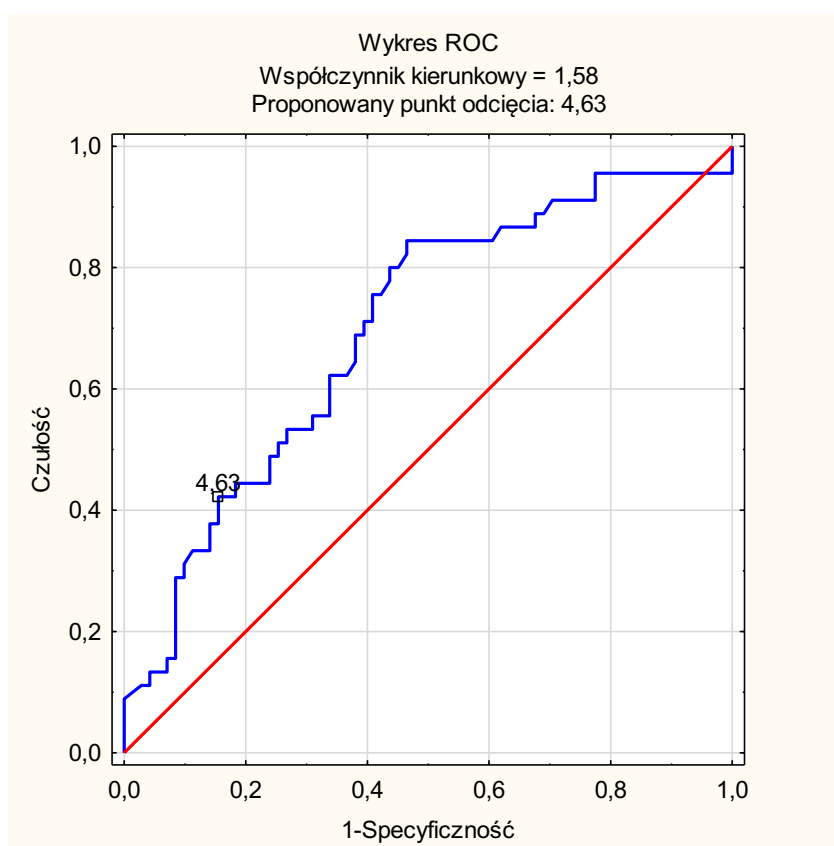
Wniosek:

1. Proponowany punkt odcięcia dla FT3 to **21,7**. Dane zgromadzone w badanej grupie wskazują, że wyjściowa wartość wolnej trijodotyroniny **21,7 pg/ml** najlepiej różnicuje pacjentów pod względem konieczności (wartości wyższe niż 21,7) lub braku konieczności (wartości niższe niż 21,7) zastosowania leczenia radykalnego u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa.

9.10.3. Grupa 3 - FT4, tyreostatyk vs. grupa leczona chirurgicznie

Zmienna: wolna tyroksyna - FT4						
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$z = (v1-0,5)/v2$	p
1	0,698	0,05	0,6	0,796	3,947	0,0001

Tabela 29. FT4 – grupa leczona tyreostatykiem vs. grupa leczona chirurgicznie



Rycina 44. Krzywa ROC dla parametru FT4 w grupie tyreostatyk vs. chirurgia

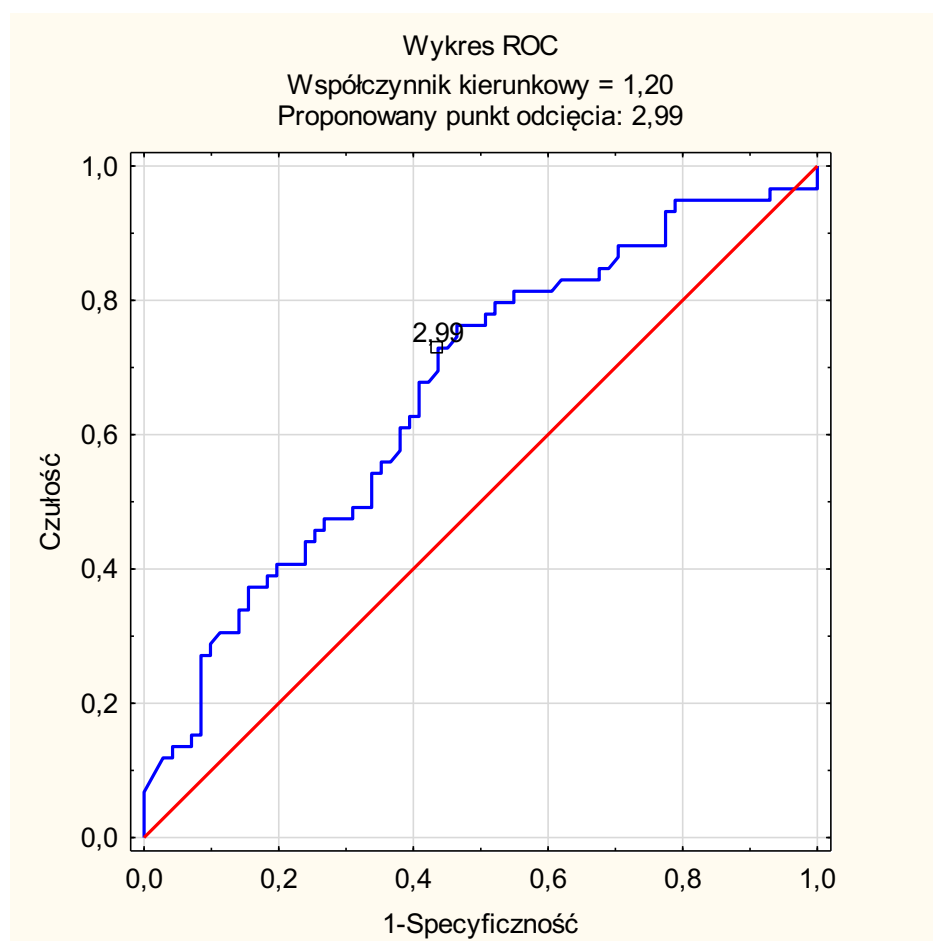
Wniosek:

1. Proponowany punkt odcięcia dla FT4 to **4,63**. Dane zgromadzone w badanej grupie wskazują, że wyjściowa wartość wolnej tyroksyny **4,63 ng/ml** najlepiej różnicuje pacjentów pod względem konieczności (wartości wyższe niż **4,63**) lub braku konieczności (wartości niższe niż **4,63**) zastosowania leczenia radykalnego u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa.

9.10.4. Grupa 4, FT4 – tyreostatyk vs. grupa leczona radykalnie

Zmienna: wolna tyroksyna - FT4						
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$z = (v1-0,5)/v2$	p
1	0,663	0,048	0,569	0,757	3,407	0,0007

Tabela 30. FT4 - tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)



Rycina 45. Krzywa ROC dla parametru FT4 w grupie tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)

Wniosek:

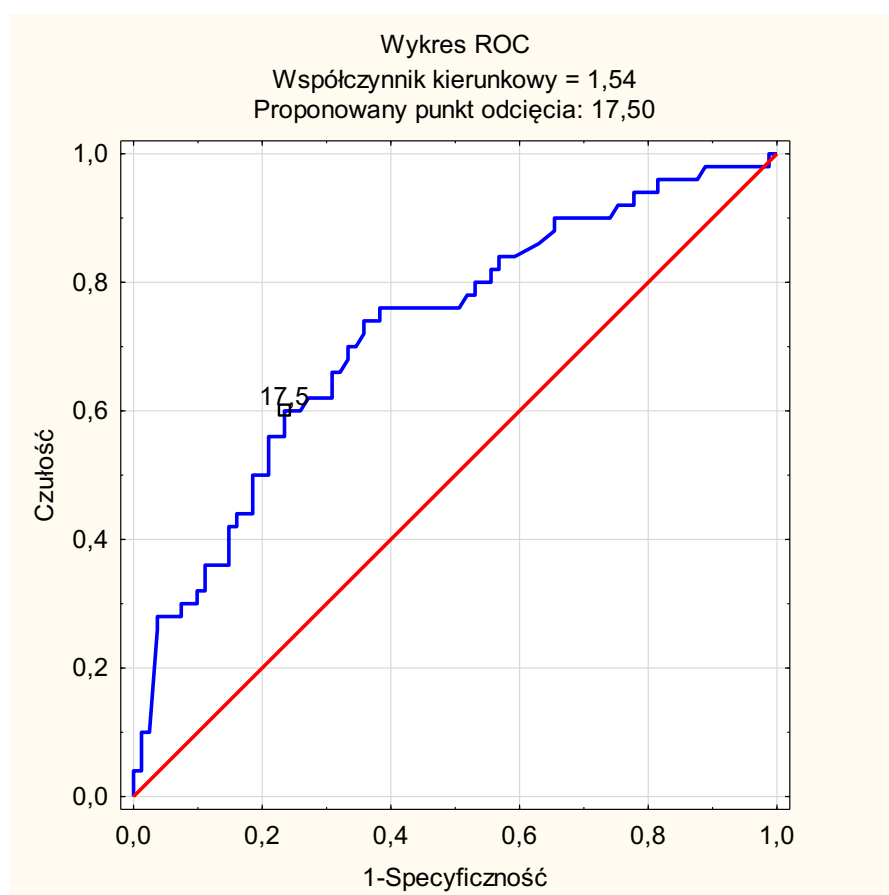
1. Proponowany punkt odcięcia dla FT4 to **2,99**

Z uwagi na znaczące różnice w parametrach (AUC, AUC Dolny 95%, AUC Górny 95% i wartości p) pomiędzy wynikami FT4 w grupie 3 i grupie 4, należy uznać wartość odcięcia **4,63 ng/dl** dla zmiennej FT4 jako mającej lepsze poparcie w danych.

9.10.5. Grupa 5, TRAb, tyreostatyk vs. grupa leczona chirurgicznie

	Zmienna: przeciwciała przeciwireceptorowe TRAb					
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$Z = \frac{(AUC - 0,5)}{\sqrt{SE^2}}$	p
1	0,722	0,046	0,632	0,812	4,816	0,0000

Tabela 31. TRAb - grupa leczona tyreostatykiem vs. grupa leczona chirurgicznie



Rycina 46. Krzywa ROC dla parametru TRAb w grupie tyreostatyk vs. chirurgia

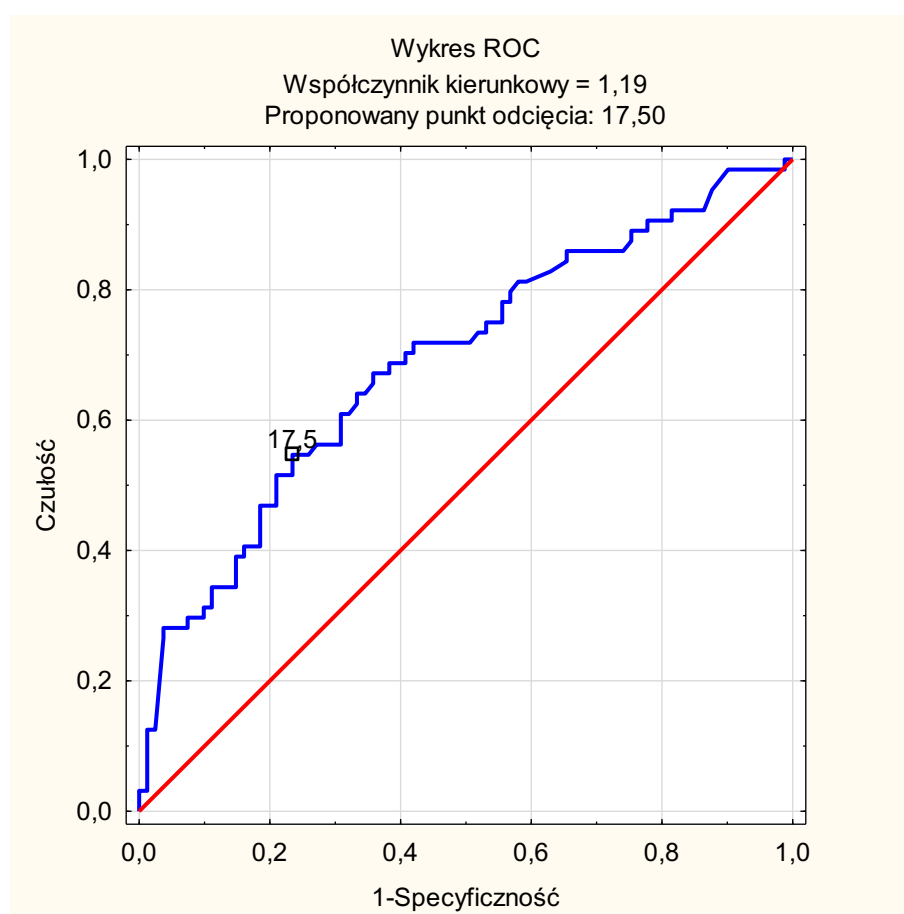
Wniosek:

1. Proponowany punkt odcięcia dla przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb to **17,50**. Wyniki analizy wskazują, że stężenie w momencie rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb powyżej **17,50 U/L** wskazuje na konieczność leczenia radykalnego pacjenta.

9.10.6. Grupa 6 – TRAb, tyreostatyk vs grupa leczona radykalnie

Zmienna: przeciwciała przeciwireceptorowe TRAb						
	AUC	SE	AUC Dolny 95%	AUC Górny 95%	$z = (v1-0,5)/v2$	p
1	0,691	0,045	0,603	0,778	4,28	0,0000

Tabela 32. TRAb - tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)



Rycina 47. Krzywa ROC dla parametru TRAb w grupie tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa)

Wniosek:

1. Proponowany punkt odcięcia dla przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb to **17,50**. Wyniki analizy wskazują, że stężenie w momencie rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb powyżej **17,50 U/L** wskazuje na konieczność leczenia radykalnego pacjenta.

Z przedstawionej analizy krzywych ROC wynika, że wyjściowa wartość przeciwciał przeciwireceptorowych **TRAb powyżej 17,5 U/L** wiąże się z większym prawdopodobieństwem konieczności przeprowadzenia leczenia radykalnego choroby Gravesa-Basedowa u pacjenta. Na konieczność leczenia radykalnego w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa wskazuje również stężenie **FT3 powyżej 21,7 pg/ml** oraz stężenie **FT4 powyżej 4,63 ng/dl**.

10. Podsumowanie wyników

Punkt 0 – wartości przeciwciał TRAb w chwili rozpoznania choroby:

1. W chwili rozpoznania (punkt=0) wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną chirurgicznie.
2. Nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną radiojodem
3. Nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie

Wartości przeciwciał TRAb po roku leczenia zachowawczego:

1. Po 1 roku leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną chirurgicznie.
2. Po 1 roku leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną radiojodem
3. Po 1 roku leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie

Wartości przeciwciał TRAb po 2 latach leczenia zachowawczego:

1. Po 2 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną jedynie zachowawczo a grupą, która ostatecznie będzie leczona operacyjnie (grupa chirurgiczna)
2. Po 2 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną radiojodem
3. Po 2 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie

Wartości przeciwciał TRAb po 3 latach leczenia zachowawczego:

1. Po 3 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną chirurgicznie.
2. Po 3 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną radiojodem.
3. Po 3 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie.

Wartości przeciwciał TRAb po 4 latach leczenia zachowawczego:

1. Po 4 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną chirurgicznie
2. Po 4 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą, leczoną radiojodem.
3. Po 4 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie.

Wartości przeciwciał TRAb po 5. latach leczenia zachowawczego:

1. Po 5 latach leczenia zachowawczego wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał TRAb pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną chirurgicznie
2. Po 5 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną tyreostatykiem a grupą leczoną radiojodem
3. Po 5 latach leczenia zachowawczego nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczoną radiojodem a grupą leczoną chirurgicznie

Wartości przeciwciał TRAb po 6. i 7. latach leczenia zachowawczego:

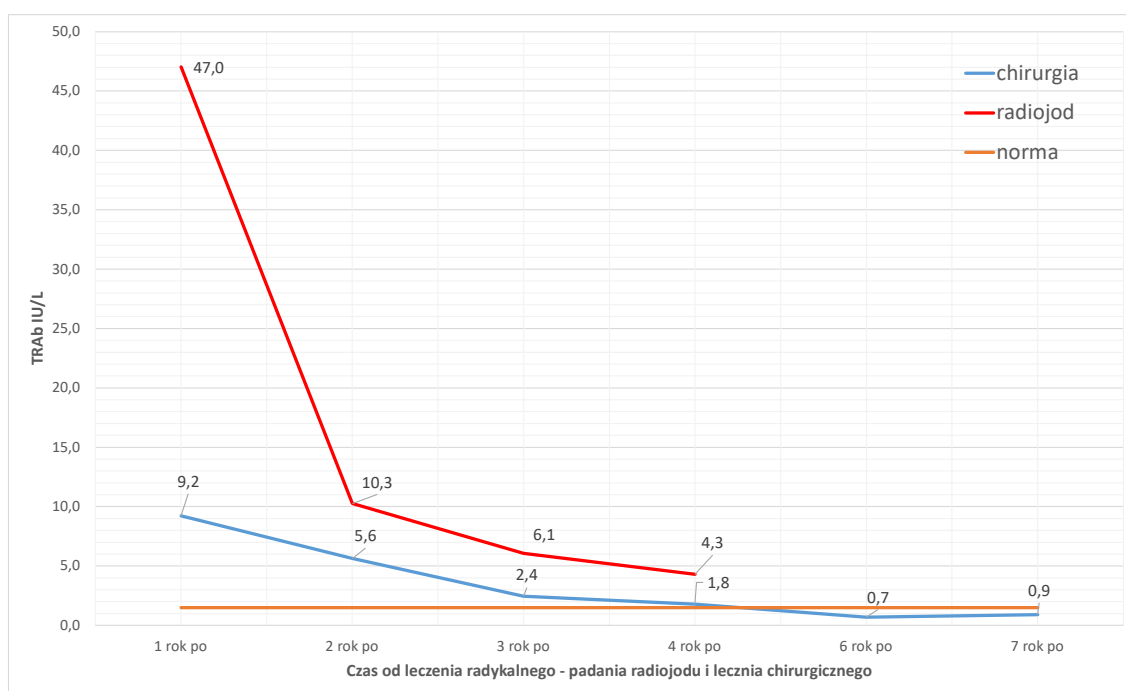
1. Po 6. i 7. latach leczenia zachowawczego grupa dzieci, u których oznaczano przeciwciała TRAb jest zbyt mała do wyciągnięcia wniosków.

Zmienności stężenia przeciwciał TRAb w czasie pierwszych 5 latach obserwacji w poszczególnych grupach badanych przed leczeniem radykalnym:

1. Wykazano istotną statystycznie zmienność stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w grupie leczonej tyreostatykiem w ciągu pierwszych pięciu lat obserwacji – zaobserwowano istotny spadek przeciwciał TRAb.
2. Nie wykazano istotnych zmian w czasie w rozkładach wartości stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w grupie leczonej chirurgicznie w ciągu pierwszych 5 lat leczenia zachowawczego – brak istotnego spadku stężenia przeciwciał.
3. Nie wykazano istotnych zmian w czasie w rozkładach wartości stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w grupie leczonej radiojodem w ciągu pierwszych 5 lat leczenia zachowawczego – brak istotnego spadku stężenia przeciwciał w czasie.

Analiza różnic w rozkładach wartości przeciwciał TRAb w poszczególnych punktach czasowych dla grupy leczonej chirurgicznie i radiojodem po decyzji o leczeniu radykalnym:

1. Tylko w **1 roku** po leczeniu radykalnym istnieją istotne statystycznie różnice w stężeniach przeciwciał przeciwcceptorowych TRAb pomiędzy grupą leczoną chirurgicznie a grupą leczoną radiojodem.
2. Średnie stężenie przeciwciał TRAb po 1 roku od podania radiojodu wynosi **47,02 U/L vs. 9,21 U/L** po leczeniu operacyjnym.
3. Brak istotnych różnic w stężeniach w kolejnych latach po leczeniu radykalnym może wynikać z małej liczby pacjentów leczonych radiojodem i małej ilości oznaczeń przeciwciał TRAb w tej grupie.



Rycina 48. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb dla grupy leczonej chirurgicznie i radiojodem po leczeniu radykalnym.

Przebieg zmienności przeciwciał przeciwireceptorowych w poszczególnych grupach po leczeniu radykalnym:

1. Wykazano istotną statystycznie zmianę w rozkładach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu 3 lat po operacji (istotny spadek przeciwciał TRAb w ciągu pierwszych 3 lat po operacji)
2. Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany w ciągu 3 lat po podaniu radiojodu – wynika to z ograniczonej liczebności grupy i dużych różnic w czasie pomiędzy podaniem radiojodu a oznaczeniem przeciwciał TRAb.

Analiza parametru FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.

Wniosek:

1. Stężenie FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w grupie leczonej chirurgicznie (**19,71 pg/ml**) różni się istotnie statystycznie od stężenia w grupie leczonej zachowawczo (**13,29 pg/ml**) i radiojodem (**13,86 pg/ml**).
2. Stężenie FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa nie różni się istotnie pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną radiojodem.

Analiza parametru FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.

Wniosek:

1. Stężenie FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w grupie leczonej chirurgicznie (**4,16 ng/dl**) różni się istotnie statystycznie od stężenia w grupie leczonej zachowawczo (**3,12 ng/dl**).
2. Stężenie FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w grupie leczonej chirurgicznie nie różni się istotnie statystycznie od stężenia w grupie leczonej radiojodem.

3. Stężenie FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w grupie leczonej zachowawczo nie różni się istotnie statystycznie od stężenia w grupie leczonej radiojodem.

Analiza krzywych ROC:

1. Proponowany punkt odcięcia dla FT3 to **21,7**. Stężenie FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa **powyżej 21,7 pg/ml** wskazuje na konieczność leczenia radykalnego (leczenie operacyjne lub radiojodem) pacjenta.
2. Proponowany punkt odcięcia dla FT4 to **4,63**. Stężenie FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa **powyżej 4,63 ng/dl** wskazuje na konieczność leczenia radykalnego (leczenie operacyjne lub radiojodem) pacjenta.
3. Proponowany punkt odcięcia dla przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb to **17,50**. Stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa **powyżej 17,50 U/L** wskazuje na konieczność leczenia radykalnego pacjenta.

11. Dyskusja

Nadczynność tarczycy jest rzadką, ale potencjalnie groźną chorobą, która, jeżeli nie jest odpowiednio leczona może mieć istotny wpływ na rozwój dziecka. Na podstawie badań naukowych wiemy, że najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy u dzieci jest choroba Gravesa-Basedowa odpowiadająca za około 95% jej przypadków. Niepokojące jest zjawisko wzrostu zachorowań na choroby autoimmunizacyjne wśród najmłodszych grup pacjentów co potwierdzają badania epidemiologiczne prowadzone we Francji, Danii i Szwecji [96]–[98]. Przyczyna choroby Gravesa-Basedowa podobnie jak wielu innych chorób o podłożu autoimmunizacyjnym wciąż pozostaje niewyjaśniona. Główną rolę w etiopatogenezie choroby Gravesa-Basedowa odgrywają przeciwciała przeciwko receptorowi dla tyreotropiny (TRAb), które poprzez związanie się z receptorem dla TSH doprowadzają do nadprodukcji hormonów tarczycy i rozrostu gruczołu tarczowego. Chociaż rola przeciwciał TRAb w patogenezie choroby Gravesa-Basedowa jest znana od lat 60-tych ubiegłego stulecia to nadal w literaturze brakuje obserwacji, zwłaszcza w populacji pediatrycznej, obserwacji długoletnich dających szczegółowy obraz przebiegu choroby Gravesa-Basedowa u dzieci. Lekarze zajmujący się dziećmi z chorobą Gravesa-Basedowa mają możliwość leczenia zachowawczego tyreostatykiem oraz dwie możliwości leczenia definitywnego, chirurgiczne usunięcie gruczołu tarczowego oraz podanie jodu promieniotwórczego I¹³¹.

W przedstawianej pracy analizowano grupę 154 dzieci leczonych z powodu choroby Gravesa-Basedowa trzema ww. metodami. Do badania zakwalifikowano 121 dziewczynek (78,6%) oraz 33 chłopców (21,4%). Stosunek dziewczynek do chłopców wyniósł 3.66. Średni wiek rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa określono na 11 lat i 11 miesięcy (mediana 12 lat i 6 miesięcy). Najmłodszy pacjent zachorował w wieku 1 rok i 11 miesięcy lat a najstarszy pacjent w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa miał 17 lat i 6 miesięcy. Podobne wyniki uzyskała Simon i wsp. analizując 670 dzieci leczonych z powodu nadczynności tarczycy we Francji, stosunek dziewczynek do chłopców wyniósł 3.27, a średni wiek rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa wyniósł 12,5 lat [96]. W analizowanej pracy własnej w grupie dziewcząt wyraźnie daje się zauważyć, że wiek około 9 roku życia oraz okres 14-15 lat stanowią dwa szczyty zachorowań na chorobę Gravesa-Basedowa. W grupie chłopców liczba zachorowań powoli rośnie od 11 roku życia osiągając szczyt około 15 roku życia. Pierwszy szczyt

zachorowania dziewczynek pokrywa się z początkiem fizjologicznego okresu pokwitania. Badania wykazują, że odpowiedź immunologiczna różni się w zależności od płci. Kluczowa wydaje się rola estrogenów, których stężenie u dziewczynek istotnie wzrasta w okresie pokwitania. Wpływ hormonów płciowych na odpowiedź immunologiczną zakłada, że estrogeny wzmacniają odpowiedź immunologiczną, podczas gdy progesteron i androgeny ją osłabiają, często jednak opisywane są złożone i dwufazowe efekty, zwłaszcza w przypadku estrogenu [99]–[101]. Kobiety w odpowiedzi na infekcję czy szczepienie mają większą produkcję przeciwciał podczas gdy u mężczyzn odpowiedź immunologiczna cechuje się większym odczynem zapalnym. Ta zwiększona produkcja przeciwciał w celu ochrony przed infekcją może prowadzić do nadmiaru naturalnych autoprzeciwciał, w wyniku czego naturalnie występujące autoprzeciwciała zaczynają wiązać własne antygeny i aktywować odpowiedź immunologiczną a tym samym zwiększać ryzyko wystąpienia choroby autoimmunizacyjnej [102]. Badając różnice w zapadalności na choroby autoimmunizacyjne podkreśla się również epigenetyczny proces inaktywacji jednej kopii chromosomu X u dziewczynek. Wybór, która z kopii matczynej czy ojcowskiej chromosomu X jest inaktywowana jest przypadkowy i zachodzi w czasie implantacji zarodka. Proces ten ma zapewnić równowagę pomiędzy ilością kopii chromosomów X pochodzenia matczynego i ojcowskiego. Sugeruje się że gdy proces ten jest zaburzony i geny z ojcowskiej lub matczynej kopii chromosomu X częściej ulegają ekspresji może to prowadzić do zwiększenia zachorowalności na choroby autoimmunizacyjne [103]–[105].

Dodatknie przeciwciała anty-TPO stwierdzono w grupie leczonej zachowawczo, chirurgicznie i radiojodem odpowiednio w 92%, 91,31% oraz 92,31%, natomiast anty-TG w 72,5%, 69,57% oraz 45,45%. Dostępne piśmiennictwo wskazuje że przeciwciała anty-TPO częściej występują w chorobach autoimmunizacyjnych tarczycy i wyraźniej wskazują na chorobę tarczycy niż przeciwciała anty-TG [106]. Przedstawione dane są zgodne z danymi literaturowymi, gdzie przeciwciała anty-TPO stwierdza się u 90-95% pacjentów z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy natomiast przeciwciała anty-TG w chorobie Gravesa-Basedowa identyfikuje się jedynie u 50-60% pacjentów. Podczas gdy przeciwciała przeciwireceptorowe TRAb są charakterystyczne dla autoimmunizacyjnej choroby tarczycy (mogą występować u 10% pacjentów z chorobą Hashimoto) przeciwciała anty-TG i anty-TPO występują również w reumatoidalnym zapaleniu stawów (anty-TPO 16-37%; anty-TG 12-23%), cukrzycy typu 1 (anty-TPO

40%; anty-TG 30%) oraz celiakii (anty-TPO 12-30%; anty-TG 11-32%). Rola przeciwciał anty-TPO i anty-TG w chorobie Gravesa-Basedowa nie jest znana, natomiast wiadomo że przechodzą one przez łożysko i mogą potencjalnie wpływać na rozwój poznawczy dziecka [106], [107].

W prezentowanym badaniu najczęstszym współistniejącym z chorobą Gravesa-Basedowa schorzeniem była trisomia 21 pary chromosomów (zespół Downa), którą stwierdzono u 5 pacjentów (3,2% całej grupy). U dzieci z zespołem Downa zapalenie tarczycy typu Hashimoto jest najczęstszą chorobą autoimmunologiczną i występuje z u 13-34% pacjentów, natomiast częstość występowania choroby Gravesa-Basedowa jest około 6 razy wyższa niż w ogólnej populacji [108]. Dane literaturowe wskazują że występowanie zarówno choroby Hashimoto jak i Gravesa-Basedowa u dzieci z zespołem Downa nie wykazuje dominacji płci żeńskiej oraz że sam przebieg nadczynności tarczycy jest łżejszy a przeciwciała przeciwireceptorowe TRAb występują w niższym mianie [109]. W badaniu własnym wśród 5 pacjentów z zespołem Downa były 4 dziewczynki i 1 chłopiec, czyli stosunek dziewczynek do chłopców był 4:1 i był podobny jak w całej grupie badanej, średnie stężenie przeciwciała TRAb wynosiło 14,59 U/L, natomiast wszystkie dzieci z zespołem Downa były leczone zachowawczo z dobrym efektem.

Drugą najczęściej współwystępującą chorobą była cukrzyca typu 1, którą stwierdzono u 4 pacjentów (2,59% całej grupy). W literaturze istnieje zgoda co do tego, że autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy jest najczęstszą chorobą związaną z cukrzycą typu 1 a wieloletnie obserwacje sugerują że około 30% pacjentów z cukrzycą typu 1 rozwinie autoimmunizacyjną chorobę tarczycy [110], [111]. Inaczej jednak przedstawia się współistnienie cukrzycy typu 1 i choroby Gravesa-Basedowa. Lombardo i wsp. dokonali analizy dokumentacji medycznej 1323 dzieci z cukrzycą typu 1 i ustalili, że częstość występowania choroby Gravesa-Basedowa wynosiła 0,53% czyli prawie tyle samo co w populacji ogólnej [112].

Wytrzeszcz inaczej oftalmopatia tarczycowa (ang. TAO, thyroid-associated ophthalmopathy, TED, thyroid eye disease), jest chorobą zapalną oka i tkanek oczodołu, określaną również orbitopatią tarczycową. W prezentowanej pracy własnej wytrzeszcz obecny był u 22,2% dzieci leczonych zachowawczo, 61,1% dzieci leczonych chirurgicznie i 18,75% dzieci leczonych radiojodem. Łącznie wytrzeszcz przy rozpoznaniu choroby Gravesa-Basedowa stwierdzono u 56 pacjentów co stanowi 36,3%

całej badanej grupy. Częstość ta jest zgodna z badaniem przeprowadzonym przez Krassas i wsp. gdzie autorzy analizowali dane 1963 młodocianych pacjentów z chorobą Graves-Basedowa z których to 641 dzieci miało objawy oftalmopatii tarczycowej co stanowi 33% całej grupy [113]. Obecność największego odsetka pacjentów z wytrzeszczem w grupie leczonej chirurgicznie potwierdza, że oftalmopatia tarczycowa jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo. Większość autorów prac naukowych zgadza się, że objawy oftalmopatii tarczycowej są mniej nasilone w populacji dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa niż u dorosłych. Autorzy sugerują że przebieg oftalmopatii tarczycowej jest cięższy u dorosłych a powodu częstszego palenia papierosów [114], [115]. W prezentowanej pracy u dwóch pacjentek wystąpiła ciężka postać oftalmopatii tarczycowej wymagająca intensywnego leczenia. U pierwszej pacjentki stosowano doustne leki sterydowe (metyloprednizolon, Metypred) przez 1 rok a u drugiej podawano dożylnie pulsusy steroidowe (metyloprednizolon, Solu-Medrol). U obu pacjentek ostatecznie zdecydowano o konieczności leczenia chirurgicznego nadczynności tarczycy. Autor prezentowanej pracy uważa, że na stopień zaawansowania oftalmopatii tarczycowej ma również wpływ częstość wizyt kontrolnych oraz sumiennosc w przestrzeganiu zaleceń lekarskich.

Leczenie zachowawcze przy pomocy tyreostatyków jest podstawową formą terapii choroby Gravesa-Basedowa. W badaniu własnym średnia dawka tyreostatyku (tiamazol) w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa wynosiła 0,42 mg/kg masy ciała na dobę. Jest to zgodne z danymi literaturowymi, które podają że dla tiamazolu średnia dawka dobową zawiera się pomiędzy 0,3 do 0,6 mg/kg [116]. Odsetek remisji choroby Gravesa-Basedowa u dzieci po leczeniu zachowawczym różni się w zależności od długości trwania leczenia i wynosi od 30% po 2-letnim leczeniu tyreostatykiem dochodząc do 50% gdy leczenia zachowawcze trwa 5 lat [69]. W prezentowanym badaniu średni czas leczenia zachowawczego dla grupy leczonej tyreostatykiem wyniósł 40 miesięcy, dla grupy leczonej chirurgicznie 30,9 miesiąca a dla grupy leczonej radiojodem 48,1 miesiąca. Na podstawie prezentowanych danych wyraźnie widać, że decyzja o leczeniu radykalnym była poprzedzona długim okresem leczenia farmakologicznego. Spośród 83 dzieci leczonych tyreostatykiem w przypadku 12 pacjentów nie udało się ustalić ich aktualnej formy leczenia na zakończenie prowadzonego badania. Z grupy 71 pacjentów 23 osoby (32,4%) znajdują się w remisji z czego 19 pacjentów (26,7%) wymaga suplementacji L-tyroksyną a 4 pacjentów (5,6%) pozostaje bez leczenia.

Pozostałe 47 osób (66,2%) nadal kontynuuje terapię farmakologiczną. Można zaryzykować stwierdzenie, że 19 pacjentów suplementujących L-tyroksynę pozostaje w remisji nadczynności tarczycy (u wszystkich stężenie przeciwciał TRAb znajduje się poniżej 0,3 U/L) ale nie w remisji autoimmunizacyjnej choroby tarczycy, ponieważ nadal utrzymują się u nich dodatnie miana przeciwciał anty-TG i anty-TPO oraz nieprawidłowy, wskazujący na autoimmunizacyjne zapalenie obraz ultrasonograficzny tarczycy.

W badaniu Ohye i wsp. w którym retrospektywnie przeanalizowano dokumentację 1138 dzieci leczonych z powodu choroby Graves-Basedowa podkreślono znaczenie długości pierwszego cyklu leczenia farmakologicznego dla zmniejszenia prawdopodobieństwa nawrotów nadczynności tarczycy po odstawianiu leków [69]. Laurberg i wsp. podkreślają również że samo leczenie farmakologiczne może wywoływać korzystny efekt immunosupresyjny na proces autoimmunizacyjny toczący się w tarczycy oraz że łagodzenie stanu nadczynności tarczycy pomaga w powrocie do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego [117]. W literaturze opisywane są dwie podstawowe metody stosowanie leków przeciwtarczycowych: pierwsza to monoterapia tyreostatykiem gdzie dawkę leku dobieramy tak aby utrzymać u pacjenta prawidłową produkcję hormonów tarczycy (ang. „*dose titration*”) druga to zahamowanie produkcji hormonów tarczycy tyreostatykiem i podanie lewoskrętnej tyroksyny w dawce substytucyjnej (zablokuj i zastąp, ang. „*block and replace*”) [118]. Pomimo że szczegółowa analiza metody stosowania leków przeciwtarczycowych w badanej grupie pacjentów nie jest przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej to zdecydowana większość pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa Kliniki Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej była i jest leczona w sposób, który można nazwać „kontroluj i suplementuj” (ang. „*control and supplement*”) [119]. W modelu tym stosowana dawka tyreostatyku nie blokuje całkowicie endogennej produkcji hormonów tarczycy, ale skutecznie obniża stężenie wolnych hormonów tarczycy i stabilizuje proces chorobowy, natomiast suplementacja odpowiednio dobraną dawką lewoskrętnej tyroksyny zapobiega wahaniom hormonalnym (zwłaszcza niedoczynności tarczycy, której wystąpienie jest szczególnie niekorzystne u dzieci w okresie wzrostu i rozwoju) przez co utrzymywana jest kliniczna i biochemiczna eutyreoza. Jest to szczególnie ważne w odniesieniu do edukacji młodego pacjenta. Dostępna literatura podaje sprzeczne dane na temat optymalnego sposobu leczenia zachowawczego w chorobie Gravesa-Basedowa. Abraham i wsp. w 2010 r.

przeprowadzili analizę 26 badań obejmującą 3388 pacjentów dorosłych leczonych zachowawczo z powodu choroby Gravesa-Basedowa. Stwierdzono, że leczenie jedynie tyreostatykiem ma mniej działań niepożądanych niż schemat „zablokuj i zastąp” ale skuteczność obu metod jest na podobnym poziomie. Zwrócono jednak uwagę na ograniczenia badania takie jak: ogólną niską jakość danych, brak korelacji wyników z występowaniem niedoczynności tarczycy, zmian masy ciała, jakości życia czy progresji oftalmopatii a w przypadku trzech analizowanych badań dodano tyroksynę do małych dawek leków przeciwtarczycowych [120]. Z kolei ostatnia duża metaanaliza przeprowadzona w 2020r. przez Shi i wsp. gdzie autorzy przestudiowali 20 badań w których uczestniczyło 3242 pacjentów dorosłych z chorobą Gravesa-Basedowa wykazała przewagę metody zablokuj i zastąp (niższy wskaźnik nawrotów choroby) nad monoterapią tyreostatykiem [121].

Autor przedstawianej pracy uważa za sztuczny podział, który jest przedmiotem ww. badań naukowych, przeciwstawiający wyniki leczenia zachowawczego pacjentów z nadczynnością tarczycy metodą zablokuj i zastąp vs. monoterapia tyreostatykiem. Stąd pod hasłem „zablokuj i zastąp” kryje się tak naprawdę metoda „kontroluj i suplementuj”.

W prezentowanym badaniu z grupy 154 dzieci ostatecznie 71 pacjentów zostało poddane leczeniu radykalnemu. Analizując stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa stwierdzono, że ich miano powyżej 17,50 U/L pozwala efektywnie różnicować grupy pacjentów, u których konieczne będzie zastosowanie leczenia radykalnego (wyjściowe stężenie >17,50 U/L) od grupy, która może być leczona zachowawczo (wyjściowe stężenie <17,50 U/L). Przy pomocy analizy krzywych ROC wykazano, że stężenie FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa powyżej 21,7 pg/ml oraz FT4 powyżej 4,63 ng/ml wskazuje na konieczność leczenia radykalnego pacjenta. Podobne wnioski na podstawie analizy 154 dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa wyciągnęli Kaguelidou i wsp. dowodząc, że wysokie stężenie wolnych hormonów tarczycy, wysokie stężenie w surowicy przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH (TRAb), młody wiek i rasa nie-kaukaska, są niezależne i istotnie związane z wyższym prawdopodobieństwem nawrotu nadczynności tarczycy [73]. Również Struja i wsp. którzy dokonali przeglądu statystycznego i poddali metaanalizie 54 badania, w których wzięło udział 7595 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa (od 16 r.ż.) i ustalili że pacjenci u których stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb przed leczeniem jest wyższe niż 16,93

U/L mają wysokie ryzyko nawrotu choroby po zakończonym leczeniu farmakologicznym [122].

W prezentowanej rozprawie wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną chirurgicznie w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa (mediana w grupie leczonej zachowawczo 9,5 vs. 20,25 w grupie leczonej chirurgicznie, $p=0,0001$) oraz w ciągu kolejnych 5 lat obserwacji (porównanie median w grupie chirurgicznej vs. tyreostatyk; 1 rok - 15,75 vs. 6,20, $p=0,01$; 2 rok - 11,95 vs. 1,90, $p=0,0000$; 3 rok 8,1 vs. 1,85, $p=0,0004$; 12,2 vs. 1,50, $p=0,0041$, 14,00 vs. 2,40, $p=0,021$). Wykazano również, że w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa pacjenci ostatecznie leczeni chirurgicznie mieli istotnie statystycznie wyższe stężenia FT4 w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo (4,16 ng/dl vs. 3,12 ng/dl) oraz istotnie statystycznie wyższe stężenie FT3 w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo i grupą leczoną radiojodem (odpowiednio 19,7 pg/ml vs. 13,29 pg/ml vs. 13,86 pg/ml). Analizując przebieg zmienności stężenia przeciwciał TRAb w czasie pierwszych pięciu lat obserwacji (przed decyzją o leczeniu radykalnym) wykazano istotną statystycznie zmienność stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w grupie leczonej tyreostatykiem ($p=0,00804$), czyli zaobserwowano istotny spadek przeciwciał TRAb czego nie wykazano ani w grupie leczonej chirurgicznie ($p=0,45227$) ani radiojodem ($p=0,80836$). Jest to wniosek o dużym znaczeniu klinicznym, ponieważ wskazuje, że istotne jest stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w chwili rozpoznania choroby, ale równie ważne jest ich miano w trakcie leczenia co jednoznacznie wskazuje na konieczność ich monitorowania u pacjentów leczonych z powodu choroby Gravesa-Basedowa. Potwierdzają to badania innych autorów, które wskazują że jeżeli stężenie TRAb pod koniec 12 miesięcznej terapii tyreostatykiem jest większe niż 7,5 IU/l lub większe niż 3,85 IU/l pod koniec 18. miesiąca terapii zachowawczej to ryzyko nawrotu nadczynności tarczycy wynosi 96-97% [123], [124]. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci biorący udział w prezentowanym badaniu pierwotnie byli leczeni farmakologicznie a o ewentualnym leczeniu radykalnym decydowali lekarze prowadzący w trakcie procesu leczniczego, dlatego zaprezentowane wyniki punktów odcięcia dla FT3, FT4 oraz przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb można interpretować również jako czynnik ryzyka wznowy nadczynności tarczycy, która była najczęstszym asumptem do leczenia definitywnego.

Rozpatrując problem wyboru optymalnego sposobu leczenia nadczynności tarczycy u dzieci należy zwrócić uwagę na definicję remisji w chorobie Gravesa-Basedowa i jej nawrotowości. W większości badań remisję w chorobie Gravesa-Basedowa definiuje się jako prawidłowe stężenie TSH, FT4 i FT3 w surowicy utrzymujące się przez 1 rok po odstawieniu leczenia. Jednak wydaje się, że należy na problem remisji w chorobie Gravesa-Basedowa spojrzeć szerzej i jak wskazuje Wiersinga brać pod uwagę należy nie tylko zmiany biochemiczne, ale również objawy kliniczne i zmiany radiologiczne powodowane przez chorobę [125]. Wszystkie dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa w prezentowanej pracy własnej miały wykonywane badania ultrasonograficzne tarczycy. Zasadą pracy w Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej jest wykonywanie badania USG tarczycy przy okazji każdej wizyty kontrolnej. Vitti i wsp. badając ryzyko nawrotu nadczynności tarczycy u 105 dorosłych pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa wykazali że do nawrotu nadczynności tarczycy po odstawieniu leczenia farmakologicznego doszło u 87 pacjentów z których to 71 pacjentów (82%) miało hipoechogeniczny gruczoł w badaniu ultrasonograficznym [126].

Leczenie chirurgiczne w chorobie Gravesa-Basedowa, czyli całkowita tyreoidektomia jest jedną z dwóch metod leczenia radykalnego. Takie postępowanie preferowane jest u dzieci z dużym wolem, umiarkowaną do ciężkiej orbitopatią, zmianami ogniskowymi tarczycy, współistniejącą nadczynnością przytarczyc, wysokim stężeniem przeciwciał TRAb, u pacjentów, którzy nie przestrzegają zaleceń i rzadko zgłaszają się na wizyty kontrolne oraz dzieci w wieku poniżej 5 r.ż., kiedy leczenie radiojodem jest przeciwwskazane. Wskazaniem do leczenia chirurgicznego jest również ciąża u pacjentek z przeciwwskazaniami lub nietolerancją leczenia farmakologicznego [78], [127]. Leczeniu chirurgicznemu poddano w przedstawianej pracy własnej 55 dzieci w tym 44 dziewczynki i 11 chłopców. Uzyskanie natychmiastowej niedoczynności tarczycy jest główną zaletą leczenia chirurgicznego i pod tym względem jest leczeniem znacznie skuteczniejszym niż RAI. Genovese i wsp. porównali skuteczność leczenia chirurgicznego vs. RAI u 14 245 pacjentów dorosłych analizując 70 badań. Stwierdzono, że ponad 20% pacjentów leczonych pojedynczą dawką RAI miało objawy nadczynności tarczycy po 6 miesiącach od leczenia a prawdopodobieństwo skutecznego ustąpienia objawów nadczynności tarczycy w przypadku całkowitej tyreoidektomii było 94 razy większe niż pojedyncza dawka radiojodu [128]. W pracy własnej wykazano 100% skuteczność leczenia chirurgicznego w uzyskaniu trwałej niedoczynności tarczycy

natomiast w grupie leczonej radiojodem jedna pacjentka wymagała 2-krotnego podania radiojodu a kolejna pacjentka musiała być leczona tyreostatykiem przez 1 rok po podaniu radiojodu co łącznie daje odsetek niepowodzeń po podaniu pojedynczej dawki RAI na poziomie 14,3%. Istotne dane dotyczące populacji pediatrycznej leczonej radiojodem pochodzą z Iranu, gdzie spośród 136 dzieci leczonych radiojodem niedoczynność tarczycy osiągnięto u 66,2% dzieci, u 33,8% utrzymywała się eutyreoza a 14,7% wymagało podania drugiej dawki radiojodu z powodu nawrotu nadczynności tarczycy. [129]. Do innych korzyści płynących z leczenia chirurgicznego zaliczamy poprawę i/lub brak progresji objawów ocznych choroby Gravesa-Basedowa oraz unikanie ekspozycji na promieniowanie jonizujące [78]. Główne obawy rodziców dzieci, które mają być leczone chirurgicznie budzą możliwe powikłania pooperacyjne. Do najczęściej występujących powikłań tyreoidektomii zalicza się hipokalcemię wskutek pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, porażenie nerwu krtaniowego wstecznego i krwiaki w łożu pooperacyjnej [130]. W przypadku operacji osób dorosłych, tyreoidektomia przeprowadzona przez doświadczonego chirurga (ang. high volume surgeon) wiąże się z około 3% ryzykiem trwałych powikłań [131]. U pacjentów pediatrycznych tyreoidektomia w chorobie Gravesa-Basedowa związana jest z większym odsetkiem powikłań. Z jednej strony zabieg całkowitej tyreoidektomii jest trudniejszy do przeprowadzenia u dzieci ze względu na mniejsze i delikatniejsze struktury anatomiczne oraz znaczne ograniczenia przestrzeni w polu operacyjnym z drugiej strony sama choroba Gravesa-Basedowa m.in. poprzez zwiększone ukrwienie gruczołu tarczowego stanowi czynnik ryzyka powikłań pooperacyjnych [81], [132]. Drews i wsp. przeanalizowali dane 3149 pacjentów pediatrycznych u których wykonano całkowitą lub subtotalną tyreoidektomię gdzie stwierdzili, że choroba Gravesa-Basedowa była istotnie związana z częstszym występowaniem powikłań pooperacyjnych i w rękach doświadczonych chirurgów odsetek ten wynosił 19,8% [133]. W prezentowanej pracy własnej powikłania pooperacyjne wystąpiły u 9 pacjentów (16,9%). Najczęstszym powikłaniem była niedoczynność przytarczyc, którą zdiagnozowano u 6 pacjentów (11,3%). Niedoczynność przytarczyc okazała się trwałą u 5 pacjentów (9,43%). U jednego pacjenta (1,9%) doszło do niedowładu prawego fałdu głosowego, jeden pacjent (1,9%) wymagał rewizji rany w ciągu 1 doby po operacji z powodu krwawienia. Nie można jednak pominąć faktu, że grupa pacjentów leczona chirurgicznie charakteryzowała się od samego początku najcięższym przebiegiem choroby Gravesa-Basedowa co wykazano na

podstawie analizy stężeń przeciwciał TRAb oraz wolnych hormonów tarczycy w chwili rozpoznania choroby.

Kierując pacjenta z chorobą Gravesa-Basedowa na leczenie radykalne należy pamiętać o ryzyku współwystępowania zmian nowotworowych tarczycy u osób z autoimmunologicznym zapaleniem tego gruczołu. W prezentowanym badaniu własnym w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym złośliwe zmiany nowotworowe stwierdzono u 3 dziewczynek (n=3) na 53 analizowane przypadki co stanowi 5,6% grupy leczonej chirurgicznie. U dwóch pacjentek stwierdzono raka brodawkowatego tarczycy a u trzeciej pacjentki zdiagnozowano nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy z jądrowymi cechami brodawkowymi (ang. Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-like Nuclear Features, NIFTP). Dostępna literatura wskazuje na istotny wzrost częstości występowania raka brodawkowatego tarczycy (ang. papillary thyroid carcinoma, PTC) u osób z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy a jeszcze wyraźniej widać związek między zapaleniem tarczycy typu Hashimoto a pierwotnym chłoniakiem tarczycy. Częstość występowania autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem tarczycy wynosi prawie 100% a ryzyko rozwoju pierwotnego chłoniaka tarczycy u pacjentów z chorobą Hashimoto jest od 40 do 80 razy większe niż w populacji ogólnej [134]–[139]. Ryzyko raka tarczycy u pacjentów dorosłych z nadczynnością tarczycy autorzy prac naukowych szacują na 2,6% do 15% [140]–[142]. Papanastasiou i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę 7 badań obejmujących łącznie 2582 pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych chirurgicznie z powodu choroby Gravesa-Basedowa (przeprowadzano całkowitą oraz subtotalną tyreoidektomię) gdzie oszacowano częstość występowania raka tarczycy na 11,5%. Wykazano również, że obecność przynajmniej jednego guzka tarczycy wiązała się wyższym ryzykiem raka tarczycy [143]. U dzieci rak tarczycy jest chorobą rzadką. Hogan i wsp. przeanalizowali dane 1753 pacjentów pediatrycznych z National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results i ustalili, że zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid cancer, DTC) stanowi <2% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci [144]. Dane literaturowe dotyczące nowotworów tarczycy u dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa zaprezentowali Kovatch i wsp. gdzie wśród 32 dzieci leczonych chirurgicznie zróżnicowanego raka tarczycy stwierdzono u 7 pacjentów (22%) [145]. Należy podkreślić, że biologia raka tarczycy jest inna u dzieci niż u osób dorosłych. Ryzyko raka tarczycy wśród dzieci operowanych z powodu guza tarczycy wynosi 26,4%

(u dorosłych 5%). Rak tarczycy u dzieci w chwili rozpoznania jest zwykle bardziej zaawansowany niż u osób dorosłych, u około 70% pacjentów stwierdza się przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych a u 10-20% przerzuty odległe [146], [147]. Biorąc powyższe pod uwagę dziwić mogą zalecenia niektórych towarzystw jak np. konsensus ekspertów Francuskiego Towarzystwa Endokrynologicznego ds. procedur diagnostycznych w chorobie Gravesa-Basedowa mówiący, że badanie ultrasonograficzne tarczycy może być pomocne, ale nie jest zalecane w pierwszej linii [148]. Wydaje się, że obraz ultrasonograficzny w chorobie Gravesa-Basedowa powinien być traktowany na równi z objawami klinicznymi i badaniami biochemicznymi i stanowić integralną część opieki nad dzieckiem z nadczynnością tarczycy.

Choroba Gravesa-Basedowa nie kończy się wraz z podjęciem decyzji o leczeniu radykalnym. Chirurgiczne usunięcie tarczycy lub jej ablacja za pomocą radiojodu nie doprowadzają do zniknięcia głównego gracza w chorobie Gravesa-Basedowa, czyli przeciwciał przeciwtarczycowych TRAb. Jak udowodnił Laurberg przeciwciała TRAb w zależności od metody terapeutycznej zachowują się odmiennie i zaczynają się obniżać po całkowitej tyreoidektomii lub rozpoczęciu terapii farmakologicznej natomiast po podaniu radiojodu w ciągu pierwszego roku istotnie wzrastają i ich dodatnie stężenie w surowicy krwi może utrzymywać się nawet przez 5 lat i dłużej [88]. W badaniu własnym wśród dzieci leczonych radiojodem również zauważono istotny wzrost miana przeciwciał przeciwireceptorowych w ciągu 1 roku od zastosowanego leczenia. Porównując stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych po 1 roku od leczenia radykalnego wykazano istotne statystycznie różnice ($p=0,003628$) pomiędzy grupą leczoną chirurgicznie a grupą leczoną radiojodem. Średnie stężenie przeciwciał TRAb po 1 roku od podania radiojodu wynosiło 47,02 U/L, (mediana 50,75) vs. 9,21 U/L (mediana 4,2) po leczeniu operacyjnym. W grupie leczonej chirurgicznie po całkowitym usunięciu tarczycy można zauważyć wyraźny spadek stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb jednak ich dodatnie miano utrzymuje się nawet w 3 roku po operacji. Podobne wyniki uzyskał Takamura i wsp. w pracy porównującej stężenia przeciwciał TRAb po całkowitej i subtotalnej tyreoidektomii, którzy wykazali, że w grupie pacjentów po całkowitej tyreoidektomii po 3 latach od zabiegu u 34,3% pacjentów nadal można stwierdzić dodatnie miano przeciwciał TRAb [149]. Ważne jest stężenie TRAb i wiedza, którą będziemy mogli posiadać w przyszłości o tym, że utrzymujące się

przeciwciała TRAb to w głównej mierze TSAb czy TBAb, co ma znaczenie prognostyczne w odniesieniu do potencjalnych relacji matczyno-płodowych.

Leczenie jodem radioaktywnym uważa się za skuteczną alternatywę dla leczenia farmakologicznego zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, nawrotów choroby Gravesa-Basedowa pomimo leczenia czy wystąpienia działań niepożądanych leków przeciwtarczycowych [150]. W przedstawianej pracy własnej leczeniu radiojodem poddano 16 pacjentów. Była to najmniej liczna grupa pacjentów w prezentowanym badaniu co wynikało głównie ze wskazań do tego rodzaju terapii o poszczególnych pacjentów, nie zaś z obaw lekarzy prowadzących leczenie. Badania na dużych grupach pacjentów wskazują, że stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb jest czynnikiem, który wpływa negatywnie na ujawnienie się i przebieg oftalmopatii tarczycowej [151], [152] a najnowsze badania w populacji osób dorosłych przeprowadzone przez Kitahara i wsp. rzucają nowe światło na ryzyko wystąpienia nowotworów po leczeniu radiojodem. Autorzy przeprowadzili badanie kohortowe 18 805 pacjentów leczonych z powodu nadczynności tarczycy radiojodem. Było to rozszerzenie badania Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study, które to trwało od 1946 r. przez prawie siedem dekad. W analizowanym materiale 78% pacjentów stanowiły kobiety a 93,7% przypadków nadczynności tarczycy spowodowane było chorobą Gravesa-Basedowa. Stwierdzono, że na każde 1000 pacjentów leczonych radiojodem (doustnie w typowych dawkach od 150 do 250 mGy) może nastąpić wzrost liczby zgonów z powodu nowotworów litych (w tym raka piersi) o 19 do 32 przypadków. Bezpieczeństwo stosowanej terapii powinno być zawsze podstawowym kryterium jej wyboru. Jak istotny jest świadomy wybór odpowiedniej metody leczniczej u dziecka obrazuje artykuł, gdzie Rohrs i wsp. opisują przypadek 11-letniej dziewczynki z nasilonymi objawami nadczynności tarczycy (zarówno klinicznymi jak i biochemicznymi), u której po 12 dniach od rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa, bez wcześniejszego wyrównania tyreometabolicznego, zastosowano RAI co doprowadziło do wystąpienia u dziecka przełomu tarczycowego, konieczności hospitalizacji pacjentki na oddziale intensywnej terapii i wystąpienia trwałych powikłań neurologicznych [153]. Artykuł ten jest przykładem na to jak nie należy postępować z dzieckiem chorym na nadczynność tarczycy a rozważania autorów mówiące, że potrzeba jest dalszych badań, aby stwierdzić czy wysokie stężenie hormonów tarczycy może mieć wpływ na

wystąpienie przełomu tarczycowego należy raczej traktować w kategoriach błędu w sztuce lekarskiej.

Utrzymujące się dodatnie miano przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb, które to są immunoglobulinami w klasie IgG1 przechodzącymi przez łożysko stanowi zagrożenie dla płodu oraz ciężarnej. W grupie leczonej radiojodem dodatnie miano przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb utrzymywało się do 4 lat od zastosowania jodu promieniotwórczego (średnia stężenie wynosiło 4,3 U/L). Szacuje się że nadczynność tarczycy dotyka 0,1% do 0,4% ciężarnych [90]. U ciężarnych z chorobą Gravesa-Basedowa lub leczonych w przeszłości z powodu tej choroby jawna nadczynność tarczycy u płodu/novorodka występuje od 1 do 5% [154]. Płodowa tyreotoksykoza może prowadzić do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, tachykardii, awansu wieku kostnego, powstania wola, kraniosynostozy, niewydolności serca, nieimmunologicznego obrzęk płodu a nawet śmierci wewnątrzmacicznej. Objawami nadczynności tarczycy u noworodka będą: tachykardia, wole, trudności w karmieniu i zasypianiu, drżenia mięśniowe, nadmierne pocenie się, małogłowie, wytrzeszcz a w skrajnych przypadkach niewydolność serca i zgon [155]. Bardzo ważne jest również monitorowanie stężenia przeciwciał TRAb w ciąży u kobiet w przeszłości leczonych z powodu choroby Gravesa-Basedowa, szczególnie gdy stosowano radiojod. Według polskich rekomendacji postępowania w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży wszystkie noworodki matek z chorobą Gravesa-Basedowa oraz leczonych podczas ciąży tionamidami z powodu innych form nadczynności powinny być diagnozowane w kierunku możliwej dysfunkcji tarczycy oraz odpowiednio leczone [156]. Wytyczne nie precyzują jakie dokładnie należy wykonać badania u noworodków matek z chorobą Gravesa-Basedowa. Banige i wsp. retrospektywnie analizowali dokumentację medyczną 417 kobiet z chorobą Gravesa-Basedowa i dodatnim wynikiem przeciwciał TRAb w ciąży i ustalili, że u ciężarnych z poziomem TRAb $\geq 2,5$ U/l (przy normie < 1 U/L) konieczne jest monitorowanie płodu pod kątem wystąpienia objawów nadczynności tarczycy oraz że wszystkie noworodki u których stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb mierzone pomiędzy 3 a 7 dniem po urodzeniu wynosi $\geq 6,8$ U/l powinny zostać zbadane przez pediatrę ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności tarczycy [157]. Na podstawie badań własnych oraz dostępnej literatury wydaje się zasadne, aby u wszystkich noworodków matek z nadczynnością tarczycy lub wywiadem w kierunku nadczynności tarczycy oznaczać stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb bezpośrednio po porodzie.

Choroba Gravesa-Basedowa jest chorobą przewlekłą, ciężką, wymagającą dużego zaangażowania ze strony lekarza prowadzącego. Niezmiernie ważna jest relacja jaką lekarz prowadzący buduje w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych z pacjentem a w przypadku dzieci z jego rodzicami. Z mojego doświadczenia, które w pełni zawdzięczam mojemu nauczycielowi Panu Profesorowi Markowi Niedzieli Kierownikowi Kliniki Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej w Poznaniu, wynika, że rzeczą kluczową w prawidłowym prowadzeniu dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa jest współpraca lekarz-pacjent. Dobór odpowiedniej metody leczenia dziecka z chorobą Gravesa-Basedowa jest szczególnie istotny, ponieważ jego konsekwencje będą rzutować na całe jego przyszłe życie.

12. Wnioski

1. W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał przeciwireceptorowych w momencie rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa pomiędzy grupą pacjentów leczoną zachowawczo a grupą, która będzie podlegać leczeniu chirurgicznemu.
2. Istotna statystycznie różnica w stężeniach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną chirurgicznie utrzymywała się przez pięć lat obserwacji pacjentów przed podjęciem decyzji o leczeniu radykalnym co pokazuje jak istotne jest monitorowanie stężenia przeciwciał TRAb w toku leczenia i podejmowania decyzji terapeutycznych u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa
3. Wykazano, że stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb wzrasta znacząco u dzieci po terapii radiojodem co wiąże się z ryzykiem nasilenia objawów ocznych choroby Gravesa-Basedowa.
4. Dzieci, u których nadczynność tarczycy w chwili rozpoznania charakteryzowała się wysokimi stężeniami **FT3 (>21,7 pg/ml)**, **FT4 (>4,63 ng/dl)** oraz mianem przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb powyżej **17,5 U/L**, leczenie zachowawcze będzie stanowić raczej przygotowanie do leczenia definitywnego (operacyjnego lub podania radiojodu).
5. Ważne jest, aby podejmując decyzje lecznicze u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa brać pod uwagę obok objawów klinicznych i zmian biochemicznych również obraz ultrasonograficzny tarczycy, pamiętając o zwiększonym ryzyku wystąpienia zmian nowotworowych w autoimmunizacyjnych chorobach tarczycy.

13. Streszczenie

Autoimmunizacyjna choroba tarczycy jest najczęściej występującą chorobą autoimmunologiczną na świecie a jej dwie główne manifestacje kliniczne to przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy oraz choroba Gravesa-Basedowa. Początek choroby Gravesa-Basedowa wiąże się z przełamaniem tolerancji immunologicznej w strukturach tarczycy i jest wynikiem złożonych interakcji czynników środowiskowych oraz indywidualnej podatności genetycznej. Głównym autoantygenem w chorobie Gravesa-Basedowa jest receptor dla TSH, którego pobudzenie przez przeciwciała TRAb powoduje wzmożone wydzielanie hormonów tarczycy, stymuluje jej wzrost oraz prowadzi do wystąpienia objawów nadczynności tarczycy. U dzieci choroba Gravesa-Basedowa występuje znacznie rzadziej niż u osób dorosłych i stanowi poniżej 5% wszystkich przypadków choroby Gravesa-Basedowa. Dziewczynki chorują 6-8-krotnie częściej niż chłopcy. Aktualne metody lecznicze stosowane w chorobie Gravesa-Basedowa to leki przeciwtarczycowe, leczenie chirurgiczne i terapia jodem radioaktywnym.

Celem pracy była analiza stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w surowicy krwi dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa leczonych według aktualnie stosowanych następujących metod: leczenia zachowawczego tyreostatykiem, leczenia chirurgicznego oraz leczenia jodem promieniotwórczym.

Materiał i metody. Badaniem objęto łącznie 154 pacjentów, w tym 121 dziewczynek (78,6%) i 33 chłopców (21,4%) w wieku od 1 do 18 lat. Badaną grupę pacjentów podzielono na trzy podgrupy: grupa leczona zachowawczo (**tyreostatykiem**) – 83 pacjentów, 64 dziewczynki (77,1%) i 19 chłopców (22,9%); grupa leczona **chirurgicznie** – 55 pacjentów, 44 dziewczynki (80%) i 11 chłopców (20%); grupa leczona **radiojodem** – 16 pacjentów, 13 dziewczynek (81,25%) i 3 chłopców (18,75%). Analizowano następujące parametry: wiek w chwili zachorowania, płeć, stężenie TSH, FT3, FT4 w chwili zachorowania, stężenie przeciwciał TRAb w chwili zachorowania i w toku leczenia, stężenie przeciwciał anty-TG i anty-TPO w chwili zachorowania, obecność lub brak wola, obecność lub brak wytrzeszczu, stan dojrzewania, masę ciała oraz długość/wysokość ciała. Podczas analizy wyników wykorzystano elementy statystyki opisowej, testy parametryczne i nieparametryczne oraz krzywe ROC. Za znamienne

statystycznie przyjmowano wyniki testowania, dla których poziom istotności był mniejszy lub równy 0,05.

Wyniki i wnioski. Wykazano istotne statystycznie różnice w stężeniu przeciwciał przeciwireceptorowych w momencie rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa pomiędzy grupą pacjentów leczoną zachowawczo a grupą leczoną chirurgicznie (13,3 vs. 24,9; $p=0,000057$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi chirurgicznie i radiojodem przed podjęciem decyzji o leczeniu radykalnym. Zaobserwowano istotny spadek przeciwciał TRAb grupie leczonej tyreostatykiem w ciągu pierwszych pięciu lat obserwacji ($p=0,00804$). Istotna statystycznie różnica w stężeniach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb pomiędzy grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną chirurgicznie utrzymywała się przez pięć lat obserwacji pacjentów przed podjęciem decyzji o leczeniu radykalnym co pokazuje jak istotne jest monitorowanie stężenia przeciwciał TRAb w toku leczenia i podejmowania decyzji terapeutycznych u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa. Wykazano, że stężenie przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb wzrasta znacząco w ciągu pierwszego roku po terapii radiojodem czym różni się istotnie statystycznie od stężenia TRAb w ciągu pierwszego roku po operacji (47 vs. 9,2 U/L, $p=0,003625$). W grupie leczonej radiojodem dodatkowo miano przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb utrzymywało do 4 lat od zastosowania jodu promieniotwórczego co stanowi zagrożenie dla przyszłej ciężarnej oraz płodu. Na podstawie analizy krzywych ROC dowiedziono, że dzieci, u których nadczynność tarczycy w chwili rozpoznania charakteryzowała się wysokimi stężeniami **FT3 (>21,7 pg/ml)**, **FT4 (>4,63 ng/dl)** oraz mianem przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb powyżej **17,5 U/L**, leczenie zachowawcze będzie stanowić raczej przygotowanie do leczenia definitywnego (operacyjnego lub podania radiojodu). Zwrócono uwagę, aby przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych kierować się nie tylko objawami klinicznymi czy zmianami biochemicznymi, ale również obrazem ultrasonograficznym tarczycy mając na uwadze zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwych zmian nowotworowych w autoimmunizacyjnej chorobie tarczycy u dzieci.

14. Summary

Autoimmune thyroid disease is the most common autoimmune disease in the world and its two main clinical manifestations are chronic lymphocytic thyroiditis and Graves' disease. The onset of Graves' disease is associated with the breakdown of immune tolerance in the structures of the thyroid gland and is the result of complex interactions of environmental factors and individual genetic susceptibility. The main autoantigen in Graves' disease is the receptor for TSH, the stimulation of which by TRAb antibodies causes increased secretion of thyroid hormones, stimulates its growth and leads to symptoms of hyperthyroidism. In children, Graves' disease is much less common than in adults and accounts for less than 5% of all Graves' disease cases. Girls have a greater risk than boys (about 6-8/1, female/male ratio). Current treatment approaches for Graves' disease include anti-thyroid drugs, radioactive iodine, and surgery.

The aim of the study was to analyze the concentration of TSH receptor antibodies (TRAb) in the blood serum of children with Graves' disease treated with the use of three currently used therapeutic methods: anti-thyroid drugs, surgery and radioiodine treatment.

Material and methods: The study involved a total of 154 patients, including 121 girls (78.6%) and 33 boys (21.4%) aged 1 to 18 years. The studied group of patients was divided into three subgroups: conservative treatment (anti-thyroid drugs) group - 83 patients, 64 girls (77.1%) and 19 boys (22.9%); surgical group - 55 patients, 44 girls (80%) and 11 boys (20%); the group treated with radioiodine - 16 patients, 13 girls (81.25%) and 3 boys (18.75%). The following parameters were analyzed: age at onset, sex, concentration of TSH, FT3, FT4 at onset, concentration of TRAb antibodies at onset and during treatment, concentration of anti-TG and anti-TPO antibodies at onset, presence or absence of goiter, presence or absence of exophthalmos, puberty status, body weight, and body length/height. Descriptive statistics, parametric and non-parametric tests and ROC curves were used during the analysis of the results. The test results for which the significance level was lower than or equal to 0.05 were considered statistically significant.

Results and conclusions. There were statistically significant differences in the concentration of anti-receptor antibodies at the diagnosis of Graves' disease between the

anti-thyroid drugs group and the surgical group (13.3 vs. 24.9; $p=0.000057$). No statistically significant differences were found between patients treated surgically and radioiodine prior to making the decision on radical treatment. There was a significant decrease in TRAb antibodies in the group treated with anti-thyroid drugs during the first five years of observation ($p=0.00804$). A statistically significant difference in the concentrations of TRAb antibodies between the anti-thyroid drugs and surgically treated groups persisted for five years of observation of patients before making the decision to radical treatment, which shows how important it is to monitor TRAb antibody levels during treatment and to make correct therapeutic decisions in patients with Graves' disease. It has been shown that the concentration of TSH receptor antibodies (TRAb) increases significantly in the first year after radioiodine therapy, which is statistically significantly different from the TRAb concentration in the first year after surgery (47 vs. 9.2 U/L, $p=0.003625$). In the group treated with radioiodine, the positive titer of TRAb antibodies persisted up to 4 years after the use of radioactive iodine, which poses a risk to the future pregnant woman and the fetus. Based on the analysis of the ROC curves, it was proved that children whose clinical condition at a time of diagnosis was characterized by high concentrations of FT3 (> 21.7 pg/ml), FT4 (> 4.63 ng/ml) and the concentration of TSH receptor antibodies (TRAb) above 17,5 U/L, drug therapy will rather prepare patient for definitive treatment (surgery or radioiodine administration). It was pointed out that when making therapeutic decisions, one should take into account not only clinical symptoms or biochemical changes, but also the ultrasound image of the thyroid gland, bearing in mind the increased risk of malignant neoplastic changes in autoimmune thyroid disease in children.

15. Piśmiennictwo

- [1] R. Minelli *et al.*, 'Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review', *Acta Bio-Medica Atenei Parm.*, vol. 89, no. 9-S, pp. 11–16, Dec. 2018, doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7872.
- [2] A. Antonelli, S. M. Ferrari, A. Corrado, A. Di Domenicantonio, and P. Fallahi, 'Autoimmune thyroid disorders', *Autoimmun. Rev.*, vol. 14, no. 2, pp. 174–180, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- [3] D. L. Jacobson, S. J. Gange, N. R. Rose, and N. M. Graham, 'Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States', *Clin. Immunol. Immunopathol.*, vol. 84, no. 3, pp. 223–243, Sep. 1997, doi: 10.1006/clin.1997.4412.
- [4] Y. Tomer, 'Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics', *Annu. Rev. Pathol.*, vol. 9, pp. 147–156, 2014, doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104713.
- [5] H. J. Lee, C. W. Li, S. S. Hammerstad, M. Stefan, and Y. Tomer, 'Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review', *J. Autoimmun.*, vol. 64, pp. 82–90, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
- [6] T. M. Struja, A. Kutz, S. Fischli, C. Meier, B. Müller, and P. Schütz, 'Personalised immunomodulating treatments for Graves' disease: fact or fiction?', *Swiss Med. Wkly.*, vol. 147, p. w14476, 2017, doi: 10.4414/smw.2017.14476.
- [7] S. M. McLachlan and B. Rapoport, 'Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 23, no. 1, pp. 14–24, Jan. 2013, doi: 10.1089/thy.2012.0374.
- [8] D. S. A. McLeod and D. S. Cooper, 'The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity', *Endocrine*, vol. 42, no. 2, pp. 252–265, Oct. 2012, doi: 10.1007/s12020-012-9703-2.
- [9] S. H. Golden, K. A. Robinson, I. Saldanha, B. Anton, and P. W. Ladenson, 'Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 6, pp. 1853–1878, Jun. 2009, doi: 10.1210/jc.2008-2291.
- [10] P. N. Taylor *et al.*, 'Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism', *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 14, no. 5, Art. no. 5, May 2018, doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
- [11] N. Amino, H. Tada, Y. Hidaka, and K. Hashimoto, 'Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto', *Endocr. J.*, vol. 49, no. 4, pp. 393–397, Aug. 2002, doi: 10.1507/endocrj.49.393.
- [12] P. Caturegli, A. De Remigis, and N. R. Rose, 'Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria', *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, no. 4–5, pp. 391–397, May 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- [13] M. Cappa, C. Bizzarri, and F. Crea, 'Autoimmune thyroid diseases in children', *J. Thyroid Res.*, vol. 2011, p. 675703, Dec. 2010, doi: 10.4061/2011/675703.
- [14] P. Hanley, K. Lord, and A. J. Bauer, 'Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review', *JAMA Pediatr.*, vol. 170, no. 10, pp. 1008–1019, Oct. 2016, doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486.

- [15] A. P. Weetman, 'Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 74, no. 4, pp. 411–418, Apr. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03855.x.
- [16] C. T. Nguyen and J. H. Mestman, 'Postpartum Thyroiditis', *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 62, no. 2, pp. 359–364, Jun. 2019, doi: 10.1097/GRF.0000000000000430.
- [17] 'Ophthalmologist and eponyms'. <http://www.mrcophth.com/ophthalmologyhalloffame/graves.html> (accessed Jan. 02, 2021).
- [18] G. Falgarone, H. M. Heshmati, R. Cohen, and G. Reach, 'Mechanisms in endocrinology. Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves' disease', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 168, no. 1, pp. R13–18, Jan. 2013, doi: 10.1530/EJE-12-0539.
- [19] T. J. Smith and L. Hegedüs, 'Graves' Disease', *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 2, p. 185, Jan. 2017, doi: 10.1056/NEJMc1614624.
- [20] A. Syrenicz, M. Syrenicz, K. Sworczak, and B. Garanty-Bogacka, 'Atypical forms of hyperthyroidism', *Endokrynol. Pol.*, vol. 57, no. 5, Art. no. 5, 2006.
- [21] M. Abraham-Nordling *et al.*, 'Incidence of hyperthyroidism in Sweden', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 165, no. 6, pp. 899–905, Dec. 2011, doi: 10.1530/EJE-11-0548.
- [22] G. Defuentes *et al.*, '[Means syndrome. 8 cases]', *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 30, no. 11, pp. 527–530, Mar. 2001.
- [23] A. Majos, D. Leszczyńska, J. Kozakowski, and M. Gietka-Czernel, 'Zespół Marine-Lenharta', *Postępy Nauk Med.*, Nov. 2017, Accessed: Jan. 03, 2021. [Online]. Available: <http://www.czytelniamedyczna.pl/6170,marinelenhart-syndrom.html>
- [24] M. P. J. Vanderpump, 'The epidemiology of thyroid disease', *Br. Med. Bull.*, vol. 99, no. 1, pp. 39–51, Sep. 2011, doi: 10.1093/bmb/ldr030.
- [25] J. Léger, F. Kaguelidou, C. Alberti, and J. C. Carel, 'Graves' disease in children', *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 28, no. 2, pp. 233–243, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.beem.2013.08.008.
- [26] Z. Kraiem and R. S. Newfield, 'Graves' disease in childhood', *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM*, vol. 14, no. 3, pp. 229–243, Mar. 2001, doi: 10.1515/jpem.2001.14.3.229.
- [27] J.-L. Wémeau, M. Klein, J.-L. Sadoul, C. Briet, and F.-L. Vélayoudom-Céphise, 'Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors', *Ann. Endocrinol.*, vol. 79, no. 6, pp. 599–607, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.ando.2018.09.002.
- [28] K. Michalek, S. A. Morshed, R. Latif, and T. F. Davies, 'TSH RECEPTOR AUTOANTIBODIES', *Autoimmun. Rev.*, vol. 9, no. 2, pp. 113–116, Dec. 2009, doi: 10.1016/j.autrev.2009.03.012.
- [29] D. A. Ringold, J. T. Nicoloff, M. Kesler, H. Davis, A. Hamilton, and T. Mack, 'Further evidence for a strong genetic influence on the development of autoimmune thyroid disease: the California twin study', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 12, no. 8, pp. 647–653, Aug. 2002, doi: 10.1089/105072502760258613.
- [30] T. H. Brix, K. O. Kyvik, K. Christensen, and L. Hegedüs, 'Evidence for a Major Role of Heredity in Graves' Disease: A Population-Based Study of Two Danish Twin Cohorts1', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 2, pp. 930–934, Feb. 2001, doi: 10.1210/jcem.86.2.7242.
- [31] W. Qian *et al.*, 'Association between TSHR gene polymorphism and the risk of Graves' disease: a meta-analysis', *J. Biomed. Res.*, vol. 30, no. 6, pp. 466–475, Nov. 2016, doi: 10.7555/JBR.30.20140144.

- [32] M. C. Erlandsson, C. A. Jonsson, U. Islander, C. Ohlsson, and H. Carlsten, 'Oestrogen receptor specificity in oestradiol-mediated effects on B lymphopoiesis and immunoglobulin production in male mice', *Immunology*, vol. 108, no. 3, pp. 346–351, Mar. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01599.x.
- [33] B. Kisiel *et al.*, 'Polymorphism of the oestrogen receptor beta gene (ESR2) is associated with susceptibility to Graves' disease', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 68, no. 3, pp. 429–434, 2008, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03060.x>.
- [34] A. Kuś *et al.*, 'Paediatric-onset and adult-onset Graves' disease share multiple genetic risk factors', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 90, no. 2, pp. 320–327, 2019, doi: 10.1111/cen.13887.
- [35] T. F. Davies *et al.*, 'Graves' disease', *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 6, no. 1, p. 52, Jul. 2020, doi: 10.1038/s41572-020-0184-y.
- [36] D. S. A. McLeod, D. S. Cooper, P. W. Ladenson, D. C. Whiteman, and S. J. Jordan, 'Race/Ethnicity and the prevalence of thyrotoxicosis in young Americans', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 25, no. 6, pp. 621–628, Jun. 2015, doi: 10.1089/thy.2014.0504.
- [37] J. Knezevic, C. Starchl, A. Tmava Berisha, and K. Amrein, 'Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function?', *Nutrients*, vol. 12, no. 6, Jun. 2020, doi: 10.3390/nu12061769.
- [38] M. B. Zimmermann and K. Boelaert, 'Iodine deficiency and thyroid disorders', *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 3, no. 4, pp. 286–295, Apr. 2015, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
- [39] P. Laurberg *et al.*, 'The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 155, no. 2, pp. 219–228, Aug. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02210.
- [40] M. Petersen *et al.*, 'Changes in subtypes of overt thyrotoxicosis and hypothyroidism following iodine fortification', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 91, no. 5, pp. 652–659, Nov. 2019, doi: 10.1111/cen.14072.
- [41] International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, UNICEF, and World Health Organization, *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. Geneva: World Health Organization, 2007.
- [42] L. Schomburg, 'Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease', *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 8, no. 3, pp. 160–171, Oct. 2011, doi: 10.1038/nrendo.2011.174.
- [43] C. Marcocci *et al.*, 'Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy', *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 20, pp. 1920–1931, May 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1012985.
- [44] P. Vestergaard, 'Smoking and thyroid disorders--a meta-analysis', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 146, no. 2, pp. 153–161, Feb. 2002, doi: 10.1530/eje.0.1460153.
- [45] P. Vestergaard *et al.*, 'Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 12, no. 1, pp. 69–75, Jan. 2002, doi: 10.1089/105072502753451995.
- [46] W. M. Wiersinga, 'Smoking and thyroid', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 79, no. 2, pp. 145–151, Aug. 2013, doi: 10.1111/cen.12222.
- [47] K. Sharif *et al.*, 'The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association', *Autoimmun. Rev.*, vol. 17, no. 10, pp. 967–983, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.005.
- [48] T. Lidz, 'Emotional factors in the etiology of hyperthyroidism', *Psychosom. Med.*, vol. 11, no. 1, pp. 2–8, Feb. 1949, doi: 10.1097/00006842-194901000-00002.

- [49] N. Paunkovic, J. Paunkovic, O. Pavlovic, and Z. Paunovic, 'The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995)', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 8, no. 1, pp. 37–41, Jan. 1998, doi: 10.1089/thy.1998.8.37.
- [50] I. J. Elenkov and G. P. Chrousos, 'Stress Hormones, Proinflammatory and Antiinflammatory Cytokines, and Autoimmunity', *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 966, no. 1, pp. 290–303, 2002, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x>.
- [51] V. Xg, S. N, E. E, B. Jf, T. Jg, and W. Wm, 'Age and stress as determinants of the severity of hyperthyroidism caused by Graves' disease in newly diagnosed patients.', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 160, no. 2, pp. 193–199, Oct. 2008, doi: 10.1530/eje-08-0573.
- [52] S. K. Shukla, G. Singh, S. Ahmad, and P. Pant, 'Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases', *Microb. Pathog.*, vol. 116, pp. 279–288, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.004.
- [53] R. Desaillood and D. Hober, 'Viruses and thyroiditis: an update', *Virol. J.*, vol. 6, Jan. 2009, doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
- [54] D. Kozielwicz and W. Halota, 'Interferon-induced thyroiditis during treatment of chronic hepatitis C', *Endokrynol. Pol.*, vol. 63, no. 1, Art. no. 1, 2012.
- [55] L. C. Faustino, A. Lombardi, J. Madrigal-Matute, R. P. Owen, S. K. Libutti, and Y. Tomer, 'Interferon- α Triggers Autoimmune Thyroid Diseases via Lysosomal-Dependent Degradation of Thyroglobulin', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, no. 10, pp. 3678–3687, Oct. 2018, doi: 10.1210/jc.2018-00541.
- [56] I. Zosin and M. Balas, 'Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: Epidemiological and clinical data', *Endokrynol. Pol.*, vol. 63, pp. 2–9, Feb. 2012.
- [57] A. J. Coles *et al.*, 'Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis', *The Lancet*, vol. 354, no. 9191, pp. 1691–1695, Nov. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(99)02429-0.
- [58] J. de Filette, C. E. Andreescu, F. Cools, B. Bravenboer, and B. Velkeniers, 'A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors', *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Metab.*, vol. 51, no. 3, pp. 145–156, Mar. 2019, doi: 10.1055/a-0843-3366.
- [59] U. Azmat, D. Liebner, A. Joehlin-Price, A. Agrawal, and F. Nabhan, 'Treatment of Ipilimumab Induced Graves' Disease in a Patient with Metastatic Melanoma', *Case Rep. Endocrinol.*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/2087525.
- [60] A. P. Weetman *et al.*, 'Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses.', *J. Clin. Invest.*, vol. 86, no. 3, pp. 723–727, Sep. 1990.
- [61] G. J. Kahaly, T. Diana, and P. D. Olivo, 'TSH Receptor Antibodies: Relevance & Utility', *Endocr. Pract.*, vol. 26, no. 1, pp. 97–106, Jan. 2020, doi: 10.4158/EP-2019-0363.
- [62] A. Kotwal and M. Stan, 'Thyrotropin Receptor Antibodies-An Overview', *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 34, no. 4S Suppl 1, pp. S20–S27, Aug. 2018, doi: 10.1097/IOP.0000000000001052.
- [63] A. K. Eckstein *et al.*, 'Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 9, pp. 3464–3470, Sep. 2006, doi: 10.1210/jc.2005-2813.

- [64] G. J. Kahaly, C. Wüster, P. D. Olivo, and T. Diana, 'High Titers of Thyrotropin Receptor Antibodies Are Associated With Orbitopathy in Patients With Graves Disease', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, no. 7, pp. 2561–2568, Jul. 2019, doi: 10.1210/jc.2018-02705.
- [65] S. D. Lytton, Y. Li, P. D. Olivo, L. D. Kohn, and G. J. Kahaly, 'Novel chimeric thyroid-stimulating hormone-receptor bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins', *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 162, no. 3, pp. 438–446, Dec. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04266.x.
- [66] C. U. Frank, S. Braeth, J. W. Dietrich, D. Wanjura, and U. Loos, 'Bridge Technology with TSH Receptor Chimera for Sensitive Direct Detection of TSH Receptor Antibodies Causing Graves' Disease: Analytical and Clinical Evaluation', *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Metab.*, vol. 47, no. 12, pp. 880–888, Nov. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1554662.
- [67] J. Léger, G. Gelwane, F. Kaguelidou, M. Benmerad, C. Alberti, and the French Childhood Graves' Disease Study Group, 'Positive Impact of Long-Term Antithyroid Drug Treatment on the Outcome of Children with Graves' Disease: National Long-Term Cohort Study', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 1, pp. 110–119, Jan. 2012, doi: 10.1210/jc.2011-1944.
- [68] T. Diana *et al.*, 'Clinical Relevance of Thyroid-Stimulating Autoantibodies in Pediatric Graves' Disease—A Multicenter Study', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 5, pp. 1648–1655, May 2014, doi: 10.1210/jc.2013-4026.
- [69] H. Ohye *et al.*, 'Antithyroid Drug Treatment for Graves' Disease in Children: A Long-Term Retrospective Study at a Single Institution', *Thyroid*, vol. 24, no. 2, pp. 200–207, Aug. 2013, doi: 10.1089/thy.2012.0612.
- [70] A. P. Weetman, 'Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission?', *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, vol. 2, no. 1, pp. 2–3, Jan. 2006, doi: 10.1038/ncpendmet0068.
- [71] M. Niedziela, D. Breborowicz, E. Trejster, and E. Korman, 'Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients', *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM*, vol. 15, no. 6, pp. 823–830, Jun. 2002, doi: 10.1515/jpem.2002.15.6.823.
- [72] G. Ns and S. Dm, 'Predictors of early remission of hyperthyroidism in children.', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, no. 6, pp. 1719–1726, Jun. 1997, doi: 10.1210/jcem.82.6.3986.
- [73] F. Kaguelidou *et al.*, 'Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 10, pp. 3817–3826, Oct. 2008, doi: 10.1210/jc.2008-0842.
- [74] A. B. Emiliano, L. Governale, M. Parks, and D. S. Cooper, 'Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 5, pp. 2227–2233, May 2010, doi: 10.1210/jc.2009-2752.
- [75] H. Nakamura, A. Miyauchi, N. Miyawaki, and J. Imagawa, 'Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 12, pp. 4776–4783, Dec. 2013, doi: 10.1210/jc.2013-2569.
- [76] M. Niedziela and M. Flader, 'Miejsce propyltiouracylu (PTU) w leczeniu nadczynności tarczycy u dzieci', *Pediatr. Endocrinol.*, vol. Vol. 11/2012, no. Nr 2(39), pp. 61–64.

- [77] S. A. Rivkees, '63 Years and 715 Days to the "Boxed Warning": Unmasking of the Propylthiouracil Problem', *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 2010, no. 1, Art. no. 1, Dec. 2010, doi: 10.1155/2010/658267.
- [78] D. S. Ross *et al.*, '2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis', *Thyroid*, vol. 26, no. 10, pp. 1343–1421, Aug. 2016, doi: 10.1089/thy.2016.0229.
- [79] P. Miccoli *et al.*, 'Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy?', *Surgery*, vol. 120, no. 6, pp. 1020–1024; discussion 1024–1025, Dec. 1996, doi: 10.1016/s0039-6060(96)80049-3.
- [80] M. A. Adam *et al.*, 'Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes?', *Ann. Surg.*, vol. 265, no. 2, pp. 402–407, Feb. 2017, doi: 10.1097/SLA.0000000000001688.
- [81] J. Sosa *et al.*, 'Clinical and Economic Outcomes of Thyroid and Parathyroid Surgery in Children', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, pp. 3058–65, Aug. 2008, doi: 10.1210/jc.2008-0660.
- [82] R. A. Compton, J. C. Simmonds, and J. K. Dhingra, 'Total Thyroidectomy as an Ambulatory Procedure in Community Practice', *OTO Open*, vol. 4, no. 3, p. 2473974X20957324, Sep. 2020, doi: 10.1177/2473974X20957324.
- [83] M. Marino, H. Spencer, S. Hohmann, D. Bodenner, and B. C. Stack, 'Costs of outpatient thyroid surgery from the University HealthSystem Consortium (UHC) database', *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.*, vol. 150, no. 5, pp. 762–769, May 2014, doi: 10.1177/0194599814521583.
- [84] A. Piccardo *et al.*, 'Radioiodine therapy of Graves' disease', *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Off. Publ. Ital. Assoc. Nucl. Med. AIMN Int. Assoc. Radiopharmacol. IAR Sect. Soc. Of*, vol. 65, no. 2, pp. 132–137, Jun. 2021, doi: 10.23736/S1824-4785.21.03337-9.
- [85] S. A. Rivkees and C. Dinauer, 'An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 3, pp. 797–800, Mar. 2007, doi: 10.1210/jc.2006-1239.
- [86] S. A. Rivkees, 'Pediatric Graves' disease: controversies in management', *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 74, no. 5, pp. 305–311, 2010, doi: 10.1159/000320028.
- [87] M. Niedziela and E. Korman, 'Thyroid carcinoma in a fourteen-year-old boy with Graves disease', *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 38, no. 4, pp. 290–291, 2002, doi: <https://doi.org/10.1002/mpo.1330>.
- [88] P. Laurberg, G. Wallin, L. Tallstedt, M. Abraham-Nordling, G. Lundell, and O. Tørring, 'TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 158, no. 1, pp. 69–75, Jan. 2008, doi: 10.1530/EJE-07-0450.
- [89] K. A. Ponto, S. Zang, and G. J. Kahaly, 'The Tale of Radioiodine and Graves' Orbitopathy', *Thyroid*, vol. 20, no. 7, pp. 785–793, Jun. 2010, doi: 10.1089/thy.2010.1640.
- [90] D. S. Cooper and P. Laurberg, 'Hyperthyroidism in pregnancy', *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 1, no. 3, pp. 238–249, Nov. 2013, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70086-X.
- [91] D. Zimmerman, 'Fetal and neonatal hyperthyroidism', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 9, no. 7, pp. 727–733, Jul. 1999, doi: 10.1089/thy.1999.9.727.
- [92] C. H. Read, M. J. Tansey, and Y. Menda, 'A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients', *J.*

- Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 9, pp. 4229–4233, Sep. 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031223.
- [93] W. A. Marshall and J. M. Tanner, ‘Variations in the pattern of pubertal changes in boys’, *Arch. Dis. Child.*, vol. 45, no. 239, pp. 13–23, Feb. 1970, doi: 10.1136/adc.45.239.13.
- [94] W. A. Marshall and J. M. Tanner, ‘Variations in pattern of pubertal changes in girls’, *Arch. Dis. Child.*, vol. 44, no. 235, pp. 291–303, Jun. 1969, doi: 10.1136/adc.44.235.291.
- [95] S. Costagliola *et al.*, ‘Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves’ disease’, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 1, pp. 90–97, Jan. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.1.5415.
- [96] M. Simon *et al.*, ‘Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study’, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, no. 8, pp. 2980–2987, Aug. 2018, doi: 10.1210/jc.2018-00273.
- [97] H. K. R, S. A. M, and H. D, ‘Increasing Incidence of Juvenile Thyrotoxicosis in Denmark: A Nationwide Study, 1998-2012.’, *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 84, no. 2, pp. 102–107, Jun. 2015, doi: 10.1159/000430985.
- [98] M. Rodanaki, M. Lodefalk, K. Forssell, C.-G. Arvidsson, M. Forssberg, and J. Åman, ‘The Incidence of Childhood Thyrotoxicosis Is Increasing in Both Girls and Boys in Sweden’, *Horm. Res. Paediatrics*, vol. 91, no. 3, pp. 195–202, Jul. 2019, doi: 10.1159/000500265.
- [99] C. C. Whitacre, S. C. Reingold, and P. A. O’Looney, ‘A gender gap in autoimmunity’, *Science*, vol. 283, no. 5406, pp. 1277–1278, Feb. 1999, doi: 10.1126/science.283.5406.1277.
- [100] N. Dragin *et al.*, ‘Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases’, *J. Clin. Invest.*, vol. 126, no. 4, pp. 1525–1537, Apr. 2016, doi: 10.1172/JCI81894.
- [101] L. Chailurkit, W. Aekplakorn, and B. Ongphiphadhanakul, ‘The relationship between circulating estradiol and thyroid autoimmunity in males’, *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 170, no. 1, pp. 63–67, Jan. 2014, doi: 10.1530/EJE-13-0455.
- [102] D. Fairweather, S. Frisancho-Kiss, and N. R. Rose, ‘Sex Differences in Autoimmune Disease from a Pathological Perspective’, *Am. J. Pathol.*, vol. 173, no. 3, pp. 600–609, Sep. 2008, doi: 10.2353/ajpath.2008.071008.
- [103] L. Carrel and H. F. Willard, ‘X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females’, *Nature*, vol. 434, no. 7031, Art. no. 7031, Mar. 2005, doi: 10.1038/nature03479.
- [104] J. T. Lee and M. S. Bartolomei, ‘X-Inactivation, Imprinting, and Long Noncoding RNAs in Health and Disease’, *Cell*, vol. 152, no. 6, pp. 1308–1323, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.cell.2013.02.016.
- [105] X. Deng, J. B. Berletch, D. K. Nguyen, and C. M. Disteche, ‘X chromosome regulation: diverse patterns in development, tissues and disease’, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 15, no. 6, Art. no. 6, Jun. 2014, doi: 10.1038/nrg3687.
- [106] F. S. Balucan, S. A. Morshed, and T. F. Davies, ‘Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance’, *J. Thyroid Res.*, vol. 2013, p. 182472, 2013, doi: 10.1155/2013/182472.
- [107] E. Fröhlich and R. Wahl, ‘Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases’, *Front. Immunol.*, vol. 8, May 2017, doi: 10.3389/fimmu.2017.00521.
- [108] A. Goday-Arno, M. Cerda-Esteve, J. A. Flores-Le-Roux, J. J. Chillaron-Jordan, J. M. Corretger, and J. F. Cano-Pérez, ‘Hyperthyroidism in a population with Down

- syndrome (DS)', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 71, no. 1, pp. 110–114, Jul. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03419.x.
- [109] F. De Luca *et al.*, 'Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 162, no. 3, pp. 591–595, Mar. 2010, doi: 10.1530/EJE-09-0751.
- [110] A. Van den Driessche, V. Eenkhoorn, L. Van Gaal, and C. De Block, 'Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review', *Neth. J. Med.*, vol. 67, no. 11, pp. 376–387, Dec. 2009.
- [111] G. E. Umpierrez *et al.*, 'Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study', *Diabetes Care*, vol. 26, no. 4, pp. 1181–1185, Apr. 2003, doi: 10.2337/diacare.26.4.1181.
- [112] F. Lombardo *et al.*, 'Prevalence, presentation and clinical evolution of Graves' disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus', *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 76, no. 4, pp. 221–225, 2011, doi: 10.1159/000327587.
- [113] G. E. Krassas, M. Segni, and W. M. Wiersinga, 'Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 153, no. 4, pp. 515–521, Oct. 2005, doi: 10.1530/eje.1.01991.
- [114] J. Eha, S. Pitz, and J. Pohlenz, 'Clinical features of pediatric Graves' orbitopathy', *Int. Ophthalmol.*, vol. 30, no. 6, pp. 717–721, Dec. 2010, doi: 10.1007/s10792-010-9351-6.
- [115] A. I. Gogakos, K. Boboridis, and G. E. Krassas, 'Pediatric aspects in Graves' orbitopathy', *Pediatr. Endocrinol. Rev. PER*, vol. 7 Suppl 2, pp. 234–244, Mar. 2010.
- [116] J. Léger, I. Oliver, D. Rodrigue, A.-S. Lambert, and R. Coutant, 'Graves' disease in children', *Ann. Endocrinol.*, vol. 79, no. 6, pp. 647–655, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.ando.2018.08.001.
- [117] P. Laurberg, 'Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism?', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 155, no. 6, pp. 783–786, Dec. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02295.
- [118] G. Birrell and T. Cheetham, 'Juvenile thyrotoxicosis; can we do better?', *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, no. 8, pp. 745–750, Aug. 2004, doi: 10.1136/ad.2003.035980.
- [119] M. Niedziela, 'Nadczynność tarczycy u dzieci i młodzieży', *Med. Prakt. Pediatr.*, vol. 6, no. 132, pp. 40, 41–48, 2020.
- [120] P. Abraham, A. Avenell, S. C. McGeoch, L. F. Clark, and J. S. Bevan, 'Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism', *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2010, no. 1, Jan. 2010, doi: 10.1002/14651858.CD003420.pub4.
- [121] H. Shi *et al.*, 'Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated With Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis', *Clin. Ther.*, vol. 42, no. 4, pp. 662–675.e4, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.022.
- [122] T. Struja *et al.*, 'Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis', *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 176, no. 1, pp. 87–97, Jan. 2017, doi: 10.1530/EJE-16-0725.
- [123] C. Carella *et al.*, 'Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 16, no. 3, pp. 295–302, Mar. 2006, doi: 10.1089/thy.2006.16.295.
- [124] A. K. Eckstein *et al.*, 'Patients with severe Graves' ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission', *Clin.*

- Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 67, no. 4, pp. 607–612, Oct. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02933.x.
- [125] W. M. Wiersinga, ‘Graves’ Disease: Can It Be Cured?’, *Endocrinol. Metab. Seoul Korea*, vol. 34, no. 1, pp. 29–38, Mar. 2019, doi: 10.3803/EnM.2019.34.1.29.
 - [126] P. Vitti *et al.*, ‘Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves’ disease’, *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, vol. 126, no. 2, pp. 128–131, Feb. 1992, doi: 10.1530/acta.0.1260128.
 - [127] R. S. Bahn *et al.*, ‘Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists’, *Thyroid*, vol. 21, no. 6, pp. 593–646, Apr. 2011, doi: 10.1089/thy.2010.0417.
 - [128] B. M. Genovese, S. I. Noureldine, E. M. Gleeson, R. P. Tufano, and E. Kandil, ‘What Is the Best Definitive Treatment for Graves’ Disease? A Systematic Review of the Existing Literature’, *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 20, no. 2, pp. 660–667, Feb. 2013, doi: 10.1245/s10434-012-2606-x.
 - [129] F. Azizi and A. Amouzegar, ‘Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: 35 years’ experience in 304 patients’, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM*, vol. 31, no. 2, pp. 159–165, Jan. 2018, doi: 10.1515/jpem-2017-0394.
 - [130] I. D. Bobanga and C. R. McHenry, ‘Treatment of patients with Graves’ disease and the appropriate extent of thyroidectomy’, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 33, no. 4, p. 101319, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.beem.2019.101319.
 - [131] K. C. Welch and C. R. McHenry, ‘Total Thyroidectomy: Is Morbidity Higher for Graves’ Disease than Nontoxic Goiter?’, *J. Surg. Res.*, vol. 170, no. 1, pp. 96–99, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.jss.2011.03.054.
 - [132] O. Edafe, R. Antakia, N. Laskar, L. Uttley, and S. P. Balasubramanian, ‘Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia’, *Br. J. Surg.*, vol. 101, no. 4, pp. 307–320, Mar. 2014, doi: 10.1002/bjs.9384.
 - [133] J. D. Drews, J. N. Cooper, E. A. Onwuka, P. C. Minneci, and J. H. Aldrink, ‘The relationships of surgeon volume and specialty with outcomes following pediatric thyroidectomy’, *J. Pediatr. Surg.*, vol. 54, no. 6, pp. 1226–1232, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.02.033.
 - [134] F. Boi, F. Pani, and S. Mariotti, ‘Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies’, *Eur. Thyroid J.*, vol. 6, no. 4, pp. 178–186, Jul. 2017, doi: 10.1159/000468928.
 - [135] V. I. B. G, C. G, K. E, and K. T, ‘Thyroglobulin antibodies could be a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma.’, *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 21, no. 8, pp. 2725–2732, Mar. 2014, doi: 10.1245/s10434-014-3593-x.
 - [136] A. Konturek, M. Barczyński, W. Wierzbowski, M. Stopa, and W. Nowak, ‘Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis’, *Langenbecks Arch. Surg.*, vol. 398, no. 3, pp. 389–394, 2013, doi: 10.1007/s00423-012-1021-x.
 - [137] Y. Zhang, J. Dai, T. Wu, N. Yang, and Z. Yin, ‘The study of the coexistence of Hashimoto’s thyroiditis with papillary thyroid carcinoma’, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 140, no. 6, pp. 1021–1026, Jun. 2014, doi: 10.1007/s00432-014-1629-z.
 - [138] L. S. Teixeira Mendes and A. Wotherspoon, ‘Marginal zone lymphoma: Associated autoimmunity and auto-immune disorders’, *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, vol. 30, no. 1–2, pp. 65–76, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.beha.2016.07.006.

- [139] T. Mizokami *et al.*, 'Development of Primary Thyroid Lymphoma during an Ultrasonographic Follow-up of Hashimoto's Thyroiditis: A Report of 9 Cases', *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 55, no. 8, pp. 943–948, 2016, doi: 10.2169/internalmedicine.55.5428.
- [140] K. Pazaitou-Panayiotou, K. Michalakis, and R. Paschke, 'Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism', *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Metab.*, vol. 44, no. 4, pp. 255–262, Apr. 2012, doi: 10.1055/s-0031-1299741.
- [141] F. Medas *et al.*, 'Does hyperthyroidism worsen prognosis of thyroid carcinoma? A retrospective analysis on 2820 consecutive thyroidectomies', *J. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 47, Jan. 2018, doi: 10.1186/s40463-018-0254-2.
- [142] G. Boutzios *et al.*, 'Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' Disease', *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.*, vol. 24, no. 2, pp. 347–354, Feb. 2014, doi: 10.1089/thy.2013.0133.
- [143] A. Papanastasiou *et al.*, 'Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 91, no. 4, pp. 571–577, 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14069>.
- [144] A. R. Hogan, Y. Zhuge, E. A. Perez, L. G. Koniaris, J. I. Lew, and J. E. Sola, 'Pediatric Thyroid Carcinoma: Incidence and Outcomes in 1753 Patients', *J. Surg. Res.*, vol. 156, no. 1, pp. 167–172, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.jss.2009.03.098.
- [145] K. J. Kovatch *et al.*, 'Pediatric Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: The Role of Ultrasound in Selecting Patients for Definitive Therapy', *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 83, no. 6, pp. 408–413, 2015, doi: 10.1159/000381185.
- [146] M. Niedziela, 'Thyroid nodules', *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 28, no. 2, pp. 245–277, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.beem.2013.08.007.
- [147] M. Niedziela, 'Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children', *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 13, no. 2, pp. 427–453, Jun. 2006, doi: 10.1677/erc.1.00882.
- [148] B. Goichot, L. Leenhardt, C. Massart, V. Raverot, J. Tramalloni, and H. Iraqi, 'Diagnostic procedure in suspected Graves' disease', *Ann. Endocrinol.*, vol. 79, no. 6, pp. 608–617, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.ando.2018.08.002.
- [149] Y. Takamura *et al.*, 'Changes in Serum TSH Receptor Antibody (TRAb) Values in Patients with Graves' Disease after Total or Subtotal Thyroidectomy', *Endocr. J.*, vol. 50, no. 5, pp. 595–601, 2003, doi: 10.1507/endocrj.50.595.
- [150] P. B. Kaplowitz and P. Vaidyanathan, 'Update on pediatric hyperthyroidism', *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 27, no. 1, pp. 70–76, Feb. 2020, doi: 10.1097/MED.0000000000000521.
- [151] Y. Hiromatsu, H. Eguchi, J. Tani, M. Kasaoka, and Y. Teshima, 'Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history', *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 53, no. 5, pp. 353–360, 2014, doi: 10.2169/internalmedicine.53.1518.
- [152] S. H. Acharya, A. Avenell, S. Philip, J. Burr, J. S. Bevan, and P. Abraham, 'Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review*', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 69, no. 6, pp. 943–950, 2008, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03279.x>.
- [153] H. J. Rohrs, J. H. Silverstein, D. A. Weinstein, R. J. Amdur, and M. J. Haller, 'Thyroid storm following radioactive iodine (RAI) therapy for pediatric graves disease', *Am. J. Case Rep.*, vol. 15, pp. 212–215, May 2014, doi: 10.12659/AJCR.890366.

- [154] J. Léger, 'Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease', *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 87, no. 1, pp. 1–6, 2017, doi: 10.1159/000453065.
- [155] S. L. Samuels, S. M. Namoc, and A. J. Bauer, 'Neonatal Thyrotoxicosis', *Clin. Perinatol.*, vol. 45, no. 1, pp. 31–40, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.clp.2017.10.001.
- [156] A. Hubalewska-Dydejczyk *et al.*, 'Management of thyroid diseases during pregnancy', *Endokrynol. Pol.*, vol. 62, no. 4, Art. no. 4, 2011.
- [157] M. Banigé *et al.*, 'Study of the Factors Leading to Fetal and Neonatal Dysthyroidism in Children of Patients With Graves Disease', *J. Endocr. Soc.*, vol. 1, no. 6, pp. 751–761, Apr. 2017, doi: 10.1210/js.2017-00189.

16. Spis tabel, rycin i fotografii.

Tabela 1. Zalecana dzienna podaż jodu wg WHO.	17
Tabela 2. Charakterystyka badanych grup pacjentów – zestawienie zbiorcze.	46
Tabela 3. Charakterystyka grupy leczonej zachowawczo tyreostatykiem.	48
Tabela 4. Charakterystyka grupy leczonej radiojodem.	51
Tabela 5. Charakterystyka grupy leczonej chirurgicznie.	59
Tabela 6. Wszystkie analizowane przeciwciała przeciwireceptorowe TRAb dla całej grupy badanej.	62
Tabela 7. Wszystkie analizowane przeciwciała przeciwireceptorowe TRAb z podziałem na grupy.	63
Tabela 8. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb w momencie rozpoznania (punkt 0).	64
Tabela 9. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 1 roku leczenia zachowawczego.	66
Tabela 10. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 2 latach leczenia zachowawczego.	68
Tabela 11. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 3 latach leczenia zachowawczego.	70
Tabela 12. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 4 latach leczenia zachowawczego.	72
Tabela 13. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 5 latach leczenia zachowawczego.	74
Tabela 14. Test ANOVA rang Kruskala-Wallisa porównujący wartości przeciwciał TRAb po 6 i 7 latach leczenia zachowawczego.	76
Tabela 15. Test ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla dla grupy leczonej tyreostatykiem.	78

Tabela 16. Test ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla dla grupy leczonej chirurgicznie.	80
Tabela 17. Test ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla dla grupy leczonej radiojodem.	82
Tabela 18. Całość analizowanych danych w grupie leczonej chirurgicznie i radiojodem po decyzji o leczeniu radykalnym.	84
Tabela 19. Całość analizowanych danych z podziałem na grupy po decyzji o leczeniu radykalnym.	84
Tabela 20. Test U Manna-Whitneya dla grupy leczonej chirurgicznie i tyreostatykiem analizujący różnice w stężeniach przeciwciał TRAb po leczeniu radykalnym.	85
Tabela 21. Test ANOVA Friedmana, testowanie zmienności w pierwszych trzech latach po operacji – okres obserwacji zawężono do 3 lat po operacji z powodu ograniczonej ilości danych.....	88
Tabela 22. Test ANOVA Friedmana, testowanie zmienności w pierwszych 3 latach po podaniu radiojodu – okres obserwacji zawężono do 3 lat po operacji z powodu ograniczonej ilości danych.....	90
Tabela 23. Statystyki opisowe dla parametrów FT3 i FT4 w punkcie 0 bez podziału na grupy.	93
Tabela 24. Statystyki opisowe dla parametrów FT3 i FT4 w punkcie 0 z podziałem na grupy.	93
Tabela 25. Test post-hoc HSD Tukeya dla zmiennej FT3 określający grupy jednorodne.	95
Tabela 26. Test post-hoc HSD Tukeya dla zmiennej FT4 określający grupy jednorodne.	97
Tabela 27. FT3 – grupa leczona tyreostatykiem vs. grupa leczona chirurgicznie.....	98
Tabela 28. FT3 – tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa).	99

Tabela 29. FT4 – grupa leczona tyreostatykiem vs. grupa leczona chirurgicznie.	100
Tabela 30. FT4 - tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa).	101
Tabela 31. TRAb - grupa leczona tyreostatykiem vs. grupa leczona chirurgicznie....	102
Tabela 32. TRAb - tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa).	103
Rycina 1. Zmienność poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi TSH w surowicy po losowym przypisaniu pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa do grupy leczonej farmakologicznie, za pomocą jodu promieniotwórczego oraz po zabiegu chirurgicznym całkowitej tyreoidektomii.....	26
Rycina 2. Badana grupa pacjentów – rozkład w zależności od sposobu leczenia.....	31
Rycina 3. Rozkład wieku w całej badanej grupie dzieci.	43
Rycina 4. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb dla całej grupy przed leczeniem radykalnym.....	45
Rycina 5. Rozkład wieku pacjentów w chwili zachorowania w grupie leczonej zachowawczo.	49
Rycina 6. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb w grupie leczonej tyreostatykiem podczas całego okresu obserwacji.....	50
Rycina 7. Rozkład wieku pacjentów w chwili zachorowania w grupie leczonej radiojodem.	52
Rycina 8. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb w grupie leczonej radiojodem podczas całego okresu obserwacji (przed jak i po podaniu radiojodu).	53
Rycina 9. Wiek zachorowania w grupie dzieci leczonych chirurgicznie.	60
Rycina 10. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb w grupie leczonej operacyjnie podczas całego okresu obserwacji (przed jak i po operacji).	61

Rycina 11. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych w momencie rozpoznania choroby.	64
Rycina 12. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych w momencie rozpoznania choroby.	65
Rycina 13. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 1 roku od rozpoznania choroby.	66
Rycina 14. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 1 roku od rozpoznania choroby.	67
Rycina 15. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 2 latach od rozpoznania choroby.	68
Rycina 16. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 2 latach od rozpoznania choroby.	69
Rycina 17. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 3 latach od rozpoznania choroby.	70
Rycina 18. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 3 latach od rozpoznania choroby.	71
Rycina 19. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 4 latach od rozpoznania choroby.	72
Rycina 20. Wykres porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 4 latach od rozpoznania choroby.	73
Rycina 21. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 5 latach od rozpoznania choroby.	74
Rycina 22. Wykres ramka-wąsy porównujący średnie wartości przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 5 latach od rozpoznania choroby.	75
Rycina 23. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 6 latach od rozpoznania choroby.	76

Rycina 24. Wykres porównujący mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb poszczególnych grup badanych po 7 latach od rozpoznania choroby.	77
Rycina 25. Wykres przedstawiający mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej tyreostatykiem.	78
Rycina 26. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej tyreostatykiem.	79
Rycina 27. Wykres przedstawiający mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej chirurgicznie.	80
Rycina 28. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej chirurgicznie.	81
Rycina 29. Wykres przedstawiający mediany przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej radiojodem.	82
Rycina 30. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia (w ujęciu rocznym) w grupie leczonej radiojodem.	83
Rycina 31. Wykres przedstawiający różnice w stężeniach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb po 1 roku od leczenia radykalnego.	86
Rycina 32. Wykres przedstawiający różnice w stężeniach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb po 2 latach od leczenia radykalnego.	86
Rycina 33. Wykres przedstawiający różnice w stężeniach przeciwciał przeciwireceptorowych TRAb po 3 latach od leczenia radykalnego.	87
Rycina 34. Wykres przedstawiający mediany stężeń przeciwciał przeciwireceptorowych w grupie leczonej chirurgicznie w ciągu pierwszych 3 lat po zabiegu.	88

Rycina 35. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych w grupie leczonej chirurgicznie w ciągu pierwszych 3 lat po zabiegu.....	89
Rycina 36. Wykres przedstawiający mediany stężeń przeciwciał przeciwireceptorowych w grupie leczonej radiojodem w ciągu pierwszych 3 latach po zabiegu.	90
Rycina 37. Wykres przedstawiający średnie stężenia przeciwciał przeciwireceptorowych w grupie leczonej radiojodem w ciągu pierwszych 3 lat po zabiegu.....	91
Rycina 38. Ramkowy wykres porównujący średnie stężenia FT3 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.	94
Rycina 39. Test analizy wariancji dla FT3 wykonany w celu opisu istotności różnic w wartościach średnich parametru FT3 pomiędzy badanymi grupami.	94
Rycina 40. Ramkowy wykres porównujący średnie stężenia FT4 w chwili rozpoznania choroby Gravesa-Basedowa w badanych grupach pacjentów.	96
Rycina 41. Test analizy wariancji dla FT4 wykonany w celu opisu istotności różnic w wartościach średnich parametru FT4 pomiędzy badanymi grupami.	96
Rycina 42. Krzywa ROC dla parametru FT3 w grupie tyreostatyk vs. chirurgia.....	98
Rycina 43. Krzywa ROC dla parametru FT3 w grupie tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa).	99
Rycina 44. Krzywa ROC dla parametru FT4 w grupie tyreostatyk vs. chirurgia.....	100
Rycina 45. Krzywa ROC dla parametru FT4 w grupie tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa).	101
Rycina 46. Krzywa ROC dla parametru TRAb w grupie tyreostatyk vs. chirurgia....	102
Rycina 47. Krzywa ROC dla parametru TRAb w grupie tyreostatyk vs. leczenie radykalne (chirurgia+radiojod - jako jedna grupa).	103
Rycina 48. Przebieg średnich wartości przeciwciał TRAb dla grupy leczonej chirurgicznie i radiojodem po leczeniu radykalnym.....	107

Fot. 1. Prawidłowy obraz ultrasonograficzny tarczycy wraz z opisem struktur otaczających.	33
Fot. 2A-D. Przykłady unaczynienia uwidaczniane podczas badania ultrasonograficznego tarczycy.	33
Fot. 3A-C. Pacjentka 10-letnia z chorobą Gravesa-Basedowa - obraz ultrasonograficzny.	34
Fot. 4A-B. Pacjentka 14-letnia pacjentka z chorobą Gravesa-Basedowa - obraz ultrasonograficzny.	35
Fot. 5A-D. Pacjentka 14-letnia z chorobą Gravesa-Basedowa – obraz ultrasonograficzny.	36
Fot. 6A-C. Pacjentka 10-letnia z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.	37
Fot. 7A-H. Pacjentka 1. Rak brodawkowy tarczycy i choroba Gravesa-Basedowa.	56
Fot. 8A-D. Pacjentka 2. Mikrorak brodawkowy tarczycy i choroba Gravesa-Basedowa.	57
Fot. 9A-D. Pacjentka 3. NIFTP	58