

Justyna Szczapa-Jagustyn

**Stan narządu wzroku u dzieci i młodzieży w przebiegu  
przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy**

Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. Anna Gotz-Więckowska

Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna

Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego

Poznań 2016

*Składam szczególne podziękowania  
Promotorowi - Pani dr hab. Annie Gotz-Więckowskiej  
za cierpliwość, pomoc i cenne uwagi*

*Rozprawę doktorską dedykuję Rodzinie i Przyjaciółom*

## SPIS TREŚCI

1	Wstęp.....	9
1.1	Autoimmunologiczne choroby tarczycy .....	9
1.2	Niedoczynność tarczycy.....	9
1.3	Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.....	10
1.3.1	Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy u dzieci .....	11
1.3.2	Inicjacja autoimmunizacji .....	11
1.3.3	Czynniki środowiskowe .....	11
1.3.4	Czynniki genetyczne .....	12
1.3.5	Immunopatogeneza .....	12
1.3.5.1	Odpowiedź komórkowa .....	12
1.3.5.2	Odpowiedź humoralna .....	12
1.3.5.3	Przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie i peroksydazie tarczycowej.....	13
1.3.5.4	Przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH .....	13
1.3.5.5	Inne przeciwciała.....	13
1.3.6	Zachorowalność i związek z innymi chorobami .....	13
1.3.7	Manifestacja kliniczna.....	14
1.3.8	Rozpoznanie .....	14
1.3.9	Leczenie .....	14
1.4	Oftalmopatia tarczycowa.....	15
1.4.1	Epidemiologia oftalmopatii tarczycowej .....	16
1.4.1.1	Epidemiologia oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży .....	17
1.4.2	Patogeneza oftalmopatii tarczycowej.....	17
1.4.2.1	Patogeneza oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży .....	18
1.4.3	Manifestacja kliniczna.....	18
1.4.3.1	Objawy oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży .....	22
1.4.4	Diagnostyka różnicowa .....	23
1.4.5	Leczenie oftalmopatii tarczycowej.....	24
1.4.5.1	Leczenie oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży .....	25
1.4.6	Oftalmopatia tarczycowa w przebiegu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy .....	26
1.5	Czynnik wzrostu nerwów (NGF) .....	27

1.6	Zespół suchego oka u chorych z oftalmopatią tarczycową .....	29
1.7	Zespół suchego oka u dzieci i młodzieży .....	30
2	Cele pracy.....	31
3	Pacjenci .....	32
4	Metodyka.....	34
4.1	Wywiad .....	34
4.2	Pobranie filmu łzowego .....	35
4.3	Badanie ostrości wzroku .....	35
4.4	Badanie refrakcji oka .....	35
4.5	Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego .....	35
4.6	Ocena reakcji źrenic na światło.....	35
4.7	Ocena widzenia barwnego .....	35
4.8	Ocena tkanek miękkich oczodołu .....	35
4.9	Ocena ustawienia powiek.....	36
4.10	Badanie osadzenia gałek ocznych .....	36
4.11	Badanie ruchomości gałek ocznych .....	36
4.12	Badanie odcinka przedniego oka.....	36
4.13	Badanie dna oka .....	36
4.14	Test Schirmera.....	37
4.15	Czas przerwania filmu łzowego (TBUT ) .....	37
4.16	Optyczna koherentna tomografia (OCT).....	37
4.17	Analiza statystyczna .....	37
5	Wyniki badań .....	38
5.1	Płeć i wiek badanych dzieci .....	38
5.2	Czas trwania przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy .....	39
5.3	Stan funkcjonalny tarczycy dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy .....	39
5.4	Poziomy przeciwciał przeciw tarczycowych u dzieci z pAIZT .....	40
5.5	Rodzaj stosowanego leczenia u dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy .....	42
5.6	Narażenie na dym tytoniowy u dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy .....	42

5.7	Występowanie chorób tarczycy w rodzinie dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy .....	44
5.8	Objawy ogólne towarzyszące przewlekłemu autoimmunologicznemu zapaleniu tarczycy .....	44
5.9	Stan narządu wzroku w badanych grupach dzieci i młodzieży - objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz wyniki badań dodatkowych .....	45
5.9.1	Objawy ze strony narządu wzroku .....	45
5.9.2	Ostrość wzroku.....	46
5.9.3	Wada refrakcji .....	47
5.9.4	Badanie widzenia barwnego i reakcji źrenic na światło .....	47
5.9.5	Aparat ochronny oka i osadzenie gałek ocznych .....	47
5.9.6	Ruchomość gałek ocznych .....	50
5.9.7	Zmiany zapalne narządu wzroku.....	50
5.9.7.1	Charakterystyka zmian zapalnych.....	50
5.9.8	Skala aktywności choroby-CAS.....	52
5.9.9	Zmiany niezapalne narządu wzroku.....	52
5.9.9.1	Charakterystyka zmian niezapalnych.....	53
5.9.10	Ciśnienie wewnątrzgałkowe.....	54
5.9.11	Badanie wydzielania łez-wyniki testu Schirmera .....	56
5.9.12	Czas przzerwania filmu łzowego .....	57
5.9.13	Ocena stężenia NGF w filmie łzowym .....	59
5.9.14	Optyczna koherentna tomografia płamki .....	61
6	Dyskusja.....	62
7	Wnioski .....	77
8	Streszczenie.....	78
9	Summary .....	78
10	Piśmiennictwo .....	81
11	Spis tabel .....	100
12	Spis rycin.....	102

## Wykaz skrótów

<b>APS</b>	(ang. autoimmune polyendocrine syndrome) - autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej
<b>BDNF</b>	(ang. brain derived neurotrophic factor) - czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego
<b>CAS</b>	(ang. clinical activity score) - skala aktywności oftalmopatii tarczycowej
<b>CTLA-4</b>	(ang. cytotoxic T cell antigen 4)
<b>DON</b>	(ang. dysthyroid optic neuropatia) - neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu oftalmopatii tarczycowej
<b>EUGOGO</b>	(ang. European Group Of Graves Orbitopathy)
<b>Fp</b>	(ang. flavoprotein)-flawoproteina
<b>FT3</b>	wolna trijodotyronina
<b>FT4</b>	wolna tyroksyna
<b>GAG</b>	(ang. glycosaminglycans) - glikozaminoglikany
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GM-CSF</b>	(ang. granulocyte-macrophage colony - stimulating factor) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
<b>HAART</b>	(ang. highly active antiretroviral therapy) - terapia antyretrowirusowa
<b>IEGs</b>	(ang. adipocyte-related immediate early genes)
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	interferon gamma
<b>IgG</b>	immunoglobulina G
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	interleukina 1 $\alpha$
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	interleukina 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	interleukina 6
<b>IL-8</b>	interleukina 8
<b>IOP</b>	(ang. intraocular pressure) - ciśnienie wewnątrzgałkowe
<b>MCP-1</b>	(ang. Monocyte Chemoattractant Protein-1) - białko chemotaktyczne dla monocytów
<b>MHC</b>	(ang. major histocompatibility complex) - główny układ zgodności tkankowej
<b>NF<math>\kappa</math>B1</b>	(ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)- kompleks białkowy, czynnik transkrypcyjny
<b>NGF</b>	(ang. nerve growth factor) - czynnik wzrostu nerwów
<b>NIS</b>	(ang. sodium iodide symporter) - symporter sodowo-jodowy

<b>NS</b>	wartość nieistotna statystycznie
<b>NT-3</b>	neutrofina-3
<b>NT-4</b>	neurotrofina-4
<b>OCT RNFL</b>	(ang. optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness) - optyczna koherentna tomografia, badanie grubości włókien nerwowych siatkówki
<b>pAIZT</b>	przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
<b>PTNP-22</b>	(ang. protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22) - białko fosfatazy tyrozynowej-22
<b>RAPD</b>	(ang. relative afferent pupil defect) - względny dośrodkowy defekt źreniczny
<b>T3</b>	trójdotyronina
<b>T4</b>	tyroksyna
<b>TBII</b>	(ang. thyroid-binding inhibitory immunoglobulin) - immunoglobuliny blokujące receptory dla TSH
<b>TBUT</b>	(ang. tear breakup time test) - test przzerwania filmu łzowego
<b>Tg</b>	(ang. thyroglobulin) - tyreoglobulina
<b>TgAb</b>	(ang. thyroglobulin antibody) - przeciwciało przeciwko tyreoglobulinie
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	(ang. transforming growth factor $\beta$ ) - transformujący czynnik wzrostu beta
<b>TPO</b>	(ang. thyroid peroxidase) - peroksydaza tarczycowa
<b>TPOAb</b>	(ang. thyroid peroxidase antibody) - przeciwciało przeciwko peroksydazie tarczycowej
<b>TRAb</b>	(ang. thyrotropin receptor antibody) - przeciwciało przeciwko receptorowi dla TSH
<b>TSH</b>	(ang. thyroid-stimulating hormone) - hormon tyreotropowy
<b>TSI</b>	(ang. thyroid-stimulating immunoglobulins) - immunoglobuliny stymulujące tarczycę



# 1 Wstęp

Komórki pęcherzykowe tarczycy produkują trijodotyroninę (T3) oraz tyroksynę (T4), hormony, które odgrywają ważną rolę w procesie rozwoju i wzrastania oraz mają znaczący wpływ na metabolizm, funkcjonowanie układu nerwowego oraz układu krążenia. Choroby tarczycy mogą dawać dolegliwości, ale często choroba przebiega bezobjawowo - stwierdzane są izolowane nieprawidłowości biochemiczne lub wole. W grupie dzieci i młodzieży niedoczynność tarczycy stwierdzana jest częściej niż nadczynność tego narządu.

## 1.1 Autoimmunologiczne choroby tarczycy

Choroba Gravesa-Basedowa i przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (pAIZT) są chorobami autoimmunologicznymi gruczołu tarczowego. Częstość występowania niedoczynności wywołanej autoimmunologiczną chorobą tarczycy szacowana jest na 350/100000/rok w populacji kobiet i 80/100000/rok w populacji mężczyzn, natomiast nadczynności tarczycy 80/100000/rok w populacji kobiet i 8/100000/rok w populacji mężczyzn [1]. Choroby te spowodowane są reakcją między antygenami tarczycowymi a układem immunologicznym organizmu.

Choroba Gravesa-Basedowa jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy u dzieci i dorosłych [2,3]. Choroba ta wywołana jest obecnością przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH, które stymulują produkcję hormonów tarczycy oraz wzrost i proliferację tyreocytów. Nadczynność tarczycy może objawiać się tachykardią, nerwowością, utratą masy ciała oraz orbitopatią tarczycową, obrzękiem przedgoleniowym, a u dzieci choroba Gravesa-Basedowa może wywoływać przyspieszenie tempa wzrastania i przedwczesne dojrzewanie płciowe.

## 1.2 Niedoczynność tarczycy

Choroby tarczycy u dzieci dużo częściej prowadzą do niedoczynności tarczycy niż do nadczynności [3]. Niedoczynność tarczycy może być wrodzona, ale najczęściej jest nabyta w okresie dziecięcym i nastoletnim. Objawami hipotyreozy są wole, bradykardia, pomarańczowe zabarwienie powłok skórnych, łamliwość włosów i paznokci, suchość skóry, błądź i obrzęk śluzakowaty [3]. Dyskretność oraz niespecyficzność objawów powodują, iż niedoczynność tarczycy długo może pozostawać nierozpoznana.

Niedoczynność tarczycy u dzieci może być spowodowana dysfunkcją podwzgórzowo-przysadkową, nadmierną ekspozycją na jod, cystynozą, ostrym i podostrym zapaleniem

tarczycy, a także leczeniem jodem promieniotwórczym [3]. Najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy u dzieci są procesy autoimmunologiczne wywołane pAIZT [4].

### 1.3 Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy prowadzi do nabytej hipotyreozy i wtórnie zaburzeń wzrastania i rozwoju. Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy z powiększeniem gruczołu tarczowego jest najczęstszą postacią choroby tarczycy w wieku dziecięcym [5]. Pierwsze przypadki przewlekłego zapalenia tarczycy - *struma lymphomatosa* - zostały opisane przez lekarza Hakaru Hashimoto w 1912 roku w Japonii [6]. Hashimoto obserwował czworo pacjentów z rozlanym wolem i wyróżnił cztery histologiczne wykładniki choroby: rozlany naciek limfocytarny, tworzenie się pęcherzyków limfatycznych, niszczenie komórek nabłonka oraz rozplem tkanki włóknistej. Patogeneza choroby Hashimoto była nieznana aż do roku 1956, kiedy Rose i Witebsky opisali przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie oraz zapalenie tarczycy u królików poddanych immunizacji wyciągiem z tarczycy [7]. W tym samym roku Roitt i jego współpracownicy stwierdzili przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie w osoczu pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy Hashimoto [8]. Częstość występowania przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej - TPOAb oraz przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie - TgAb wzrasta z wiekiem z 10% u kobiet w wieku reprodukcyjnym do 19% w populacji kobiet starszych [9]. U mężczyzn TPOAb i TgAb występują dużo rzadziej - u około 5%. W grupie dzieci częstość występowania przeciwciał przeciw tarczycowym nie jest określona. Wśród dzieci, u których występują przeciwciała przeciw tarczycowym, u około 20% rozwija się niedoczynność tarczycy wymagająca suplementacji hormonalnej, przy czym miana tych przeciwciał są najczęściej bardzo wysokie [10].

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy z powiększeniem gruczołu tarczowego jest najczęstszym obrazem choroby u dzieci. Tarczyca ulega infiltracji przez komórki limfocytarne, co skutkuje powstaniem wola - *struma lymphomatosa*. Prawidłowe komórki pęcherzykowe tarczycy są zastępowane przez komórki limfocytarne oraz plazmatyczne formujące limfatyczne centra germinalne. Komórki pęcherzykowe ulegają zmniejszeniu i zanikowi, a w przestrzeniach międzykomórkowych dochodzi do włóknienia [4]. W zależności od rodzaju i stężenia przeciwciał przeciw tarczycowym pacjent z pAIZT może być w stanie eutyreozy, hipotyreozy lub przejściowej hipertyreozy.

### **1.3.1 Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy u dzieci**

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy jest najczęstszą przyczyną nabytej niedoczynności tarczycy u dzieci [5]. Wyróżnia się postać z wolem - zapalenie tarczycy typu Hashimoto oraz postać bez wola - zanikowe zapalenie tarczycy (pierwotny obrzęk śluzakowaty). Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy bardzo rzadko występuje u niemowląt, najczęściej pojawia w okresie pokwitania, u dziewczynek 3 do 5 razy częściej niż u chłopców [3]. Brak jest dokładnych danych dotyczących zachorowalności na pAIZT u dzieci, w badaniu grupy 5179 dzieci i młodzieży Rallinson i wsp. stwierdzili występowanie tej choroby u 1,2% pacjentów [11]. Podobnie jak u osób dorosłych w rozwoju choroby ważną rolę pełnią czynniki genetyczne i środowiskowe.

### **1.3.2 Inicjacja autoimmunizacji**

Czynniki wywołujące autoimmunizację w stosunku do antygenów tarczycowych są jeszcze ciągle niepoznane, jednak badania pokazują duży wpływ czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój tego zjawiska.

### **1.3.3 Czynniki środowiskowe**

Trzy duże przeprowadzone badania wykazały, iż palacze tytoniu rzadziej zapadają na pAIZT [12]. Ta kontrowersyjna teoria powstała na skutek zaobserwowania niższego poziomu TPOAb i TSH w grupie osób palących. „Ochronny” wpływ dymu tytoniowego na rozwój i przebieg chorób tarczycy jest bardzo dyskusyjny, zwłaszcza iż udowodniono większe nasilenie i ryzyko wystąpienia oftalmopatii tarczycowej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa u palaczy. Samo ryzyko wystąpienia choroby Gravesa-Basedowa może być większe u osoby palącej tytoń. W przypadku czynników stresowych nie udowodniono jednoznacznie, aby powodowały one wystąpienie pAIZT, tak jak stwierdza się w chorobie Gravesa-Basedowa [4].

Niedobór selenu może wywoływać zwiększenie objętości gruczołu tarczowego i zmniejszenie jego echogeniczności, razem z zaburzeniami funkcjonowania układu immunologicznego i wtórnie gruczołu tarczowego [13].

Wiele leków może niekorzystnie wpływać na funkcję tarczycy. Sole litu oraz amiodaron powodują zwiększenie ilości przeciwciał przeciw tarczycowym u osób z istniejącą wcześniej autoimmunizacją tarczycy [14,15]. W niektórych badaniach wykazano, iż terapia antyretrowirusowa (HAART) oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) zwiększają autoimmunizację tarczycową [16,17]. Trwają poszukiwania związku między infekcjami wirusowymi i bakteryjnymi a chorobami

autoimmunologicznymi tarczycy oraz badania nad zjawiskiem molekularnej mimikry (jak w przypadku *Yersinia enterocolitica*) [18].

#### **1.3.4 Czynniki genetyczne**

Autoimmunologiczne choroby tarczycy (zarówno pAIZT jak i choroba Gravesa-Basedowa) występują często rodzinie [19]. Cały czas trwają badania nad poznaniem genetycznych markerów autoimmunologicznych chorób tarczycy. Udokumentowany jest związek między występowaniem odpowiednich wariantów genu CTLA-4, PTNP-22, a także genu tyreoglobuliny a pAIZT [20]. Niektóre badania wskazują na potencjalny wpływ poliformizmu receptora dla witaminy D oraz genu IL-6 i zwiększone ryzyko rozwoju pAIZT [21,22]. Polimorfizm genu IFN- $\gamma$  może być związany z zaawansowaniem choroby, natomiast dziedziczenie szczególnych allotypów łańcuchów ciężkich IgG jest obserwowane w przebiegu pAIZT [23]. Badania wykazują także, iż kobiety, u których zachodzi inaktywacja chromosomu X są bardziej narażone na przewlekłe zapalenie tarczycy [24].

#### **1.3.5 Immunopatogeneza**

##### **1.3.5.1 Odpowiedź komórkowa**

Podwyższony poziom limfocytów T pomocniczych (Th) (CD4+) jest stwierdzany we krwi większości pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy [25]. Infiltracja limfocytarna gruczołu tarczowego oraz przemiana w pęcherzyki limfocytarne zachodzą na skutek wydzielania wielu chemokin ukierunkowujących migrację leukocytów oraz ułatwiających adhezję komórkową. Tym procesom towarzyszy wydzielanie komplementu, cytokin oraz innych rozpuszczalnych mediatorów powodujących natychmiastową apoptozę i niszczenie tyreocytów [26,27]. Progresja choroby spowodowana jest aktywnością komórek prezentujących antygen (makrofagi, komórki dendrytyczne), ale komórki pęcherzykowe tarczycy także odgrywają kluczową rolę w rozwoju choroby na skutek ekspresji antygenów MHC klasy 2 oraz sekrecji cytokin i chemokin [28]. Powstanie wola, które występuje u około 2/3 dzieci z pAIZT, spowodowane jest infiltracją komórkową tarczycy, a także proliferacją komórek pęcherzykowych [26].

##### **1.3.5.2 Odpowiedź humoralna**

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy spowodowane jest także sekrecją przeciwciał przeciwko antygenom tarczycowym, najczęściej Tg, TPO, rzadziej przeciwko receptorowi dla TSH, symporterowi sodowo-jodowemu (NIS) a także pendrynie [26,29,30].

### **1.3.5.3 Przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie i peroksydazie tarczycowej**

Tyreoglobulina jest białkiem pełniącym funkcję prekursora hormonów tarczycy. Przeciwciała mogą wywoływać posttranslacyjne modyfikacje budowy tyreoglobuliny i powstanie autoimmunizacji, jednak mechanizmy te są ciągle mało poznane [20]. Przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie są stwierdzane u około 60% chorych z pAIZT, ale występują one też u osób zdrowych [31].

Przeciwciała TPOAb są skierowane przeciwko peroksydazie tarczycowej - enzymowi błonowemu na powierzchni tyreocyty, który pośredniczy w jodynacji i łączeniu jodotyrozyn w hormon tarczycy [32]. Przeciwciała przeciwko peroksydazie mogą wywoływać cytotoksyczność zależną od komplementu C1q a także bezpośrednio wpływać na upośledzenie peroksydazy tarczycowej [33]. TPOAb są dodatnie u ponad 90% chorych z pAIZT i w wielu ośrodkach przyjmuje się je za wykładnik potwierdzający tę chorobę [4].

### **1.3.5.4 Przeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH**

Wśród przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH wyróżnia się przeciwciała stymulujące, blokujące i neutralne [34]. U pacjentów z pAIZT duże stężenie przeciwciał blokujących może nasilać hipotyreozę wskutek hamowania proliferacji komórkowej i hormonogenezy [26].

### **1.3.5.5 Inne przeciwciała**

Symporter Na/I (NIS) jest błonową glikoproteiną pośredniczącą w przenikaniu jodu do komórki pęcherzykowej tarczycy. Mimo, że w badaniach stwierdza się przeciwciała przeciwko NIS, antygen ten nie wydaje się mieć kluczowej roli w rozwoju autoimmunizacji i pAIZT [35]. U chorych z pAIZT stwierdza się wiele innych przeciwciał - przeciwko FT3 i FT4, a także komponentom tarczycowym - ich rola nie jest jeszcze dobrze poznana [36].

### **1.3.6 Zachorowalność i związek z innymi chorobami**

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy jest częściej stwierdzane w Ameryce Północnej i Japonii niż w wielu regionach Europy, w których występuje niedobór jodu oraz występuje 3-5 razy częściej w populacji żeńskiej [26,37].

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy może być chorobą izolowaną, jednak może współwystępować z innymi chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie z cukrzycą typu 1, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, celiakią [26]. Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej (APS) [38] charakteryzuje się występowaniem pAIZT i innych chorób, wyróżnia się:

1. APS-1: kandydoza śluzowo-skórna, niedoczynność przytarczyc i kory nadnerczy; najczęściej rozwija się w pierwszej dekadzie życia; choroba monogenowa spowodowana mutacją genu AIRE
2. APS-2: częściej rozwija się w okresie pokwitania
  - a. zespół Schmidta - autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, choroba Addisona
  - b. zespół Carpentera - autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, cukrzyca typu 1

Zwiększona zachorowalność na pAIZT stwierdzana jest u pacjentów z nieprawidłowościami genetycznymi i chromosomalnymi - w zespole Downa, Turnera, Klienefeltera, a także w zespole Noonan [39,40].

### **1.3.7 Manifestacja kliniczna**

W zależności od zaawansowania zmian degeneracyjnych gruczołu tarczowego, u pacjentów z pAIZT stwierdza się eutyreozę, hipotyreozę bądź przejściową hipertyreozę, spowodowaną nagłym uwolnieniem hormonów tarczycy z uszkodzonych komórek tarczycy - hashitoxicosis. Gruczoł tarczowy ulega powiększeniu - obserwuje się rozlane wole o szorstkiej strukturze. Ważne jest różnicowanie z nowotworem tarczycy, zwłaszcza gdy występuje asymetria gruczołu. Częstym objawem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy są utrata tempa wzrastania, nietolerancja zimna, bradykardia.

### **1.3.8 Rozpoznanie**

Podstawowym badaniem w przypadku podejrzenia choroby tarczycy jest ocena poziomu TSH, FT3 i FT4. Ponieważ u wielu pacjentów stwierdzana jest eutyreoza kliniczna i hormonalna, kluczowym dla rozpoznania pAIZT są oznaczenia przeciwciał przeciw tarczycowym TgAb i TPOAb oraz badanie ultrasonograficzne tarczycy, które może wykazać powiększenie, niejednorodność i hipoechogeniczność gruczołu [4]. Czasami dla ostatecznego postawienia diagnozy konieczne jest wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy, w której stwierdza się liczne limfocyty, hiperplastyczne tyreocyty a także metaplastję oksyfilną i atypię jądrową [3].

### **1.3.9 Leczenie**

U pacjentów ze stwierdzoną hipotyreozą włącza się leczenie lewotyroksyną, której dawkę ustala się w zależności od wieku pacjenta i stanu klinicznego - obecności wola. Kontrowersyjne jest leczenie pacjentów z subkliniczną hipotyreozą [26] (poziom FT4 w normie, dodatnie miano przeciwciał przeciw tarczycowym TgAb i TPOAb) - wielu autorów

zaleca obserwację pacjenta, wnikliwe badanie kliniczne i regularne wykonywanie badań laboratoryjnych.

#### 1.4 Oftalmopatia tarczycowa

Wytrzeszcz gałek ocznych w przebiegu chorób tarczycy wykazał po raz pierwszy Jurzani w 1110 roku. Parry w 1786 opisał wytrzeszcz w połączeniu z tachykardią i wolem, a na początku XIX wieku podobną triadę zaobserwował Saint Yves. W 1835 roku Robert James Gravesa, irlandzki lekarz opisał pacjentów z tachykardią i powiększeniem tarczycy. W połowie XIX wieku Carl Adolph von Basedow dokonał opisu trzech pacjentów z „wytrzeszczem wtórnym do hipertrofii tkanek oczodołu, wolem i drgawkami” – od tego momentu ten zespół objawów nazwany jest triadą merseburską.

Oftalmopatia tarczycowa (inne określenia stosowane w piśmiennictwie: orbitopatia tarczycowa, oftalmopatia Gravesa, *thyroid eye disease* - TED, *Graves' ophthalmopathy/orbitopathy* - GO) jest przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tkanek oczodołu i najczęstszą przyczyną wytrzeszczu u osób dorosłych. Schorzenie to w większości przypadków towarzyszy chorobie Gravesa-Basedowa (około 90%), ale może też występować u pacjentów z pAIZT w stanie hipotyreozy (około 5%), a także u osób w stanie eutyreozy bez jawnych wykładników choroby tarczycy (około 5%) [41]. Do patologicznych mechanizmów wywołujących powstanie oftalmopatii tarczycowej należą proliferacja i odkładanie się glikozaminoglikanów w oczodole (i wtórny obrzęk spowodowany hydrofilnością tych cząsteczek), rozplem tkanki tłuszczowej oczodołu oraz włóknienie mięśni zewnątrzgałkowych. W wyniku tych procesów u pacjentów najczęściej obserwuje się łagodne do umiarkowanych objawów procesu zapalnego: wytrzeszcz, retrakcję powiek, obrzęk okolicy oczodołowej, podrażnienie gałki ocznej. W rzadkich przypadkach dochodzi do rozwoju groźnych dla widzenia powikłań w postaci owrzodzenia rogówki czy neuropatii nerwu II. Klinicznie jawna oftalmopatia tarczycowa, mimo często łagodnego przebiegu, przyczynia się do obniżenia jakości życia chorych. Ciągłe niepoznana natura tej choroby nie pozwala na skuteczne leczenie przyczynowe. Poza ewentualną normalizacją funkcji tarczycy, stosuje się nieswoiste metody leczenia w fazie aktywnej oftalmopatii tarczycowej: glikokortykosteroidy, radioterapię oczodołu, leki immunosupresyjne i operacyjne odbarczenie oczodołu. W fazie stabilnej choroby, gdy jest konieczność wykonuje się operacje zeza i operacje korekcyjne powiek.

### 1.4.1 Epidemiologia oftalmopatii tarczycowej

Oftalmopatia tarczycowa jest najczęstszą chorobą oczodołu w populacji osób dorosłych [42]. Biorąc pod uwagę obecność objawów ze strony powiek oftalmopatię stwierdza się u około 40% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa [43]. Ciężkie postaci oftalmopatii tarczycowej nie przekraczają 3-5% przypadków [44]. Częstość występowania oftalmopatii Gravesa w populacji ogólnej wynosi 16 kobiet i 3 mężczyzn na 100000 osób na rok [45].

Mimo, że choroba częściej dotyczy populacji żeńskiej, to wraz z ciężkością choroby proporcja mężczyzn wzrasta. W przypadku oftalmopatii łagodnej stosunek kobiet od mężczyzn wynosi 9,3:1, 3,2:1 w przypadku średniozaawansowanej oftalmopatii i 1:4,1 przy rozpoznaniu oftalmopatii ciężkiej [44,45]. Zależność między zaawansowaniem choroby a płcią może być spowodowana tym, iż mężczyźni są częściej palaczami tytoniu. Palenie papierosów jest silnym, udowodnionym, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka i zaawansowania oftalmopatii tarczycowej [46]. Tytoń może wpływać na wzrost stężenia IEGs (adipocyte-related immediate early genes), IL-1B oraz IL-6 i aktywację procesów zapalnych i adipogenezy w tkankach oczodołu [47]. Badanie grupy EUGOGO (European Group Of Graves Orbitopathy) wykazało, iż u palaczy częściej rozwijała się zaawansowana oftalmopatia tarczycowa, ciężkość choroby była zależna od liczby wypalanych papierosów, a wyniki leczenia były gorsze w grupie osób palących [48]. Nie tylko palenie czynne, ale bierne narażenie na dym tytoniowy może wpływać na rozwój i/lub przebieg oftalmopatii tarczycowej.

Niektóre badania wykazują zależność między rasą a oftalmopatią tarczycową - stwierdza się większą zachorowalność na oftalmopatię tarczycową w populacji białej niż azjatyckiej [49]. W populacji azjatyckiej częściej obserwuje się łagodny przebieg choroby, jednak budowa oczodołu może bardziej sprzyjać ciężkim powikłaniom w postaci neuropatii nerwu wzrokowego [50].

Ciągle niepoznany jest wpływ czynników genetycznych na rozwój oftalmopatii Gravesa - polimorfizmy genów PARP-1 i NFkB1 mogą być czynnikami ryzyka rozwoju orbitopatii [51], jednak wiele badań wskazuje na brak jednoznacznego związku między czynnikami genetycznymi a powstaniem tej choroby [52].

Czynnikiem negatywnie wpływającym na przebieg oftalmopatii tarczycowej może być cukrzyca, zarówno typu 1 jak i 2. U pacjentów chorych na cukrzycę częściej obserwuje się ciężkie powikłania orbitopatii tarczycowej w postaci neuropatii nerwu wzrokowego i gorszą odpowiedź na leczenie [53].



#### **1.4.1.1 Epidemiologia oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży**

Choroby gruczołu tarczowego z towarzyszącą oftalmopatią są dużo rzadsze w populacji dzieci i młodzieży niż w grupie osób dorosłych, dlatego schorzenie to jest mniej poznane. Od początku XX wieku naukowcy zaczęli przeprowadzać badania mające na celu ocenę występowania objawów okulistycznych u dzieci z chorobami tarczycy. Analizę tej grupy chorych rozpoczął w 1937 roku Bram badając populację dzieci poniżej 12 roku życia i stwierdzając, iż choroba Gravesa-Basedowa z towarzyszącym wolem i wytrzeszczem występuje u 2,5% pacjentów [54]. Przeprowadzone dotychczas większe analizy dotyczące występowania oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży najczęściej dotyczą oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa jednak w przebiegu pAIZT objawy również są obserwowane [55,56]. Częstość występowania oftalmopatii tarczycowej u dzieci szacuje się na 1,7 do 3,5 przypadków na 100000 populacji/rok i 0,79-6,5 przypadków na 100000 dzieci [57]. Oftalmopatia tarczycowa częściej występuje u dziewcząt niż u chłopców i częściej w grupie młodzieży (11-18 rż - 68,2%), niż u dzieci poniżej 11 roku życia (31,8%) [57]. Podobnie jak w populacji osób dorosłych wskazuje się na istotny wpływ narażenia na dym tytoniowy (palenie bierne) na powstanie oftalmopatii u dzieci. Krassas i wsp. zaobserwowali większą częstość występowania oftalmopatii u dzieci poniżej 10 roku życia w krajach, gdzie jest większe spożycie wyrobów tytoniowych [57]. Większy odsetek starszych dzieci, u których rozpoznaje się oftalmopatię tarczycową może być związany z częstszym czynnym paleniem tytoniu niż w grupie dzieci młodszych poniżej 11 roku życia.

#### **1.4.2 Patogeneza oftalmopatii tarczycowej**

Do powstania oftalmopatii tarczycowej prowadzą patologiczne zmiany zachodzące w obrębie mięśni zewnątrzgałkowych i tłuszczu oczodołowego. Gromadzenie GAG w obrębie endomysium, szczególnie hialuronianu i siarczanu chondroityny, prowadzi do powiększenia mięśni zewnątrzgałkowych. Z uwagi na wysoką hydrofilność hialuronianu dochodzi do wiązania wody w tkance oczodołowej oraz mięśniach i wtórnego ich obrzęku [58]. Zajęcie oczodołu w przebiegu oftalmopatii charakteryzuje się nacieczeniem przez komórki zapalne. We wczesnych etapach choroby tkanka łączna, tłuszcz oczodołowy i mięśnie infiltrowane są przez limfocyty T, komórki tuczne i komórki plazmatyczne. Wiele badań wskazuje, iż głównym celem autoagresji w przebiegu oftalmopatii tarczycowej są fibroblasty oczodołowe [59]. Pobudzenie tych komórek skutkuje ich proliferacją i różnicowaniem w miofibroblasty i adipocyty, wtórną produkcją GAG i adipogenezą oraz produkcją chemokin i cytokin, które nasilają reakcję zapalną tkanek oczodołu [60,61]. Aktywowane fibroblasty oczodołowe u

pacjentów z oftalmopatią tarczycową wykazują zwiększoną odpowiedź wskutek stymulacji przez cytokiny prozapalne w porównaniu z grupą osób zdrowych, skutkuje to wzmożoną produkcją cytokin zapalnych: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP-1 i TGF- $\beta$  [62,63]. IL-6 zwiększa produkcję immunoglobulin, różnicowanie komórek B, a także nasila ekspresję receptora dla tyreotropiny na powierzchni fibroblastów [64]. Wiele badań wskazuje, iż receptor dla tyreotropiny jest głównym autoantygenem w przebiegu oftalmopatii tarczycowej u osób z chorobą Gravesa-Basedowa [65]. Wykazano, iż wysoki poziom autoprzeciwciał stymulujących receptor dla TSH (TRAb) koreluje z aktywnością i zaawansowaniem oftalmopatii tarczycowej u dorosłych i u dzieci [66]. Przeciwciała skierowane przeciwko receptorom dla TSH mogą być nieobecne u pacjentów z oftalmopatią tarczycową w przebiegu innych chorób tarczycy np pAIZT. U tych pacjentów czynnikiem wywołującym zmiany patologiczne mogą być przeciwciała przeciwko ocznym antygenom mięśniowym: kalsekwestrynie, kolagenowi XIII, flawoproteinie (Fp) i białku G2s [67]. Na rozwój oftalmopatii tarczycowej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa może mieć także wpływ stres oksydacyjny. W badaniach wykazano zwiększone stężenie wykładników stresu oksydacyjnego (8-hydroksy 2-deoksyguanozyny, malondialdehydu, nadtlenu wodoru) w fibroblastach pacjentów z oftalmopatią tarczycową w porównaniu z grupą kontrolną [68]. Zmiany patologiczne w tkankach oczodołu u osób z oftalmopatią tarczycową może wywoływać także dym tytoniowy nasilając stres oksydacyjny, adipogenezę oraz produkcję hialuronianu [69].

#### **1.4.2.1 Patogeneza oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży**

Mało jest badań dotyczących patogenezy oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży [70, 71,72,73], jednak można podejrzewać, iż mechanizmy choroby w tej grupie chorych są podobne jak u osób dorosłych.

#### **1.4.3 Manifestacja kliniczna**

Okolo 80% przypadków oftalmopatii tarczycowej towarzyszy nadczynności tarczycy, jednak może ona pojawić się przed powstaniem dysfunkcji tarczycy lub po uzyskaniu stanu eutyreozy. Nawet u 50% pacjentów pierwotnie w stanie eutyreozy i z objawami oftalmopatii tarczycowej rozwija się nadczynność tarczycy [74]. Częstość występowania oftalmopatii u pacjentów w stanie eutyreozy i z pierwotną niedoczynnością tarczycy szacuje się między 1,6 a 8,6% - u tych chorych przebieg choroby jest łagodniejszy i częściej zmiany są asymetryczne niż w oftalmopatii związanej z nadczynnością tarczycy [75].

Brak jest jednoznacznych wykładników laboratoryjnych oftalmopatii, jednak naukowcy podejmują próby znalezienia czynnika prognostycznego rozwoju i aktywności tej choroby. W patogenezie oftalmopatii ważną rolę pełnią receptory dla TSH, które są obecne w tkance tarczycowej jak i w tkankach oczodołu, gdzie ich ekspresję wykazują limfocyty, fibroblasty i adipocyty. Przeciwciała przeciwireceptorowe (występujące w chorobie Gravesa-Basedowa) mogą być odpowiedzialne za rozwój zmian patologicznych w oczodole, dlatego dla oceny aktywności TRAb wykorzystuje się badania poziomu TSI (thyroid-stimulating immunoglobulins) i TBIs (thyroid-binding inhibitory immunoglobulins) [76]. W grupie osób dorosłych z chorobą Gravesa-Basedowa stwierdzono, iż poziom TSI może być użytecznym markerem aktywności oftalmopatii i może ułatwiać wdrożenie odpowiedniego leczenia [77]. Wstępne badania dzieci i młodzieży także wskazują na pozytywną korelację między poziomem TSI a rozwojem oftalmopatii i mogą potencjalnie być czynnikiem prognostycznym zapalenia tkanek oczodołu w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa [70]. Występowanie zależności między oftalmopatią tarczycową a wysokim mianem FT3 i TPO wykazali Lee i wsp. [71]. Mimo prowadzonych badań mających na celu określenie markera biochemicznego oftalmopatii nie określono jeszcze jednoznacznie laboratoryjnych wykładników tej choroby, dlatego rozpoznanie oftalmopatii tarczycowej opiera się przede wszystkim na badaniu przedmiotowym pacjenta, u którego stwierdza się towarzyszące zaburzenia czynności tarczycy i diagnostyce różnicowej.

Objawy oftalmopatii tarczycowej:

1. objawy ze strony powiek - najczęściej retrakcja powieki górnej (objaw Dalrymple'a), może być spowodowana nadmierną stymulacją współczulną mięśnia Müllera, zmianami pozapalnymi i włóknieniem mięśnia dźwigacza powieki górnej [43], wytrzeszczem. Przy zajęciu powiek obecny może być objaw Graefego (opóźnienie ruchu powieki górnej przy patrzeniu w dół) i objaw Kochera (opóźnienie ruchu gałki ocznej w stosunku do uniesionej powieki)
2. objawy ze strony tkanek miękkich - obrzęk i zaczerwienienie okolicy okołoczodołowej, obrzęk i zaczerwienienie spojówek wywołane stanem zapalnym tkanek oczodołu, nadmierną produkcją GAG
3. wytrzeszcz
4. zaburzenie ruchomości gałek ocznych - najczęściej zajętymi mięśniami są mięśnie prosty dolny i przyśrodkowy

5. uszkodzenie rogówki - charakteryzuje się obecnością punktowatych ubytków nabłonka, w rzadkich przypadkach rozwija się zapalenie górnorąbkowe rogówki i spojówek oraz owrzodzenie rogówki. Zmiany te mogą być spowodowane niedomykalnością powiek, wytrzeszczem oraz upośledzeniem czynności gruczołu łzowego
6. neuropatia nerwu wzrokowego (DON) - rzadko występujące powikłanie, dotyczy około 5% pacjentów z oftalmopatią tarczycową [43]
7. wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego

Oftalmopatia tarczycowa jest chorobą przebiegającą w kilku fazach, dlatego przy badaniu pacjenta konieczna jest ocena aktywności i zaawansowania choroby - określenie czy występują wykładniki stanu zapalnego jest kluczowe dla włączenia odpowiedniego leczenia:

- aktywność choroby związana jest z obecnością procesu zapalnego w obrębie tkanek oka i oczodołu, pacjenci mogą odczuwać dolegliwości: podrażnienie, łzawienie, światłowstręt, ból w okolicy oczodołu. Dla oceny aktywności choroby Mourrits i wsp. opracowali w 1989 r. skalę CAS [78] (Clinical Activity Score), która jest standardem wg EUGOGO w ocenie pacjentów z oftalmopatią tarczycową.

#### SKALA CAS

1. Ból zlokalizowany zagałkowo
2. Ból przy ruchach gałki ocznej ku górze, na boki, ku dołowi
3. Obrzęk powiek
4. Zaczerwienienie powiek
5. Zaczerwienienie spojówek
6. Obrzęk spojówki
7. Zapalny obrzęk powiek
8. Narastanie wytrzeszczu o  $\geq 2$ mm w okresie 1-3 miesięcy
9. Obniżenie ostrości wzroku w okresie 1-3 miesięcy
10. Zmniejszenie ruchomości gałek ocznych o  $\geq 8^\circ$  w okresie 1-3 miesięcy

Wystąpienie każdego z objawów oceniane jest 1 punktem, wartość powyżej 4 punktów wskazuje na aktywny proces zapalny. Przy pierwszorazowym badaniu określa się

punkty 1-7. W badaniu aktywności pomocne są badania obrazowe: rezonans magnetyczny i ultrasonografia oczodołu, które mogą wykazać aktywne zmiany zapalne w mięśniach zewnątrzgałkowych [79, 80].

- zaawansowanie choroby określa stopień zmian funkcjonalnych i kosmetycznych w fazie aktywnej bądź nieaktywnej oftalmopatii tarczycowej [81]. Dla oceny zaawansowania stosowana jest klasyfikacja NOSPECS stworzona w 1977 roku [82] - w zależności od występowania i nasilenia objawów wyróżnia się 6 klas zaawansowania oftalmopatii. Obecnie zaleca się szczegółowe opisywanie objawów z każdej kategorii wg instrukcji opracowanych przez EUGOGO.

Klasa	Stopień
0	No signs or symptoms=Bez dolegliwości i objawów
I	<b>Only signs</b> =objawy przedmiotowe ograniczone do retrakcji górnej powieki, nienadążania ruchu powieki za ruchem gałki ocznej i nadmiernego rozszerzenia szpar powiekowych sprawiającego wrażenie nadmiernego wpatrywania się
II	<b>Soft tissue involvement</b> =Zajęcie tkanek miękkich <ul style="list-style-type: none"> <li>o. brak</li> <li>a. minimalne</li> <li>b. umiarkowane</li> <li>c. znaczące</li> </ul>
III	<b>Proptosis</b> =Wytrzeszcz <ul style="list-style-type: none"> <li>o. brak</li> <li>a. minimalny</li> <li>b. umiarkowany</li> <li>c. znaczący</li> </ul>
IV	<b>Extraocular muscle involvement</b> =Zajęcie mięśni zewnątrzgałkowych <ul style="list-style-type: none"> <li>o. brak</li> <li>a. ograniczenie przy skrajnym spojrzeniu</li> <li>b. wyraźne ograniczenie ruchomości</li> <li>c. przymusowe ustawienie gałek ocznych</li> </ul>
V	<b>Corneal involvement</b> =Zajęcie rogówki <ul style="list-style-type: none"> <li>o. brak</li> <li>a. ubytki nabłonka rogówki</li> <li>b. owrzodzenie</li> <li>c. zmętnienie, martwica, perforacja</li> </ul>
VI	<b>Sight loss</b> =Utrata widzenia (spowodowana uciskiem nerwu wzrokowego) <ul style="list-style-type: none"> <li>o. nieobecna</li> <li>a. ostrość wzroku 0.63-0.5</li> <li>b. ostrość wzroku 0.4-0.1</li> <li>c. ostrość wzroku &lt;0.1-brak poczucia światła</li> </ul>

- grupa EUGOGO opracowała klasyfikację pacjentów z oftalmopatią tarczycową w zależności od nasilenia objawów [83]
  - Oftalmopatia Gravesa zagrożająca widzeniu: pacjenci z neuropatią nerwu wzrokowego i/lub owrzodzeniem/perforacją rogówki
  - Oftalmopatia Gravesa średniozaawansowana do zaawansowanej - występuje  $\geq 1$  objaw:
    - a. retrakcja powiek  $\geq 2$ mm
    - b. średniozaawansowane zajęcie tkanek miękkich
    - c. wytrzeszcz  $\geq 3$ mm (powyżej normy dla rasy i płci)
    - d. dwojenie (stałe/niestałe)
  - Oftalmopatia Gravesa łagodna - występuje  $\geq 1$  objaw:
    - a. retrakcja powiek  $< 2$ mm
    - b. łagodne zajęcie tkanek miękkich
    - c. wytrzeszcz  $< 3$  mm (powyżej normy dla rasy i płci)
    - d. przejściowe dwojenie/brak dwojenia
    - e. objawy ekspozycji rogówki reagujące na sztuczne łzy
- klasyfikacja VISA (akronim od słów Vision Inflammation Strabismus Appearance) stworzona w 2006 roku [84] umożliwia ocenę aktywności i zaawansowania oftalmopatii tarczycowej

#### **1.4.3.1 Objawy oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży**

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, iż objawy oftalmopatii tarczycowej są podobne jak u osób dorosłych, występują u około 1/3 do 2/3 dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa, jednak są łagodniejsze. Dotychczas udokumentowano przeprowadzenie kilkunastu większych badań dotyczących oftalmopatii tarczycowej w tej grupie wiekowej.

Najczęstszymi dolegliwościami podawanymi przez pacjentów są ból, uczucie ciała obcego, nadwrażliwość na światło, nadmierne łzawienie oraz rzadziej dwojenie. Objaw Graefego, retrakcja powiek, wytrzeszcz i zajęcie tkanek miękkich są dominującymi objawami u dzieci z orbitopatią Gravesa, co potwierdzają przeprowadzone badania [57,85,86,87]. W grupie dzieci i młodzieży w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa zdarzają się przypadki miopatii i

neuropatii nerwu wzrokowego z ucisku [88], jednak są one rzadkie. Niemniej wraz z okresem pokwitania wzrasta częstość poważniejszych powikłań w postaci zeza restrykcyjnego czy keratopatii [89]. Mimo najczęściej łagodnego przebiegu oftalmopatii u dzieci i młodzieży, jej objawy mogą pogarszać jakość życia pacjentów.

W grupie dzieci i młodzieży zaobserwowano, iż po osiągnięciu przez pacjenta stanu eutyreozy zaburzenia ustawienia i ruchomości powiek najczęściej mijają, w przeciwieństwie do wytrzeszczu, który rzadziej ustępuje lub ulega tylko zmniejszeniu [90,91,92]. Fakt ten jest obserwowany i nie do końca wyjaśniony, w populacji osób dorosłych bowiem po wyrównaniu funkcji tarczycy objawy orbitopatii najczęściej łagodnieją a nawet cofają się. U dzieci i młodzieży może to być spowodowane zmianami osadzenia gałek ocznych, ponieważ jak dowodzą badania wartości egzoftalmometrii zmieniają się z wiekiem. Nucci i wsp. wykazali zmianę średnich wartości egzoftalmometrii od 9,1mm do 11,6mm między 3 a 10 rokiem życia [93].

Ciągle ograniczone są dane w piśmiennictwie dotyczące wpływu oftalmopatii tarczycowej na zmiany refrakcji oka, niemniej są badania wskazujące na zwiększone ryzyko występowania krótkowzroczności w tej grupie chorych. J. Jankauskiene i D. Jarusaitiene [94] wykazali, iż w grupie dzieci z orbitopatią tarczycową i protruzją  $\geq 17$  mm częściej występowała krótkowzroczność. Inne badania wykazują nasilenie występującej wcześniej krótkowzroczności [95] oraz częstsze występowanie astygmatyzmu u pacjentów z oftalmopatią Gravesa [96]. Zmiany refrakcji oka w przebiegu chorób tarczycy mogą wynikać z proliferacji macierzy oczodołowej, powiększania mięśni gałki ocznej, które powodują zmianę kształtu gałki ocznej i wydłużanie osi optycznej oka. Niektórzy autorzy zwracają też uwagę na możliwy wpływ hormonów tarczycy na napięcie mięśnia rzęskowego.

#### **1.4.4 Diagnostyka różnicowa**

Oftalmopatię tarczycową należy różnicować z naczyniakiem oczodołu, guzem rzekomym oczodołu (idiopatycznym zapaleniem tkanek oczodołu), przetoką szyjno-jamistą oraz chłoniakiem oczodołu.

### 1.4.5 Leczenie oftalmopatii tarczycowej

Podstawą leczenia oftalmopatii tarczycowej jest terapia choroby zasadniczej, czyli osiągnięcie stanu eutyreozy. Choroba Gravesa-Basedowa i wtórna nadczynność tarczycy najczęściej prowadzi do rozwoju oftalmopatii tarczycowej. W celu wyrównania czynności tarczycy w przypadku hipertyreozy stosuje się:

- leki przeciwtarczycowe - tyreostatyki: metimazol, karbimazol [97]
- terapię radiojodem - mimo wysokiej skuteczności w leczeniu hipertyreozy może sprzyjać wystąpieniu orbitopatii tarczycowej oraz nasilać wcześniej występującą oftalmopatię [98]. Terapia GKS stosowanymi doustnie przez okres 1-3 miesięcy po terapii radiojodem może zabezpieczyć przed tym powikłaniem [99].
- strumektomię - w większości przypadków wpływa korzystnie na narząd wzroku przyczyniając się do regresji zmian ocznych. Rzadko może dochodzić do przejściowego zaostrzenia oftalmopatii, co można tłumaczyć wyrzutem przeciwciał, które łącząc się z receptorami w obrębie tkanek oczodołu mogą powodować progresję wytrzeszczu [100].

Leczenie choroby tarczycy i osiągnięcie stanu eutyreozy często łagodzi objawy oftalmopatii tarczycowej, a nawet może prowadzić do jej ustąpienia. Jednak proces ten może być długotrwały, dlatego należy u pacjentów prezentujących objawy okulistyczne włączyć odpowiednie leczenie - jego rodzaj zależy od aktywności i zaawansowania choroby.

W fazie łagodnej oftalmopatii stosowane są metody zachowawcze (preparaty nawilżające: krople, żele), suplementacja preparatami selenu, zaleca się także wyższe ułożenie głowy podczas snu. W przypadku nasilonych zmian ze strony oczu (wytrzeszcz, niedomykalność powiek) można włączyć GKS. W zależności od zaawansowania choroby mogą być stosowane doustnie, dożylnie lub okołogałkowo. Droga dożylna jest najbardziej skuteczna w terapii i w porównaniu z podaniem doustnym stwierdza się mniej działań ubocznych [101]. Kumulatywna dawka GKS podczas jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 8 g. Radioterapia oczodołu jest metodą stosowaną w fazie aktywnej aktywnej oftalmopatii tarczycowej - limfocyty infiltrujące tkanki oczodołu wykazują dużą czułość na naświetlanie [102], co szczególnie korzystnie wpływa na ruchomość mięśni zewnątrzgałkowych [103]. Radioterapia oczodołu jest jednak przeciwwskazana u osób poniżej 35 roku życia z uwagi na ryzyko rozwoju nowotworu [104].



Trwają poszukiwania nowych metod leczenia oftalmopatii tarczycowej, badacze zwracają szczególną uwagę na zastosowanie w terapii leków immunosupresyjnych: analogów somatostatyny (okreotydu, lanreotydu, pasireotydu), azatiopiryny oraz metotreksatu i leków immunomodulujących: przeciwciała anti-CD 20, tocilizumabu (przeciwciała anti-IL6) oraz przeciwciała anti-TNF. Mimo korzystnego wpływu na przebieg oftalmopatii tarczycowej [105,106,107,108], leki te są jednak rzadko stosowane ze względu na wysoką cenę i brak dużych randomizowanych badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo.

Pilne leczenie chirurgiczne oftalmopatii tarczycowej - tarsorafii lub dekompresja oczodołu - jest wskazana w zagrażającej widzeniu keratopatii lub neuropatii nerwu wzrokowego. W innych przypadkach zabiegi chirurgiczne: dekompresja oczodołu, operacja mięśni zewnątrzgałkowych, operacja powiek (korekcja retrakcji, blefaroplastyka) powinny być wykonywane nie wcześniej niż 6-9 miesięcy po przejściu oftalmopatii w fazę nieaktywną i po wyrównaniu czynności tarczycy.

#### **1.4.5.1 Leczenie oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży**

Podstawą postępowania w przypadku rozwoju oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży, tak samo jak u osób dorosłych, jest przede wszystkim leczenie choroby podstawowej, dlatego tak ważna jest współpraca lekarzy okulistów i endokrynologów. Kluczowe jest wyrównanie czynności tarczycy - w leczeniu wykorzystuje się metody stosowane u pacjentów dorosłych, jednak trzeba pamiętać, iż terapia jodem promieniotwórczym może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem raka tarczycy u dzieci i młodzieży [109].

Ze względu na dużo mniejsze nasilenie objawów oftalmopatii w grupie dzieci i młodzieży najczęściej wystarczające jest postępowanie „czekaj i obserwuj”, dla poprawy komfortu życia pacjentów można zalecić stosowanie sztucznych łez, żeli nawilżających, suplementów seleniu. Jednak, gdy mimo osiągnięcia przez pacjenta stanu eutyreozy stwierdza się brak poprawy zmian ocznych albo ich nasilenie, można rozważyć leczenie farmakologiczne - podobnie jak u osób dorosłych jego rodzaj uzależnia się od aktywności i zaawansowania choroby [57]. GKS najczęściej stosowane są doustnie w dawce 5-20 mg dziennie. Krassas i Gogakos zalecają w średniozaawansowanej oftalmopatii u dzieci rozpoczęcie od dawki 20 mg dziennie przez 4-6 tygodni i stopniową jej redukcję [85]. W terapii można rozważyć stosowanie GKS dożylnie (w grupie osób dorosłych wykazano mniej działań ubocznych w przypadku tej drogi podania leku) [110]. Z uwagi na dużą liczbę działań niepożądanych (przyrost masy ciała, immunosupresja, zaburzenia wzrastania u dzieci) należy zachować szczególną ostrożność przy dłuższym podawaniu leku. Alternatywnymi metodami leczenia mogą okazać się analogi

somatostatyny (okreotydy, lanreotydy, pasireotydy) oraz leki biologiczne: rituximab (przeciwciało anti-CD 20), tocilizumab (przeciwciało anti-IL6), przeciwciała anti-TNF, metotreksat, niewiele jest jednak badań jednoznacznie potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo ich stosowania u dzieci i młodzieży

Radioterapia oczodołów nie jest zalecana w leczeniu oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży z uwagi na ryzyko rozwoju nowotworu [111].

Leczenie chirurgiczne rzadko jest wskazane u dzieci i młodzieży. Pilna tarsorafія lub dekompresja oczodołu u dzieci może być konieczna w przypadku keratopatii zagrażającej widzeniu lub neuropatii nerwu wzrokowego z ucisku [88,112].

#### **1.4.6 Oftalmopatia tarczycowa w przebiegu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy**

Oftalmopatia tarczycowa najczęściej występuje u pacjentów z hipertyreozą wtórną do choroby Gravesa-Basedowa, jednak może też rozwinąć się w pAIZT. Orbitopatia może występować równocześnie z ujawnieniem nadczynności tarczycy lub później (ok.70%), przed ujawnieniem się nadczynności tarczycy (ok. 25%), w okresie eutyreozы (<5%) lub w stanie hipotyreozы (3-5%) [113]. Proces zapalny może być spowodowany przez krzyżowe reakcje między limfocytami T i/lub przeciwciałami przeciwko tkance tarczycowej i oczodołowej.

Mimo, iż oftalmopatia tarczycowa w przebiegu pAIZT jest rzadko stwierdzana, to przeprowadzone badania wykazują, że aż kilkadziesiąt procent pacjentów z pAIZT może prezentować wykładniki orbitopatii. Badanie Tijang i wsp. [114] przeprowadzone w grupie 91 pacjentów z chorobą Hashimoto wykazało zmiany oczne u 34% chorych - u 1/4 stwierdzono retrakcję powieki górnej, u 1/3 badanych występował obrzęk okolicy okołoczodołowej, obrzęk i zaczerwienienie spojówek oraz wytrzeszcz, a u 2 pacjentów stwierdzono restrykcję mięśni zewnątrzgałkowych. Grupę 110 chorych z pAIZT badali Kan i wsp. [115] - objawy okulistyczne stwierdzono u 22,7%, najczęściej opisywano retrakcję powieki górnej, wytrzeszcz i miopatię. Grzesiuk i wsp. [116] opisali przypadek mężczyzny z chorobą Hashimoto, u którego stwierdzono poszerzenie mięśni prostych przyśrodkowego i dolnego, przekrwienie spojówek, obrzęk powiek i wytrzeszcz. Oftalmopatię z dominującą miopatią w przebiegu pAIZT opisywali Hiraga i wsp. [117], Yoshihara i wsp. [118] oraz Tateno i wsp. [119]. Jak wskazują przeprowadzone badania objawy oczne w przebiegu pAIZT są najczęściej łagodne (retrakcja powieki górnej, wykładniki stanu zapalnego tkanek miękkich), ale zdarzają się bardziej zaawansowane zmiany - wytrzeszcz i restrykcja mięśni.

Patogeneza oftalmopatii tarczycowej towarzyszącej pAIZT jest niestety mało poznana. Wiele badań wykazuje, iż w chorobie Gravesa-Basedowa za oftalmopatię tarczycową mogą być odpowiedzialne TRAb - ich wysokie miano stwierdzone jest w nadczynności tarczycy z współwystępującą aktywną fazą oftalmopatii [120]. Teoria ta nie może stanowić wytłumaczenia dla oftalmopatii towarzyszącej pAIZT, gdyż często przeciwciała przeciwireceptorowe są ujemne i nie występują u tych pacjentów [118,121]. Możliwym czynnikiem wywołującym miopatię i retrakcję powieki górnej w przebiegu oftalmopatii tarczycowej u chorych z pAIZT mogą być specyficzne przeciwciała przeciwko ocznym antygenom mięśniowym: kalsekwestrynie, kolagenowi XIII, Fp i białku G2s. Badania Gopinath i wsp. [122] wykazały, iż przeciwciała przeciwko kalsekwestrynie i kolagenowi XIII są związane z retrakcją powieki górnej u pacjentów z oftalmopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i choroby Hashimoto. W innym badaniu grupy 11 osób z chorobą Hashimoto przeprowadzonym przez Gopinath i wsp. stwierdzono obecność co najmniej jednego przeciwciała przeciwko ocznym antygenom mięśniowym u 7 chorych (najczęściej przeciwko kalsekwestrynie i Fp), u 5 z nich zdiagnozowano retrakcję powieki górnej [123]. Pozytywną zależność między retrakcją powieki górnej a obecnością przeciwciał przeciwko kolagenowi XII wykazali Wall i wsp. [121] w badaniu 40 pacjentów z chorobą Hashimoto. Mimo, iż przeciwciała przeciwko kolagenowi XIII nie są charakterystyczne wyłącznie dla oftalmopatii, ponieważ występują także u zdrowych osób, a także u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez objawów okulistycznych, mogą okazać się przydatnym markerem stanu zapalnego tkanek oczodołu i powieki górnej u chorych z pAIZT.

Objawy oftalmopatii tarczycowej w przebiegu pAIZT najczęściej są łagodne: stwierdza się wykładniki stanu zapalnego tkanek miękkich (zaczerwienienie spojówek, obrzęk powiek), retrakcję powieki górnej i miopatię. Te nieprawidłowości mogą skutkować jednak kosmetycznymi i funkcjonalnymi powikłaniami w tej grupie chorych. Dokładne badanie okulistyczne ze szczególną oceną ustawienia powiek i ruchomości gałek ocznych powinno być wykonywane u każdego pacjenta z pAIZT.

### **1.5 Czynniki wzrostu nerwów (NGF)**

Neurotrofiny są polipeptydami wydzielniczymi pełniącymi kluczową rolę w rozwoju i funkcji układu nerwowego. NGF jest czynnikiem neurotroficznym dla współczulnych i czuciowych neuronów oraz cholinergicznymi populacji neuronalnych [124]. NGF należy do jednej grupy neurotrofin wraz z BDNF, NT-3 i NT-4 - są one odpowiedzialne za różnicowanie i przeżycie rozwijających się komórek nerwowych. NGF jest syntetyzowany, jako prekursor (pro-NGF)

i ulega posttranslacyjnym przemianom do dojrzałego NGF, który ma aktywność biologiczną [125]. NGF jako molekula plejotropowa bierze udział w wielu procesach biologicznych takich jak zapalenie oraz regeneracja tkanek obwodowych. Komórki układu odpornościowego: komórki tuczne, eozynofile, limfocyty, monocyty, makrofagi oraz fibroblasty, komórki nabłonkowe i komórki mięśni gładkich mogą syntetyzować i wydzielać NGF [126].

NGF ma duży wpływ na rozwój i funkcjonowanie układu wzrokowego, moduluje rozwój kory wzrokowej, nerwu wzrokowego i siatkówki [127]. Ekspresja NGF jest wykazywana w przednim odcinku oka, w tęczówce, w ciele rzęskowym, w soczewce, w rogówce, w spojówce. NGF jest wydzielany do cieczy wodnistej. Rogówka i spojówka mogą produkować i uwalniać NGF, a także wykazują aktywność receptorów trkA NGFR i p75 NTR pośredniczących w aktywności biologicznej NGF [128]. NGF i receptory trkA NGFR i p75 NTR obecne są w gruczole łzowym [129], co sugeruje, iż biorą one udział w produkcji filmu łzowego i regulują pośrednio funkcjonowanie rogówki i spojówki. Zwiększone stężenie NGF w łzach, spojówce i rogówce stwierdza się u osób z przewlekłym alergicznym stanem zapalnym oczu i z zespołem suchego oka [130]. NGF stymuluje gojenie uszkodzeń powierzchni oka wywołanych urazami mechanicznymi i przewlekłym stanem zapalnym, a także gojenie neurotroficznych i autoimmunologicznych owrzodzeń rogówki na skutek hamowania reakcji zapalnej [128,131]. Zwiększone stężenie NGF w filmie łzowym i strukturach oka może być wykładnikiem toczącego się stanu zapalnego i wtórnego uszkodzenia tkanek. U pacjentów z aktywną postacią oftalmopatii tarczycowej stwierdza się wyższy poziom NGF w filmie łzowym [132], co może sugerować uszkodzenie powierzchni oka mimo braku wyraźnych wykładników w badaniu przedmiotowym (ubytki nabłonka rogówki, przekrwienie spojówek).

Ochronny wpływ NGF na tkanki oczodołu mogą potwierdzać badania pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa - w przypadku towarzyszącej oftalmopatii tarczycowej poziom NGF w surowicy krwi jest obniżony, co może sugerować zaburzenie mechanizmów neuroprotekcyjnych, za które ten czynnik jest odpowiedzialny [133].

Oznaczanie poziomu NGF w filmie łzowym u pacjentów z chorobą tarczycy wydaje się być bardzo interesującym zagadnieniem, gdyż czynnik ten może okazać się w przyszłości jednym z markerów zapalenia w przednim odcinku oka oraz wskaźnikiem skuteczności leczenia u osób z oftalmopatią tarczycową.

## 1.6 Zespół suchego oka u chorych z oftalmopatią tarczycową

Zespół suchego oka charakteryzuje się nieprawidłowościami filmu łzowego, co może skutkować uszkodzeniem powierzchni oka. Pacjenci mogą zgłaszać zamazywanie widzenia, pieczenie, świąd, zaczerwienienie, uczucie ciała obcego w oku i nadwrażliwość na światło.

Zespół suchego oka najczęściej rozwija się u osób starszych, u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ale też bardzo często u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi i chorobami tarczycy [134]. Badania wykazują, że nawet 65-85% pacjentów z oftalmopatią tarczycową ma objawy zespołu suchego oka [135,136,137]. Wyniki testu Schirmera oraz TBUT u osób z oftalmopatią są dużo niższe niż w grupie osób zdrowych, co sugeruje zaburzenie wydzielania łez oraz niestabilność filmu łzowego [138]. Barwienie rogówki fluoresceiną lub różem bengalskim wykazuje uszkodzenie powierzchni oka u tych pacjentów. Obserwacja oczu pacjentów z oftalmopatią tarczycową i towarzyszącym zespołem suchego oka w mikroskopie konfokalnym pokazuje mniejszą liczbę komórek nabłonka rogówki, większą gęstość komórek istoty właściwej, a także aktywowanych keratocytów co sugeruje stan zapalny rogówki [139]. Zmniejszone czucie rogówkowe jest stwierdzane u tych pacjentów częściej niż u osób zdrowych [140]. Oftalmopatię tarczycową i towarzyszący zespół suchego oka najczęściej rozpoznaje się u osób ze zdiagnozowaną chorobą Gravesa-Basedowa, jednak wyniki badań Kan i wsp. [141] pokazują, iż pacjenci z pAIZT często wykazują objawy tej choroby, a obniżony poziom FT4 może ją nasilać. Wytrzeszcz, poszerzenie szpary powiek oraz retrakcja powiek mogą skutkować nadmiernym parowaniem łez. Parowanie łez powoduje zwiększenie osmolarności filmu łzowego, co jak wykazały badania Luo i wsp [142] nasila produkcję czynników prozapalnych: IL-1s, TNF alfa, MMP-9. Analiza składu łez chorych z oftalmopatią tarczycową i zespołem suchego oka przeprowadzona przez Matheis i wsp [143] wykazała obniżenie stężenia ochronnych białek (PROL1,PRP4, ANXA1) w filmie łzowym.

Zespół suchego oka u pacjentów z oftalmopatią tarczycową jest częstym schorzeniem i może znacznie pogarszać jakość życia chorych, dlatego ważna jest diagnostyka w tym kierunku. Włączenie odpowiedniego leczenia (miejscowe leki nawilżające, przeciwzapalne) oraz ewentualna modyfikacja stylu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, dieta) może przyczynić się do złagodzenia objawów zespołu suchego oka.

## **1.7 Zespół suchego oka u dzieci i młodzieży**

Zespół suchego oka występuje rzadziej u dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych. W grupie dzieci i młodzieży zaburzenia filmu łzowego najczęściej wynikają z nieprawidłowości jego składu (na skutek niewydolności gruczołów Meiboma) i zwiększonego parowania łez w związku z nadmiernym użytkowaniem urządzeń elektronicznych [144]. Wystąpienie silnych dolegliwości sugerujących zespół suchego oka we wczesnym dzieciństwie często jest związane z poważnymi chorobami ogólnoustrojowymi np z zespołem Sjögrena, zespołem Stevensa-Johnsona i wtórnym zaburzeniem wydzielania łez [145,146]. W tych przypadkach objawy mogą być mocno wyrażone zagrażając prawidłowemu rozwojowi widzenia.

## **2 Cele pracy**

1. Stwierdzenie częstości występowania i rodzaju zmian w narządzie wzroku u pacjentów z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.
2. Określenie czynników ryzyka wystąpienia zmian w obrębie narządu wzroku u pacjentów z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.
3. Próba ustalenia schematu badania okulistycznego i zaleceń dotyczących monitorowania stanu narządu wzroku u dzieci i młodzieży z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.
4. Oznaczenie poziomu NGF w filmie łzowym i określenie zależności między jego poziomem a stanem narządu wzroku.

### **3 Pacjenci**

Badania przeprowadzono w grupie dzieci chorych ze stwierdzonym przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy i w grupie dzieci zdrowych (grupa kontrolna) celem analizy porównawczej.

W grupie dzieci chorych do badania ostatecznie zakwalifikowano 38 dzieci w wieku od 7 do 18 lat (średnia wieku 15,5 lat), w tym 35 dziewcząt (7-18 lat, śr. 15,6 lat) i 3 chłopców (12-16 lat, śr. 14 lat) hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej lub będących pod opieką przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w okresie od 01.2013-04.2014 roku.

#### **Kryteria włączenia**

1. Wiek od 5 do 18 roku życia
2. Dzieci i młodzież z postawioną diagnozą przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (dodatnie przeciwciała przeciwtruczycowe)
3. Zgoda na badanie pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego pacjenta

#### **Kryteria wyłączenia**

1. Ostre i przewlekłe choroby narządu wzroku niezwiązane z chorobą tarczycy
2. Inne stwierdzone przewlekłe choroby ogólnoustrojowe
3. Wcześnieactwo i obciążony wywiad okołoporodowy
4. Brak zgody na badanie

Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 48 dzieci w wieku od 5 do 18 lat (średnia wieku 14,4 lat), w tym 38 dziewcząt (6-18 lat, śr. 15,2 lat) i 10 chłopców (5-16 lat, śr. 11,6).

#### **Kryteria włączenia**

1. Dzieci i młodzież od 5 do 18 roku życia
2. Brak ostrych i przewlekłych chorób narządu wzroku
3. Brak przewlekłych chorób układowych
4. Zgoda na badanie pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego pacjenta



Rodzice (opiekunowie) badanych dzieci oraz młodzież  $\geq 16$  roku życia w grupie badanej i kontrolnej zostali poinformowani o celu badania, metodzie oraz podpisali pisemną zgodę na udział w badaniu. Pacjenci, którzy ukończyli 18 lat samodzielnie podpisali zgodę na badanie.

Badanie zostało pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 291/13 z dnia 04.04.2013 roku).

## **4 Metodyka**

Do udziału w badaniu kwalifikowano dzieci i młodzież z rozpoznany przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, które były hospitalizowane w Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej lub będących pod opieką przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

W celu analizy porównawczej badania przeprowadzono w grupie dzieci bez stwierdzonych przewlekłych chorób narządu wzroku ani przewlekłych chorób ogólnoustrojowych.

Podczas wizyty dzieci chorych zebrano wywiad dotyczący choroby podstawowej, przeanalizowano dostarczoną przez rodziców dokumentację medyczną (karty informacyjne z dotychczasowych pobytów w szpitalu, wyniki badań laboratoryjnych i konsultacji specjalistycznych). U dzieci chorych i zdrowych (grupa kontrolna) przeprowadzono jednorazowe pełne badanie okulistyczne wg tego samego protokołu oraz u części pacjentów w zależności od współpracy pobierano łzy do badań.

Badanie okulistyczne przeprowadzone było w Poradni Okulistycznej Dziecięcej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Rozpoczynano od analizy dostarczonej dokumentacji medycznej oraz zebrania wywiadu z rodzicem (opiekunem) dziecka.

### **4.1 Wywiad**

1. przebieg choroby - wiek, w którym wystąpiły objawy/wiek, w którym rozpoznano chorobę
2. dotychczasowe leczenie
3. stan funkcjonalny tarczycy
4. towarzyszące objawy ogólne
5. narażenie na dym tytoniowy (palenie czynne/bierne)
6. wywiad rodzinny dotyczący występowania autoimmunologicznych chorób tarczycy w rodzinie
7. aktualne występowanie objawów ogólnych oraz objawów ze strony narządu wzroku

## **4.2 Pobranie filmu łzowego**

Celem oceny stężenia czynnika NGF pobierano film łzowy z worka spojówkowego. Za pomocą mikrokapilar o pojemności 50 µl gromadzono łzy z dolnego załamka spojówki oka pacjenta, a następnie przenoszono do probówek typu Eppendorf 0,5 ml. W przypadku niedostatecznej ilości filmu łzowego stymulowano wydzielanie łez za pomocą delikatnego mechanicznego drażnienia gałki ocznej lub przy użyciu oparów cebuli. Materiał był umieszczony w warunkach chłodniczych, a następnie przechowywany w zamrażarce w temperaturze -80°C do czasu analizy.

## **4.3 Badanie ostrości wzroku**

Do badania ostrości wzroku u dzieci i młodzieży posługiwano się tablicami Snellena. Oceniano każde oko osobno, bez korekcji oraz z korekcją własną, jeśli pacjent posiadał okulary. W przypadku rozpoznania wady refrakcji zapisywano korekcję. Ostrość wzroku badano do dali z odległości 5 metrów.

## **4.4 Badanie refrakcji oka**

Refrakcję badano przy użyciu autorefraktometru. Przed badaniem ostrości wzroku mierzono wartość refrakcji bez porażenia akomodacji, na dalszym etapie badania podawano 1% Cyclopentolat (Cyclogyl) do worka spojówkowego i po 40 minutach od zakropienia wykonywano ponowny pomiar refrakcji (po porażeniu akomodacji). Wyniki zapisywano jako ekwiwalent sferyczny.

## **4.5 Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego**

Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego wykonywano przy użyciu tonometru powietrznego i/lub tonometru aplanacyjnego Goldmanna przy spojrzeniu na wprost.

## **4.6 Ocena reakcji źrenic na światło**

Przy pomocy latarki sprawdzano bezpośrednią i pośrednią reakcję źrenic na światło. Oceniano czy nie występuje dośrodkowy defekt źreniczny (RAPD).

## **4.7 Ocena widzenia barwnego**

W celu oceny widzenia barw w zakresie barwy czerwonej i zielonej stosowano tablice pseudoizochromatyczne Ishihary, badano każde oko osobno.

## **4.8 Ocena tkanek miękkich oczodołu**

Oceniano powieki górną i dolną pod kątem obecności wykładników stanu zapalnego: obrzęku i zaczerwienienia. Stopień zaawansowania zmian oceniano wg wytycznych EUGOGO.

#### **4.9 Ocena ustawienia powiek**

Szerokość szpary powiek (wymiar pionowy) mierzono w centrum źrenicy. Odnotowywano pozycję powiek (górnej i dolnej) w odniesieniu do rąbka rogówki (obecność ewentualnej retrakcji). Badano funkcję dźwigacza powieki górnej-oczy chorego były skierowane ku dołowi, przykładano kciuk do łuku brwiowego (w celu zniesienia działania mięśnia czołowego), a następnie proszono pacjenta o maksymalne spojrzenie ku górze i mierzono zakres ruchu powieki linijką - wartość odnotowywano w mm.

Objaw Bella oceniano po przytrzymaniu powiek górnych i próbie zamknięcia oczu przez pacjenta. Po zamknięciu oczu przez pacjenta oceniano także czy nie ma niedomykalności szpary powiek i ekspozycji rogówki.

#### **4.10 Badanie osadzenia gałek ocznych**

Przy użyciu egzoftalmometru Hertla mierzono odległość szczytu rogówki od skroniowej krawędzi oczodołu. Pacjenta proszono o patrzenie prawym okiem na lewe oko badającego przy zasłonięciu osi widzenia lewego oka prawym kciukiem i po uwidocznieniu szczytu rogówki odczytywano wartość na skali egzoftalmometru; ten schemat postępowania powtarzano przy badaniu lewego oka. Odnotowywano rozstaw - odległość między bocznymi krawędziami oczodołów.

#### **4.11 Badanie ruchomości gałek ocznych**

Zakres ruchomości gałek ocznych oceniano w 9 kierunkach spojrzenia. Odnotowywano odchylenia w ruchomości.

#### **4.12 Badanie odcinka przedniego oka**

Za pomocą biomikroskopu z lampą szczelinową oceniano odcinek przedni oka. Badano spojówkę - odnotowywano zaczerwienienie, obrzęk oraz zapalenie fałdu półksiężycowatego/mięska łożowego. Oceniano następnie: rogówkę (jej powierzchnię przednią, warstwy głębsze i powierzchnię tylną), głębokość komory przedniej, przejrzystość cieczy wodnistej, powierzchnię tęczówki i soczewkę.

#### **4.13 Badanie dna oka**

Po uzyskaniu rozszerzenia źrenicy badano w biomikroskopie z lampą szczelinową dno oka soczewką SuperField NC Volk. Oceniano tarczę nerwu wzrokowego, plamkę, naczynia krwionośne oraz obwód siatkówki.

#### **4.14 Test Schirmera**

W celu zbadania wytwarzania składowej wodnej filmu łzowego u wszystkich współpracujących pacjentów wykonywano test Schirmera I w obu oczach. Po zakropleniu kropli znieczulających 0,5% Alcaine do worka spojówkowego umieszczano sterylny pasek do testu Schirmera za brzegiem wolnym powieki dolnej w części skroniowej, a następnie proszono pacjenta o zamknięcie oczu. Po 5 minutach wyjmowano pasek z worka spojówkowego i oceniano stopień zwilżenia bibuły. Wartość < 10 mm uznawano za wynik nieprawidłowy (zaburzenie podstawowego wydzielania łez).

#### **4.15 Czas przerwania filmu łzowego (TBUT )**

Do worka spojówkowego podawano kroplę 0,15% fluoresceiny, proszono pacjenta aby kilka razy mrugnął a następnie w świetle kobaltowym badano stabilność filmu łzowego. Odnotowywano czas do pojawienia się ciemnych plam na powierzchni rogówki. Wartość < 10 s uznawano za wynik nieprawidłowy (niestabilność filmu łzowego).

#### **4.16 Optyczna koherentna tomografia (OCT)**

U wszystkich pacjentów wykonywano badanie OCT plamki aparatem Cirrus Hd-OCT firmy Zeiss. Badanie przeprowadzano po rozszerzeniu źrenic używając protokołu HD 5 Line Raster.

#### **4.17 Analiza statystyczna**

Analiza statystyczna została wykonana za pomocą pakietu Statistica 10. PL (StatSoft). Wszystkie testy analizowano przy poziomie istotności  $p=0,05$ .

Dane pochodzące ze skali interwałowej przedstawiono jako średnie i odchylenia standardowe podano także mediany. Natomiast dane kategoryjne w procentach.

Ponieważ dane ze skali interwałowej nie były zgodne z rozkładem normalnym ( test Shapiro-Wilka) do porównania grupy kontrolnej i badanej zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitney'a. Analizy zmiennych ze skali nominalnej dokonano za pomocą testu niezależności chi-kwadrat.

## 5 Wyniki badań

Do badań zakwalifikowano 86 osób - 38 pacjentów z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy i 48 dzieci zdrowych (grupa kontrolna).

Oceniając badaną grupę dzieci i młodzieży z rozpoznaniem pAIZT uwzględniono płeć, wiek, czas od rozpoznania choroby, stan funkcjonalny tarczycy, rodzaj leczenia, narażenie na dym tytoniowy, obciążenie rodzinne chorobami autoimmunologicznymi tarczycy, towarzyszące objawy ogólne i objawy ze strony narządu wzroku.

Wyniki porównywano z wynikami badań dzieci z grupy kontrolnej.

### 5.1 Płeć i wiek badanych dzieci

Wśród pacjentów z pAIZT odsetek dziewcząt był znacząco wyższy niż odsetek chłopców: grupa dziewcząt stanowiła 92,1% (35/38), a chłopców 7,9% (3/38). W grupie kontrolnej wśród badanych było 79,2% (38/48) dziewcząt 20,8% (10/48) chłopców. Dane przedstawia **tabela 1**.

**Tabela 1.** Płeć badanych dzieci w grupie z pAIZT i w grupie kontrolnej

Płeć	Grupa badana n=38	%	Grupa kontrolna n=48	%	Wartość p
dziewczeta	35	92,1%	38	79,2%	NS*
chłopcy	3	7,9%	10	20,8%	
<b>Razem</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>	<b>48</b>	<b>100%</b>	

\* wynik testu niezależności

Wyodrębniono trzy przedziały wiekowe: przedszkolny między 5 a 6 rokiem życia, szkolny między 7 a 15 rokiem życia i młodzieńczy między 16 a 18 rokiem życia. W grupie dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy w wieku przedszkolnym było 2,6% (1/38) dzieci, wieku szkolnym 42,1% (16/38) i w wieku młodzieńczym 55,3% (21/38). W grupie kontrolnej w wieku przedszkolnym było 6,3% (3/48) dzieci, w wieku szkolnym 35,4% (17/48) i w wieku młodzieńczym 58,3% (28/48). W grupie dzieci chorych średnia wieku wynosiła 15,5 lat (7-18 lat), natomiast w grupie kontrolnej średnia wieku wynosiła 14,4 lat (5-18 lat). Liczba pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiona jest w **tabeli 2**.

**Tabela 2.**Wiek pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej

Wiek	Grupa badana n=38	%	Grupa kontrolna n=48	%	Wartość p
przedszkolny (5-6)	1	2,6%	3	6,3%	NS*
szkolny (7-15)	16	42,1%	17	35,4%	NS*
młodzieńczy (16-18)	21	55,3%	28	58,3%	NS*
<b>Razem</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>	<b>48</b>	<b>100%</b>	

\* wynik testu niezależności

## 5.2 Czas trwania przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy

W badanej grupie dzieci chorych średni wiek rozpoznania pAIZT wynosił  $11,9 \pm 3,2$  lat. W okresie prowadzenia badań średni czas trwania choroby był w zakresie od 0,5 roku do 2 lat (czas krótki) u 52,6% (20/38) dzieci, u 29% (11/38) dzieci 3-6 lat (czas średni) i u 18,4% (7/38) dzieci 7-12 lat (czas długi). Najmłodsza pacjentka w chwili rozpoznania choroby tarczycy miała 5 lat. Dane przedstawiono w **tabeli 3**.

**Tabela 3.** Czas trwania pAIZT

Czas trwania choroby (w latach)	Grupa badana n=38	%
krótki (0,5-2)	20	52,6%
średni (3-6)	11	29%
długi (7-12)	7	18,4%
<b>Razem</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>

## 5.3 Stan funkcjonalny tarczycy dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy

U 58% (22/38) pacjentów z pAIZT stwierdzono stan eutyreozy na podstawie dostarczonych wyników badań laboratoryjnych. Średni poziom TSH wynosił 1,99 IU/ml, średni poziom FT4 1,11 ng/dl i FT3 3,09 pg/ml. Niestety u 39,5% (15/38) dzieci nie uzyskano wszystkich aktualnych danych dotyczących poziomu TSH, FT3, FT4. W okresie prowadzenia badań część dzieci miała odległy termin kontrolnej wizyty w Poradni Endokrynologicznej. Dane przedstawia **tabela 4**.

**Tabela 4.** Średnie wartości TSH, FT4, FT3 u pacjentów z pAIZT

Parametr	Norma	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch.std
TSH (uIU/ml)	0,35-4,94	30	1,99	1,86	0,43	4,18	0,93
FT4 (ng/dl)	0,7-1,48	23	1,11	1,04	0,82	1,67	0,21
FT3 (pg/ml)	1,71-3,71	6	3,09	3,14	2,53	3,85	0,50

N ważn. – liczba pacjentów, którzy mieli aktualne wyniki badań

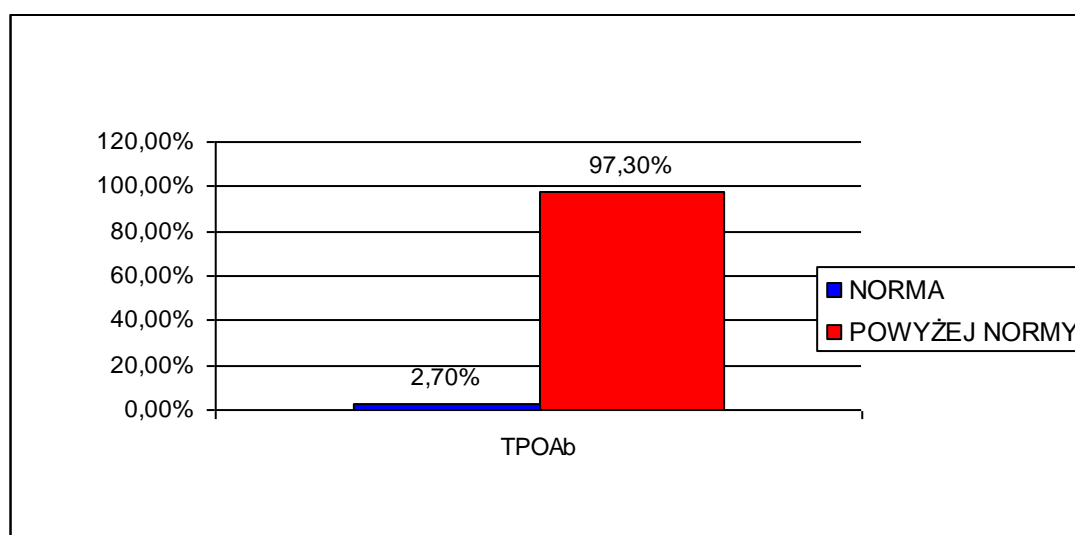
#### 5.4 Poziomy przeciwciał przeciwtarczycowych u dzieci z pAIZT

Podwyższony poziom TPOAb (w zależności od analizy przyjmowano normy <60 U/ml lub <5,61 IU/ml) w chwili rozpoznania choroby był stwierdzany u 97,3% (36/38) pacjentów. Poziom TgAb analizowano u 32 pacjentów - wartości były powyżej normy (w zależności od analizy przyjmowano normy <60 U/ml lub <4,11 IU/ml) u 78,1% (25/38) chorych. U 60,5% (23/38) dzieci, u których przeprowadzono badanie poziomu TRAb wynik był w normie (<1U/l). Dane przedstawiono w **tabeli 5, 6, 7 i na rycinach 1 i 2.**

**Tabela 5.** Średnie wartości TPOAb w chwili rozpoznania pAIZT

Parametr	Norma	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch.std
TPOAb (IU/ml)	<5,61	15	525,17	1,30	1000,00	452,14
TPOAb (U/ml)	<60	22	2031,64	170,00	3000,00	1015,88

N ważn. – liczba pacjentów, u których był oznaczany poziom przeciwciał



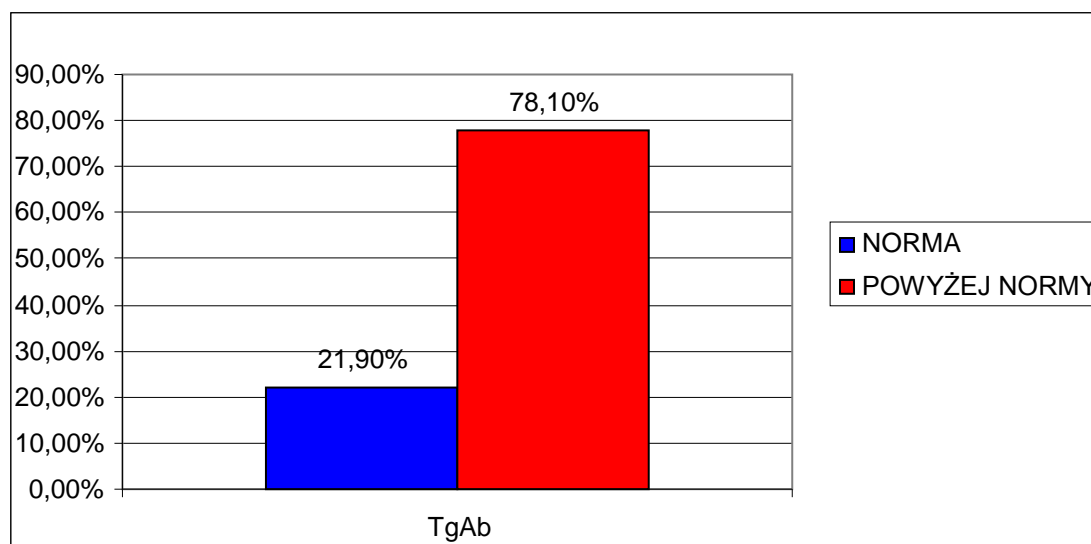
**Rycina 1.** Odsetek pacjentów, u których poziom TPOAb był w normie/powyżej normy u badanych pacjentów w chwili rozpoznania pAIZT



**Tabela 6.** Średnie wartości TgAb w chwili rozpoznania pAIZT

Parametr	Norma	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch,std
TgAb (IU/ml)	<4,11	13	160,27	4,80	566,10	177,25
TgAb (U/ml)	<60	19	640,45	18,00	2000,00	858,97

N ważn. – liczba pacjentów, u których był oznaczany poziom przeciwciał



**Rycina 2.** Odsetek pacjentów, u których poziom TgAb był w normie/powyżej normy u badanych pacjentów w chwili rozpoznania pAIZT

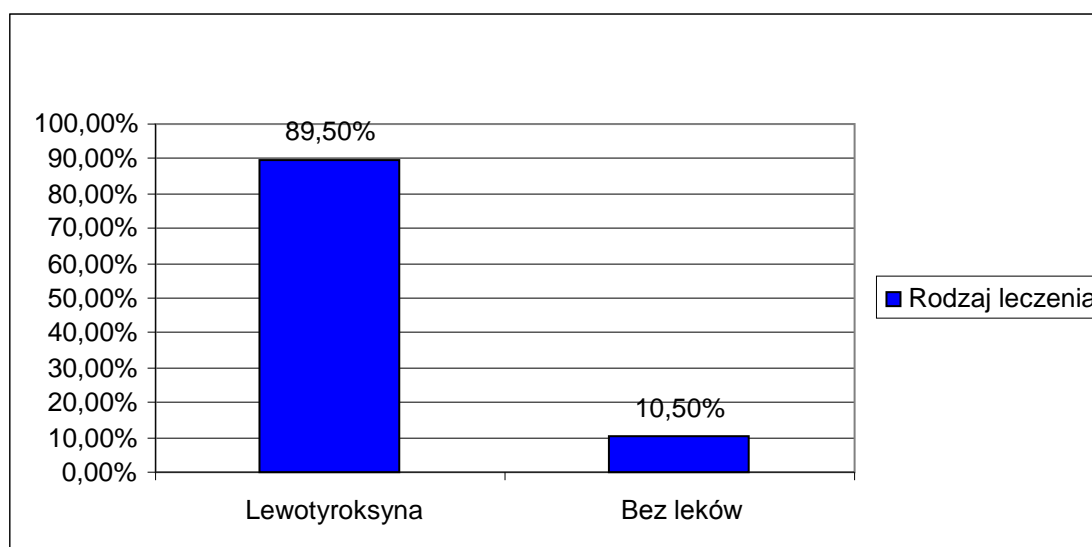
**Tabela 7.** Średnie wartości TRAb w chwili rozpoznania pAIZT

Parametr	Norma	N ważnych	Średnia	Minimum	Maksimum	Odch,std
TRAb (U/l)	<1U/l	26	0,34	0,30	0,60	0,08

N ważn. – liczba pacjentów, u których był oznaczany poziom przeciwciał

## 5.5 Rodzaj stosowanego leczenia u dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy

Leczenie farmakologiczne lewotyroksyną włączone było u 89,5% (34/38) dzieci, 10,5% (4/38) pacjentów w chwili badania nie zażywało leków na stałe. Suplementacja preparatami selenu była stosowana u jednej pacjentki. Dane przedstawiono na **rycynie 3**.



**Rycina 3.** Rodzaj stosowanego leczenia u pacjentów z pAIZT

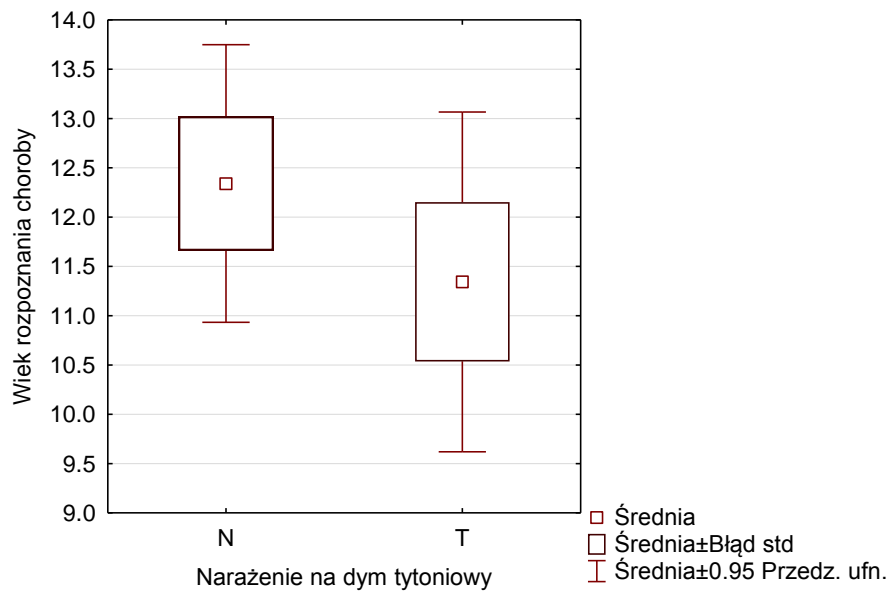
## 5.6 Narażenie na dym tytoniowy u dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy

Żaden z badanych pacjentów nie był czynnym palaczem tytoniu, jednak 42,1 % (16/38) dzieci było narażonych na dym tytoniowy (palenie przez któregoś z członków rodziny w gospodarstwie domowym). Narażenie na dym tytoniowy występowało tylko w grupie dziewcząt. Zauważono, iż średnia wieku rozpoznania pAIZT u dzieci narażonych na palenie bierne wynosiła 11,4±3,2 lat i była niższa niż w grupie dzieci nienarażonych na działanie dymu tytoniowego, gdzie średnia wieku w której rozpoznano chorobę tarczycy wynosiła 12,3±3,2 lat. Nie była to jednak zależność statystycznie istotna ( $p=0,372$ ). Dane przedstawiono w **tabeli 8 i na rycinie 4**.

**Tabela 8.** Średni wiek rozpoznania pAIZT w zależności od ekspozycji na dym tytoniowy (palenie bierne)

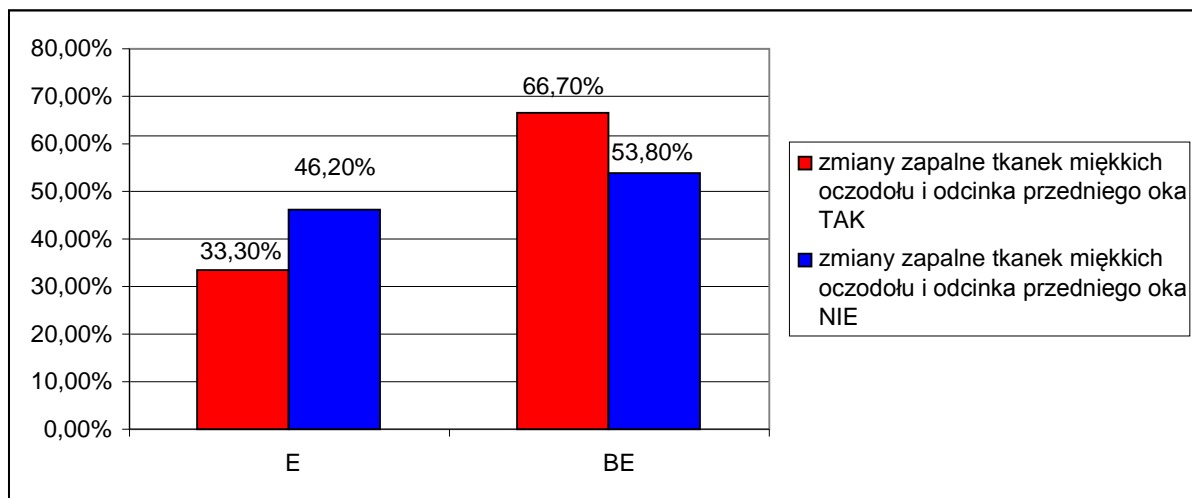
Parametr	Średnia E	Średnia BE	N ważn.E	N ważn.BE	Odch.std. E	Odch.std. BE	Wartość p
Wiek rozpoznania choroby	11,34	12,34	16	22	3,23	3,18	NS*

E – pacjenci, u których występowała przewlekła ekspozycja, BE – pacjenci, u których nie stwierdzono przewlekłej ekspozycji, N ważn. – liczba pacjentów \* wynik testu U Manna-Whitneya



**Rycina 4.** Zależność między wiekiem rozpoznania pAIZT a narażeniem na palenie bierne

U 33,3% (4/12) pacjentów, u których stwierdzono zmiany zapalne w obrębie narządu wzroku występowało narażenie na dym tytoniowy ( $p=0,457$ ). Dane przedstawia **rycina 5**.



**Rycina 5.** Odsetek pacjentów z pAIZT narażonych na palenie bierne (E - ekspozycja na dym tytoniowy BE - brak ekspozycji na dym tytoniowy), u których stwierdzono zmiany zapalne narządu wzroku

## 5.7 Występowanie chorób tarczycy w rodzinie dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy

Na podstawie przeprowadzonego wywiadu stwierdzono występowanie chorób tarczycy w rodzinie (rodzeństwo, rodzice, dziadkowie) u 65,8% (25/38) pacjentów. Obciążenie rodzinne występowało w badanej grupie tylko u dziewcząt. Nie wykazano zależności między występowaniem chorób tarczycy w rodzinie a wcześniejszym wiekiem rozpoznania pAIZT u badanych dzieci. Dane przedstawiono w **tabeli 9**.

**Tabela 9.** Średni wiek rozpoznania pAIZT w zależności od obciążenia rodzinnego chorobami tarczycy

Parametr	Średnia O	Średnia BO	N ważn.O	N ważn.BO	Odch.std. O	Odch.std. BO	Wartość p
Wiek rozpoznania choroby	12,30	11,19	25	13	3,15	3,29	NS*

O – pacjenci, u których występowało obciążenie rodzinne chorobami tarczycy, BO – pacjenci, u których nie występowało obciążenie rodzinne chorobami tarczycy, N ważn. – liczba pacjentów \* wynik testu U Manna-Whitneya

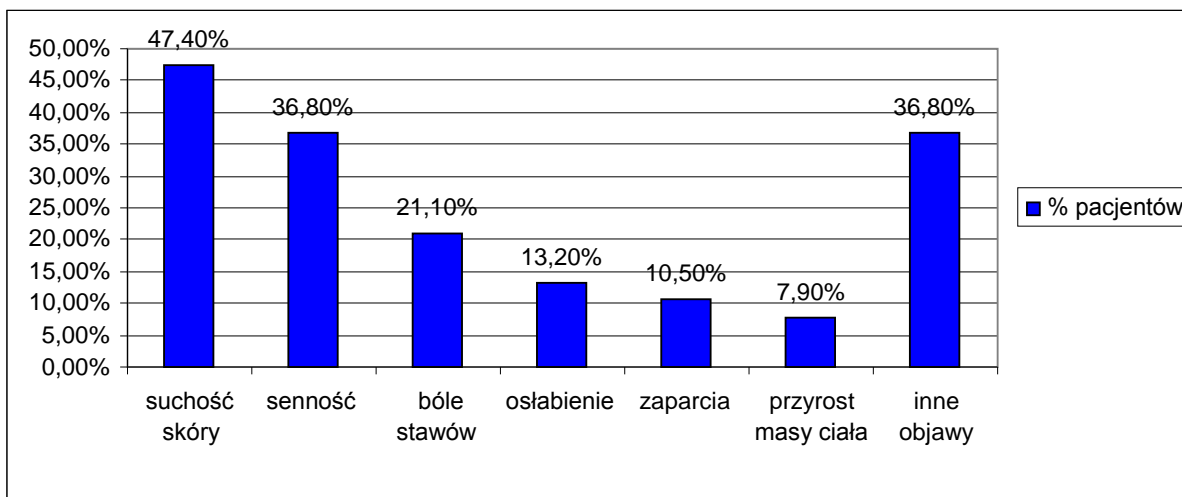
## 5.8 Objawy ogólne towarzyszące przewlekłemu autoimmunologicznemu zapaleniu tarczycy

W badanej grupie towarzyszące objawy ogólne zgłaszało 81,6% (31/38) pacjentów, z czego grupę dziewcząt stanowiło 90,3% (28/31) a chłopców 9,7% (3/31). Dane przedstawia **tabela 10**.

**Tabela 10.** Objawy ogólne towarzyszące pacjentom z pAIZT

Objawy towarzyszące	Grupa badana n=38	%
tak	31	81,6%
nie	7	18,4%
<b>Razem</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>

Suchość skóry podawało 47,4% (17/38) badanych, senność 36,8% (14/38), bóle stawów 21,1% (8/38), ogólne osłabienie 13,2% (5/38), zaparcia 10,5% (4/38), przyrost masy ciała 7,9% (3/38), a 36,8% (14/38) pacjentów zgłosiło inne objawy (wypadanie włosów, uczucie zimnych rąk, zaburzenia miesiączkowania, biegunki, bóle głowy). Dane przedstawiono na **rycynie 6**.



**Rycina 6.** Odsetek pacjentów z pAIZT, którzy zgłaszali objawy towarzyszące

## 5.9 Stan narządu wzroku w badanych grupach dzieci i młodzieży - objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz wyniki badań dodatkowych

### 5.9.1 Objawy ze strony narządu wzroku

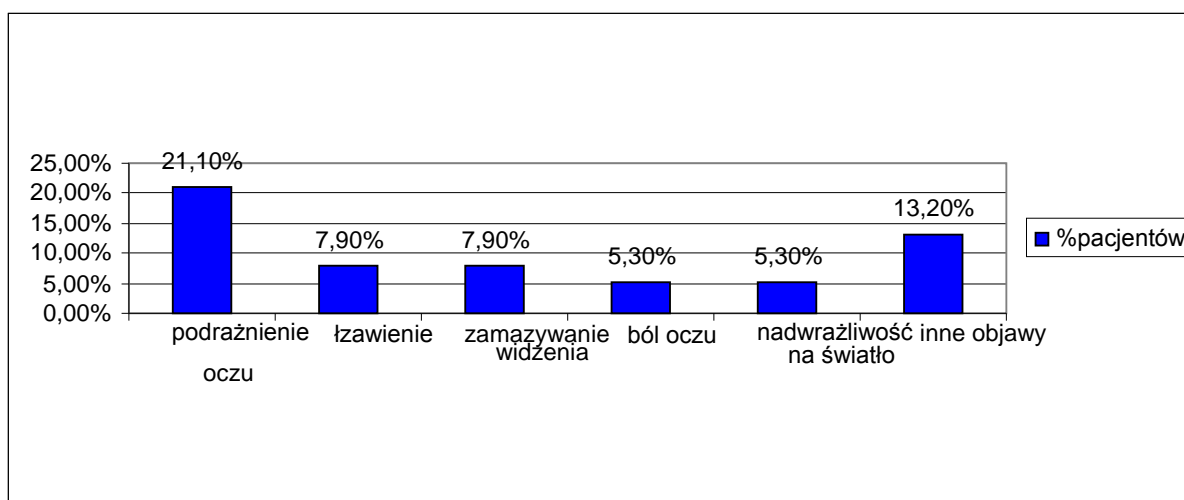
Wśród dzieci i młodzieży z pAIZT 60,5% (23/38) pacjentów zgłaszało objawy ze strony narządu wzroku, natomiast w grupie kontrolnej 6,5% (3/48) badanych zgłaszało dolegliwości ( $p < 0,0001$ ). Dane przedstawia **tabela 11**.

**Tabela 11.** Subiektywne objawy ze strony narządu wzroku u pacjentów z pAIZT

Objawy ze strony narządu wzroku	Grupa badana n=38	%	Grupa kontrolna n=48	%	Wartość p
tak	23	60,5%	3	6,3%	p<0,0001*
nie	15	39,5%	45	93,7%	
<b>Razem</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>	<b>48</b>	<b>100%</b>	

\* wynik testu niezależności

W grupie dzieci i młodzieży z pAIZT podrażnienie oczu zgłaszało 21,1% (8/38) pacjentów, łzawienie 7,9% (3/38), zamazywanie widzenia 7,9% (3/38), ból oczu 5,3% (2/38), nadwrażliwość na światło 5,3% (2/38), a 13,2% (5/38) chorych podawało inne objawy (pogorszenie widzenia, świąd oczu, uczucie piasku w oczach). Nikt z badanych nie zgłaszał bólu oczu przy ruchach ani dwojenia. Wyniki przedstawia **rycina 7**.



**Rycina 7.** Odsetek pacjentów z pAIZT, którzy zgłaszali objawy ze strony narządu wzroku

### 5.9.2 Ostrość wzroku

W grupie dzieci i młodzieży z pAIZT średnia ostrość wzroku do dali bez korekcji oka prawego wynosiła 0,8 (min. 0,05 max. 1,0) i oka lewego 0,8 (min. 0,08 max. 1,0). Średnia najlepsza skorygowana ostrość wzroku oka prawego (17 oczu) wynosiła 1,0 (min. 0,5 max 1,0) i oka lewego (16 oczu) 1,0 (min. 0,63 max. 1,0). Obniżenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku występowało u 3 pacjentów (3 oczu), u których występowała anizometropia. U dzieci w grupie kontrolnej średnia najlepsza skorygowana ostrość wzroku oka prawego (20 oczu) wynosiła 1,0 (min. 0,8 max. 1,0) i oka lewego (20 oczu) 1,0 (min. 0,8 max 1,0). Nie wykazano istotnych różnic w ostrości wzroku (bez korekcji i w korekcji) między grupą dzieci z pAIZT i grupą kontrolną. Dane przedstawiono w **tabeli 12**.

**Tabela 12.** Ostrość wzroku u dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

Zmienna	Grupa badana n=76						Grupa kontrolna n=96						Wartość p
	N ważn.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std.	N ważn.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std.	
Ostrość wzroku sc OP	38	0,77	1,00	0,05	1,00	0,32	48	0,80	1,00	0,08	1,00	0,30	NS*
Ostrość wzroku sc OL	38	0,76	1,00	0,08	1,00	0,32	48	0,82	1,00	0,13	1,00	0,30	NS*
Ostrość wzroku cc OP	17	0,97	1,00	0,50	1,00	0,13	20	0,98	1,00	0,80	1,00	0,06	NS*
Ostrość wzroku cc OL	16	0,98	1,00	0,63	1,00	0,09	20	0,99	1,00	0,80	1,00	0,04	NS*

OP - oko prawe, OL - oko lewe, N ważnych - liczba przypadków (oczu), sc-bez korekcji, cc-z korekcją \* wynik testu U Manna-Whitneya

### **5.9.3 Wada refrakcji**

Częstość występowania wad refrakcji u pacjentów z pAIZT wynosiła 80,3% (61 oczu). Średnia wady refrakcji po cykloplegii (wyrażona jako ekwiwalent sferyczny) w oku prawym wynosiła 0,1 (min.-3,25 max.+3,25) i w oku lewym 0,14 (min.-3,5 max.+2,0). Wśród pacjentów z wadą refrakcji w 67,2% (41 oczu) przypadków stwierdzono nadwzroczność i w 32,8% (20 oczu) krótkowzroczność. U dzieci i młodzieży z nadwzrocznością w 97,6% (40 oczu) była to nadwzroczność mała (w zakresie od +0,25 do +2,5 Dsph) i w 2,4% (1 oko) nadwzroczność średnia (w zakresie od +2,75 do +6,0 Dsph). Krótkowzroczność mała (w zakresie od -0,25 do -3,0 Dsph) stwierdzona została w 95% (19 oczu), a w 5% (1 oko) krótkowzroczność średnia (w zakresie od -3,25 do -6,0 Dsph).

W grupie kontrolnej wada wzroku występowała w 83,3% (80 oczu) - nadwzroczność w 70% (56 oczu), a krótkowzroczność w 30% (24 oczu). Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania wad refrakcji i średniej wadzie refrakcji po cykloplegii pomiędzy grupami badaną i kontrolną.

### **5.9.4 Badanie widzenia barwnego i reakcji źrenic na światło**

Żaden z badanych pacjentów, zarówno w grupie dzieci i młodzieży z pAIZT jak i w grupie kontrolnej, nie wykazywał odchyłeń w badaniu neurookulistycznym. Reakcja źrenic na światło (pośrednia i bezpośrednia) była prawidłowa u wszystkich pacjentów. Nie występowały nieprawidłowości w rozpoznawaniu barw, ani względny dośrodkowy defekt źreniczny.

### **5.9.5 Aparat ochronny oka i osadzenie galek ocznych**

Szerokość szpary powiek w obu badanych grupach była zbliżona i wynosiła u dzieci i młodzieży z pAIZT średnio  $9,6 \pm 1,37$  mm w oku prawym i  $9,6 \pm 1,5$  mm w oku lewym, a w grupie kontrolnej średnio  $9,6 \pm 1,37$  mm w oku prawym i  $9,6 \pm 1,27$  mm w oku lewym. Dane przedstawiono w **tabeli 13**. Ustawienie powieki górnej było prawidłowe u wszystkich badanych w obu grupach. Retrakcji powieki dolnej nie stwierdzono u żadnego z dzieci w grupie kontrolnej, natomiast w 5,3% (4 oczu) przypadków dzieci z pAIZT obserwowano retrakcję powieki dolnej.

**Tabela 13.** Szerokość szpary powiek u dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

Zmienna	Grupa badana n=76						Grupa kontrolna n=96						Wartość p
	N ważnych	Śr.	Mediana	Min	Max	Odch.std	N ważnych	Śr.	Mediana	Min	Max	Odch.std	
Szerokość szpary powiek OP	38	9,59	9,50	7,00	14,00	1,37	48	9,58	9,00	6,00	12,00	1,36	NS*
Szerokość szpary powiek OL	38	9,59	9,50	7,00	14,00	1,50	48	9,56	9,00	7,00	12,00	1,27	NS*

OP - oko prawe, OL - oko lewe, N ważnych - liczba przypadków (oczu) \* wynik testu U Manna-Whitneya

Wśród dzieci z pAIZT funkcja dźwigacza powieki górnej była nieco ograniczona w 3,5% (3 oczu) przypadków, natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono odchyień w działaniu tego mięśnia.

Objaw Bella był prawidłowy u wszystkich pacjentów w obu badanych grupach. Nie stwierdzono u żadnego z pacjentów niedomykalność szpary powiek i wtórnej do niej ekspozycji rogówki.

Badanie osadzenia gałek ocznych nie wykazało wytrzeszczu u żadnego z badanych dzieci zarówno w grupie pacjentów z pAIZT, jak i w grupie kontrolnej. Średnie wartości egzoftalmometrii wynosiły odpowiednio w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej: w oku prawym  $13,4 \pm 1,6$  mm i  $13,1 \pm 1,83$  mm oraz w oku lewym  $13,8 \pm 1,46$  mm i  $13,3 \pm 1,75$  mm. Dane przedstawiono w **tabeli 14**. Nie wykazano zależności pomiędzy wartościami egzoftalmometrii a czasem trwania pAIZT ( $p=0,158$  dla oka prawego i  $p=0,291$  dla oka lewego). Wśród dzieci z pAIZT nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w egzoftalmometrii między grupami dziewcząt i chłopców (dla oka prawego  $p=0,96$  i dla oka lewego  $p=0,682$ ).



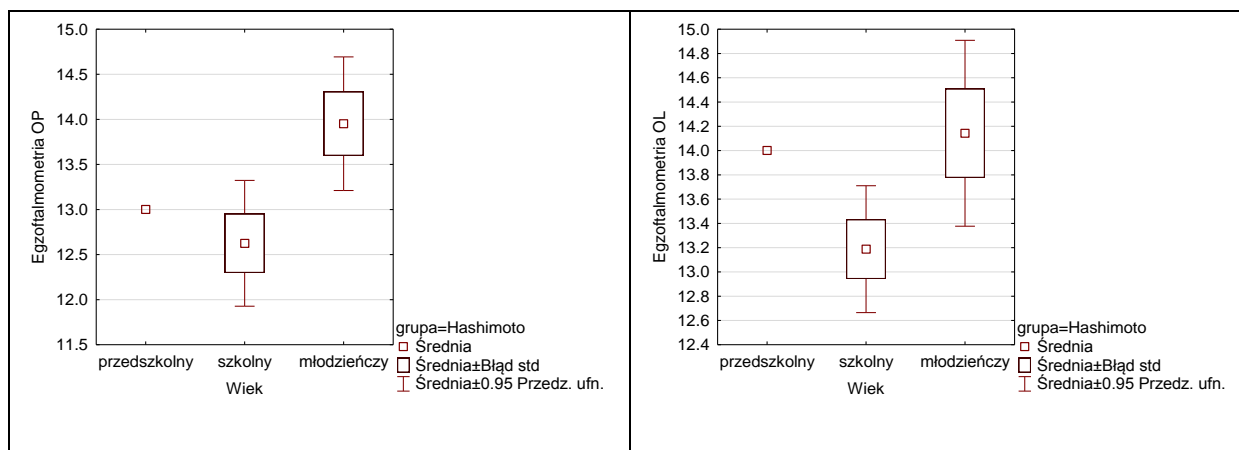
**Tabela 14.** Wartości egzoftalmometrii u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej

Zmienna	Grupa badana n=76						Grupa kontrolna n=96						Wartość p
	N waż.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std	N waż.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std	
Egzoftalmometria OP	38	13,37	14,00	10,00	18,00	1,60	48	13,08	13,50	9,00	17,00	1,83	NS*
Egzoftalmometria OL	38	13,77	14,00	10,00	17,00	1,46	48	13,33	14,00	9,00	17,00	1,75	NS*

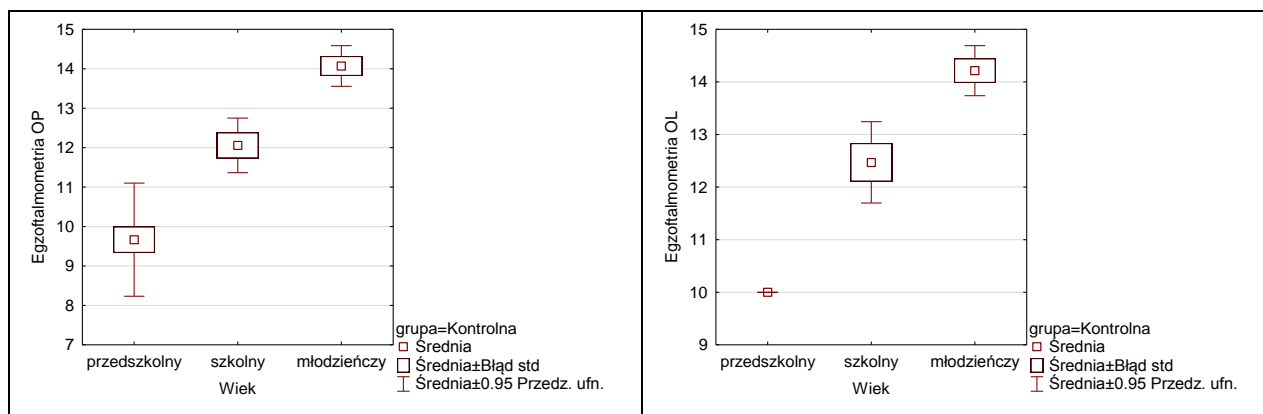
OP - oko prawe, OL - oko lewe, N ważnych - liczba przypadków (oczu) \* wynik testu U Manna-Whitneya

W grupie dzieci z pAIZT nie wykazano zależności między poziomem FT4 a wynikiem egzoftalmometrii (dla oka prawego  $p=0,247$ ,  $C(kor)=0,252$  i dla oka lewego  $p=0,677$ ,  $C(kor)=0,09$ ).

Badania wykazały, iż wartości egzoftalmometrii zmieniają się z wiekiem. W grupie dzieci z pAIZT odnotowano, iż średnie wartości egzoftalmometrii odpowiednio dla prawego i lewego oka wynosiły: w wieku 7-15 lat: 12,6 mm i 13,2 mm, w wieku 16-18 lat: 14 mm i 14,1 mm. W grupie kontrolnej średnie wartości egzoftalmometrii odpowiednio dla prawego i lewego oka wynosiły: w wieku 5-6 lat: 9,7 mm i 10,0 mm, w wieku 7-15 lat: 12,1 mm i 12,5 mm, w wieku 16-18 lat: 14,1 mm i 14,2 mm. Dane przedstawiono na **rycinach 8 i 9**.



**Rycina 8.** Wartości egzoftalmometrii (w mm) w różnych przedziałach wiekowych w grupie dzieci z pAIZT (OP - oko prawe, OL - oko lewe)



**Rycina 9.** Wartości egzofthalmometrii (w mm) w różnych przedziałach wiekowych w grupie kontrolnej (OP - oko prawe, OL - oko lewe)

### 5.9.6 Ruchomość gałek ocznych

W badaniu ruchomości gałek ocznych w 9 kierunkach spojrzenia u dzieci z pAIZT nie wykazano zaburzeń o charakterze restrykcji u żadnego z pacjentów. U 7,9% (3/38) pacjentów stwierdzono niedomogę konwergencji. W grupie kontrolnej niedomogę konwergencji prezentowało 10,4% (5/48) pacjentów.

### 5.9.7 Zmiany zapalne narządu wzroku

Wśród dzieci z pAIZT zmiany zapalne tkanek miękkich oczodołu i gałki ocznej stwierdzono u 31,6% (12/38) pacjentów i były częstsze niż w grupie kontrolnej, gdzie występowały u 8,3% (4/48) badanych. Zmiany o charakterze zapalnym obserwowane były u dzieci z pAIZT między 7 a 15 rokiem życia w 54,6% (12 oczu) przypadków i u młodzieży między 16 a 18 rokiem życia w 45,4% (10 oczu) przypadków. U dziewczynek zmiany te stwierdzane były znacząco częściej - w 90,9% (20 oczu), niż u chłopców - 9,1% (2 oczu).

Wśród pacjentów z pAIZT ze zmianami zapalnymi średni czas trwania choroby wynosił 0,5-2 lat u 58,3% (7/12) pacjentów, 3-6 lat u 33,3% (4/12) pacjentów i 7-12 lat u 8,3% (1/12) pacjentów. Nie wykazano zależności między czasem trwania pAIZT a częstością występowania zmian zapalnych w obrębie narządu wzroku ( $p=0,551$ ).

#### 5.9.7.1 Charakterystyka zmian zapalnych

Zmiany zapalne występowały w 28,9% (22 oczu) przypadków dzieci z pAIZT i były częstsze niż w grupie kontrolnej, gdzie zmiany zapalne obserwowane były w 14,6% (7 oczu) przypadków. Dane przedstawiono w **tabeli 15** Wykazano statystycznie istotną różnicę częstości występowania zmian zapalnych w obrębie narządu wzroku między grupą dzieci chorych i grupą kontrolną (dla oka prawego  $p=0,006$  i dla oka lewego  $p=0,01$ ).

**Tabela 15.** Zmiany zapalne narządu wzroku w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

	<b>Grupa badana n=76</b>	<b>%</b>	<b>Grupa kontrolna n=96</b>	<b>%</b>	<b>Wartość p</b>
Zmiany zapalne w oku prawym (ogółem)	12	31,6%	4	8,3%	0,006*
Zmiany zapalne w oku lewym (ogółem)	10	26,3%	3	6,3%	0,01*
<b>Ogół</b>	<b>22</b>		<b>7</b>		

\* wynik testu niezależności

Ocena tkanek miękkich oczodołu dzieci z pAIZT wykazała łagodne zaczerwienienie powieki górnej w 10,5 % (8) przypadków, a w 1,3% (1) przypadków średnio nasilone. Zaczerwienienie powieki dolnej w stopniu łagodnym stwierdzono w 7,9% (6) przypadków. W grupie kontrolnej tylko w 1,04% (1) przypadków obserwowano łagodne zaczerwienienie powieki dolnej. U żadnego pacjenta w obu badanych grupach nie występował obrzęk powiek.

W badaniu odcinka przedniego gałki ocznej dzieci z pAIZT stwierdzono łagodne zaczerwienienie spojówek w 10,5% (8) przypadków. Zapalenie fałdu półksiężycowatego obserwowano w 5,3% (4) przypadków, w 1,3% (1) przypadków stwierdzono punktowate ubytki nabłonka rogówki. W grupie kontrolnej z odchyłań w odcinku przednim oka stwierdzano zaczerwienienie spojówek - w 4,2% (4) przypadków było ono łagodne, w 2,1% (2) średnio nasilone. Zarówno u pacjentów z pAIZT, jak i w grupie kontrolnej nie stwierdzono obrzęku spojówki gałkowej, ani nieprawidłowości w obrębie komory przedniej oka i tęczówki. Dane przedstawiono w **tabeli 16**.

**Tabela 16.** Zmiany zapalne tkanek miękkich oczodołu i odcinka przedniego oka w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej (wykaz szczegółowy)

Typ zmiany zapalnej	Grupa badana n=76		Suma przypadków	%	Grupa kontrolna n=96		Suma przypadków	%
	OP	OL			OP	OL		
Zaczerwienienie powieki górnej łagodne	4	4	8	10,5%	-	-	-	-
Zaczerwienienie powieki górnej średnionasilone	1	-	1	1,3%	-	-	-	-
Zaczerwienienie powieki dolnej łagodne	3	3	6	7,9%	1	-	1	1,04%
Zaczerwienienie spojówek łagodne	4	4	8	10,5%	2	2	4	4,2%
Zaczerwienienie spojówek średnionasilone	-	-	-	-	1	1	2	2,1%
Zapalenie fałdu półksiężycowatego	2	2	4	5,3%	-	-	-	-
Punktowate ubytki nabłonka rogówki	1	-	1	1,3%	-	-	-	-
Zmiany zapalne	15	13	28	36,8%	4	3	7	7,3%
Brak zmiany zapalnej	23	25	48	63,2%	44	45	89	92,7%
Razem	38	38	76	100%	48	48	96	100%

OP - oko prawe, OL - oko lewe

### 5.9.8 Skala aktywności choroby-CAS

W grupie dzieci z pAIZT stwierdzone zmiany zapalne u 15,8% (6/38) pacjentów podlegały klasyfikacji w skali CAS - wszyscy pacjenci otrzymali 1 punkt w skali CAS, co świadczyło o fazie nieaktywnej oftalmopatii tarczycowej. U 10,5% (4/38) pacjentów podstawą kwalifikacji było zaczerwienienie powiek, u 5,3% (2/38) pacjentów zapalenie fałdu półksiężycowatego spojówki.

### 5.9.9 Zmiany niezapalne narządu wzroku

Odchylenia w obrębie narządu wzroku o charakterze niezapalnym w grupie dzieci z pAIZT obserwowano u 29% (11/38) pacjentów i były częstsze niż w grupie kontrolnej, gdzie stwierdzono je u 2,1% (1/48) badanych.

W grupie pacjentów, u których stwierdzono zmiany niezapalne w 81,2% (9/11) przypadków występowały u dziewcząt i w 18,2% (2/11) przypadków u chłopców. Zmiany o charakterze niezapalnym obserwowane były u dzieci z pAIZT między 7 a 15 rokiem życia w 31,3% (5

oczu) przypadków i u młodzieży między 16 a 18 rokiem życia w 68,7% (11 oczu) przypadków. Wśród pacjentów z pAIZT ze zmianami niezapalnymi średni czas trwania choroby wynosił 0,5-2 lat u 54,5% (6/11) pacjentów, 3-6 lat u 36,4% (4/11) pacjentów i 7-12 lat u 9,1% (1/11) pacjentów. Nie wykazano zależności między czasem trwania pAIZT a częstością występowania zmian niezapalnych w obrębie narządu wzroku ( $p=0,595$ ).

### 5.9.9.1 Charakterystyka zmian niezapalnych

Zmiany o charakterze niezapalnym w grupie dzieci z pAIZT występowały w 21,1% (16 oczu) przypadków i były częstsze niż w grupie kontrolnej gdzie stwierdzono je w 2,1% (2 oczu) przypadków. Wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami w występowaniu zmian niezapalnych w oczach (dla oka prawego  $p=0,004$  i dla oka lewego  $p=0,004$ ). Dane przedstawia **tabela 17**.

**Tabela 17.** Zmiany niezapalne narządu wzroku w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej.

	Grupa badana n=76	%	Grupa kontrolna n=96	%	Wartość p
Zmiany niezapalne w oku prawym (ogółem)	8	21,1%	1	2,1%	0,004*
Zmiany niezapalne w oku lewym (ogółem)	8	21,1%	1	2,1%	0,004*
<b>Ogół</b>	<b>16</b>		<b>2</b>		

\* wynik testu niezależności

Wśród dzieci z pAIZT nieprawidłowości w morfologii tarczy nerwu wzrokowego stwierdzono w 2,6% (2) przypadkach - diagnostyka ultrasonograficzna wykazała druzny nerwu wzrokowego. W 1,3% (1) przypadków zaobserwowano obniżony refleks z płamki—w wykonanym badaniu OCT nie stwierdzono nieprawidłowości. Łagodne zwężenie naczyń siatkówki występowało w 2,6% (2) przypadków, a krętość naczyń w 2,6% (2) przypadków. Na obwodzie dna oka obserwowano zmiany: mały zanik nabłonka barwnikowego siatkówki w 2,6% (2) przypadków, drobne zagęszczenia w ciele szklistym w 3,9% (3) przypadków, drobne przegrupowanie nabłonka barwnikowego siatkówki w 2,6% (2) przypadków, zwyrodnienie szroniaste w 1,3% (1) przypadków i w 2,6% (2) przypadków rozrzedzenie struktury siatkówki. W grupie kontrolnej w badaniu dna oka w 2,1% (2) przypadków obserwowano obniżony refleks z płamki. Dane przedstawia **tabela 18**.

**Tabela 18.** Zmiany niezapalne narządu wzroku w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej (wykaz szczegółowy)

Typ zmiany niezapalnej	Grupa badana n=76		Suma przypadków	%	Grupa kontrolna n=96		Suma przypadków	%
	OP	OL			OP	OL		
Druży tarczy n.II	1	1	2	2,6%	-	-	-	-
Obniżony refleks płamki	-	1	1	1,3%	1	1	2	2,1%
Zwężenie naczyń siatkówki	1	1	2	2,6%	-	-	-	-
Krętość naczyń siatkówki	1	1	2	2,6%	-	-	-	-
Mały zanik RPE na obwodzie dna oka	1	1	2	2,6%	-	-	-	-
Przegrupowanie RPE na obwodzie dna oka	1	1	2	2,6%	-	-	-	-
Rozrzedzenie struktury siatkówki	1	1	2	2,6%	-	-	-	-
Zwyrodnienie szroniaste na dnie oka	1		1	1,3%	-	-	-	-
Drobne zagęszczenia w ciele szklistym	2	1	3	3,9%	-	-	-	-
Zmiany niezapalne	9	8	17	22,4%	1	1	2	2,1%
Brak zmiany niezapalnej	29	30	59	77,6%	95	95	94	97,9%
Razem	38	38	76	100%	48	48	96	100%

OP - oko prawe, OL - oko lewe

### 5.9.10 Ciśnienie wewnątrzgałkowe

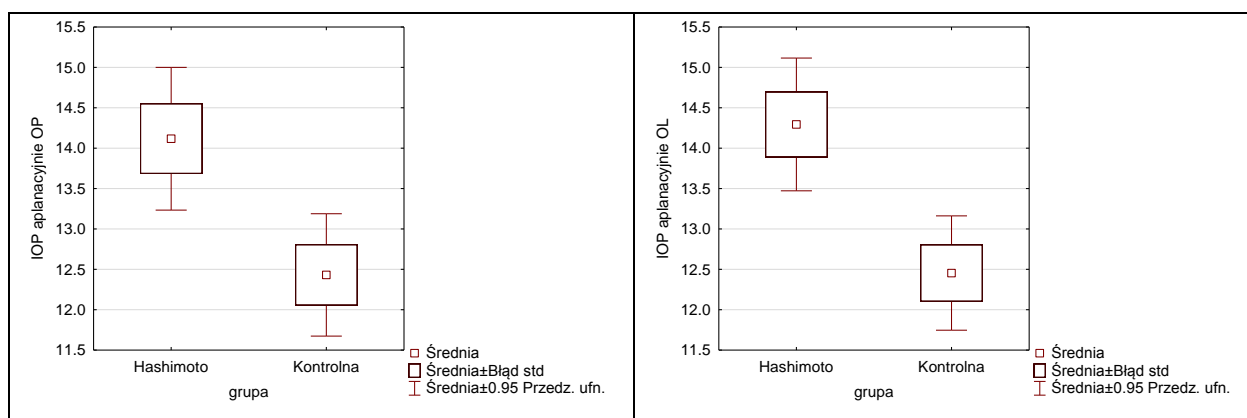
Ciśnienie wewnątrzgałkowe było prawidłowe u wszystkich badanych dzieci. Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą aplanacyjną przeprowadzono u 89,5% (68 oczu) dzieci z pAIZT i wynosiło w oku prawym średnio  $14,1 \pm 2,53$  mmHg i w oku lewym  $14,3 \pm 2,35$  mmHg. Pomiar metodą bezkontaktową (tonometrem powietrznym) w przypadku dzieci odczuwających lęk przed badaniem metodą aplanacyjną wykonano w oku prawym w 10,53% (8 oczu) przypadków - średnia  $17,4 \pm 3,57$  mmHg i w oku lewym w 9,4% (7 oczu) przypadków - średnia  $16,8 \pm 3,28$  mmHg. W grupie kontrolnej badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą aplanacyjną przeprowadzono w 91,7% (88 oczu) przypadków - średnia ciśnienia wewnątrzgałkowego w oku prawym wynosiła  $12,4 \pm 2,49$  mmHg i w oku lewym  $12,5 \pm 2,33$  mmHg.

Wykazano statystycznie istotną różnicę między grupą dzieci z pAIZT i grupą kontrolną w pomiarze ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą aplanacyjną (dla oka prawego  $p=0,007$  i dla oka lewego  $p=0,002$ ) - w grupie dzieci z pAIZT średnie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego były wyższe. Dane przedstawiono w **tabeli 19** i na **rycynie 10**.

**Tabela 19.** Ciśnienie wewnątrzgałkowe u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej

Grupa badana n=76							Grupa kontrolna n=96						Wartość p
Zmienna	N waż.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std	N waż.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std	
IOP apl. OP	34	14,12	13,00	10,00	20,00	2,53	44	12,43	12,00	8,00	17,00	2,49	0,007*
IOP apl. OL	34	14,3	14,00	10,00	20,00	2,35	44	12,45	12,00	7,00	17,00	2,33	0,002*
IOP pow. OP	38	17,4	17,00	11,00	27,00	3,57	46	16,91	16,00	12,00	23,00	3,12	NS*
IOP pow. OL	37	16,81	17,00	10,00	24,00	3,28	44	16,63	16,00	12,00	24,00	3,00	NS*

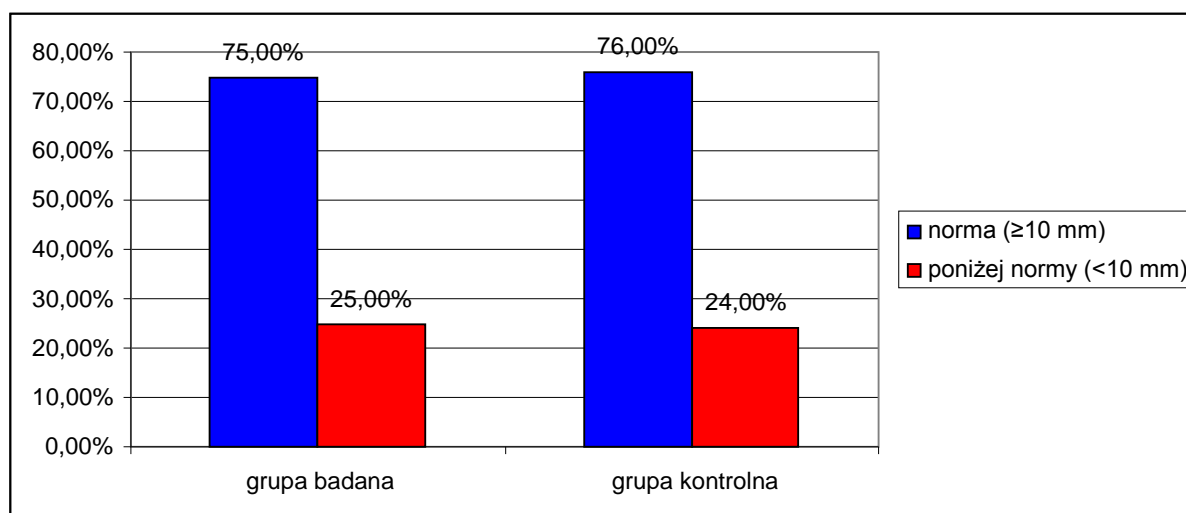
OP - oko prawe, OL - oko lewe, N ważnych - liczba przypadków (oczu) \* wynik testu U Manna Whitneya



**Rycina 10.** Ciśnienie wewnątrzgałkowe (mierzone metodą tonometrii aplanacyjnej) u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej (OP - oko prawe, OL - oko lewe)

### 5.9.11 Badanie wydzielania łez-wyniki testu Schirmera

Wynik testu Schirmera I (po podaniu kropli znieczulających) poniżej normy (<10 mm) stwierdzono w 25% (19 oczu) przypadków w grupie dzieci z pAIZT, a w grupie kontrolnej w 24% (23 oczu) przypadków. Dane przedstawia **rycina 11**.



**Rycina 11.** Wynik testu Schirmera u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej

Średni wynik testu Schirmera w grupie dzieci z pAIZT wynosił w oku prawym  $17,0 \pm 8,9$  mm i w oku lewym  $16,3 \pm 9,3$  mm i był niższy niż w grupie kontrolnej, gdzie wynosił w oku prawym  $18,3 \pm 10,6$  mm i w oku lewym  $18,6 \pm 10,5$  mm - nie były to różnice statystycznie istotne (dla oka prawego  $p=0,996$  i dla oka lewego  $p=0,327$ ). Dane przedstawia **tabela 20**.

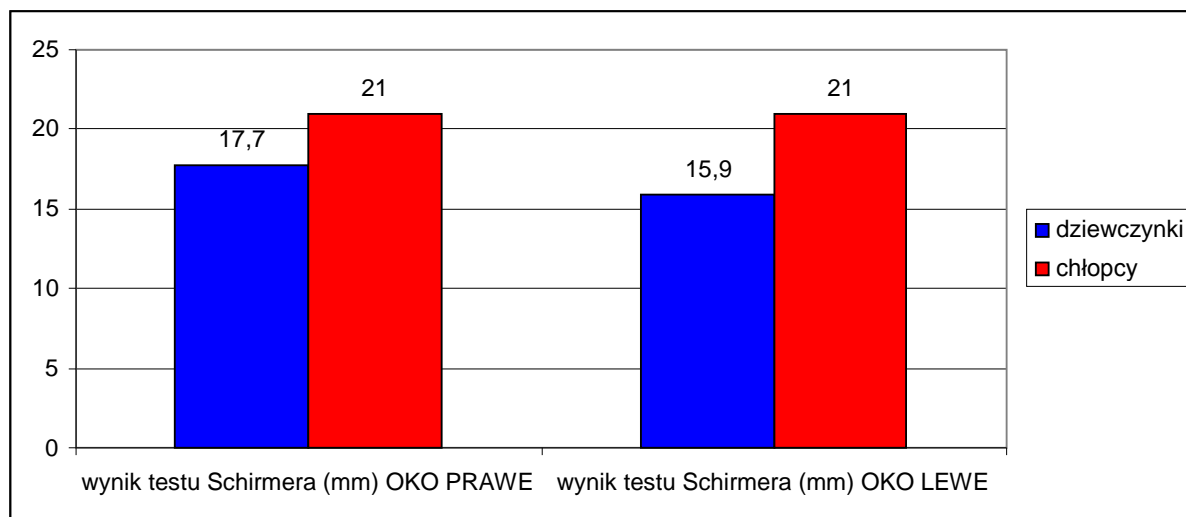
**Tabela 20.** Wyniki testu Schirmera w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

Zmienna	Grupa badana n=76						Grupa kontrolna n=96						Wartość p
	N waż.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std	N waż.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std	
Test Schirmera OP (w mm)	38	17,97	15,50	3,00	33,00	8,92	40	18,30	16,00	3,00	35,00	10,62	NS*
Test Schirmera OL (w mm)	38	16,26	14,00	3,00	30,0	9,28	40	18,60	18,00	4,00	35,00	10,47	NS*

OP - oko prawe, OL - oko lewe, N ważnych - liczba przypadków (oczu) \* wynik testu U Manna-Whitneya



W grupie dzieci z pAIZT u dziewcząt średni wynik testu Schirmera był niższy (oko prawe  $17,7 \pm 8,4$  mm i oko lewe  $15,9 \pm 8,8$  mm) niż u chłopców (oko prawe  $21,0 \pm 15,6$  mm i oko lewe  $21,0 \pm 15,6$  mm), jednak nie była to różnica istotna statystycznie (w oku prawym  $p=0,626$  i w oku lewym  $p=0,588$ ). Dane przedstawia **rycina 12**.



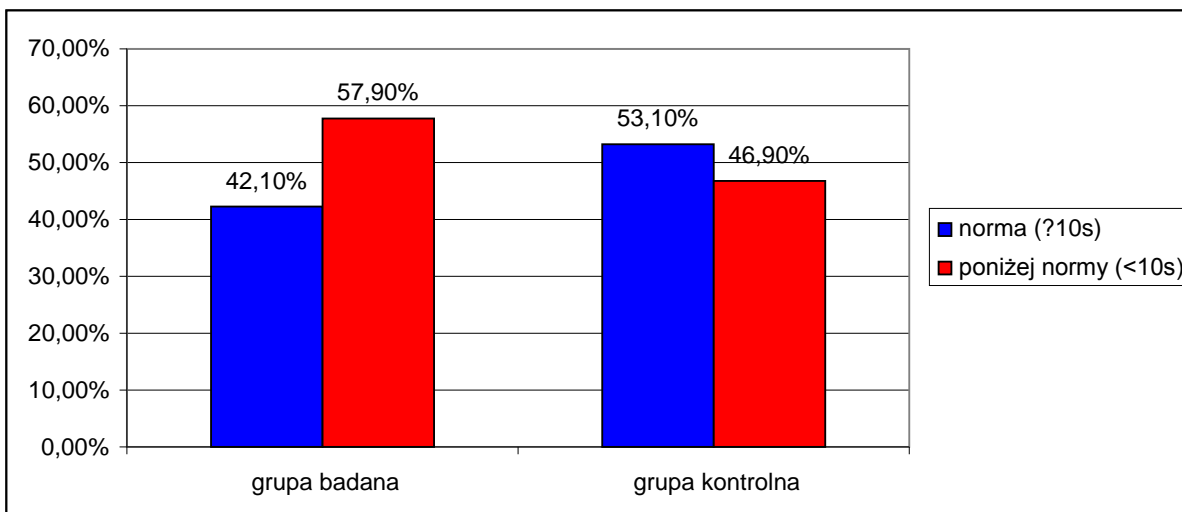
**Rycina 12.** Wartości testu Schirmera w grupie dziewcząt i chłopców z pAIZT

Nie wykazano zależności między występowaniem towarzyszących objawów ogólnych i objawów podmiotowych ze strony oczu a wynikiem testu Schirmera. Nieprawidłowy wynik testu Schirmera stwierdzono w 50% (4 oczu) przypadków zaczerwienienia spojówek w 22,2% (2 oczu) przypadków zaczerwienienia powieki górnej, w 33,3% (2 oczu) przypadków zaczerwienienia powieki dolnej i w 50% (2 oczu) przypadków zapalenia fałdu półksiężycowatego. Wykazano zależność między nieprawidłowym wynikiem testu Schirmera a obecnością zmian zapalnych narządu wzroku w oku prawym (w oku prawym  $p=0,029$  i w oku lewym  $p=0,802$ ).

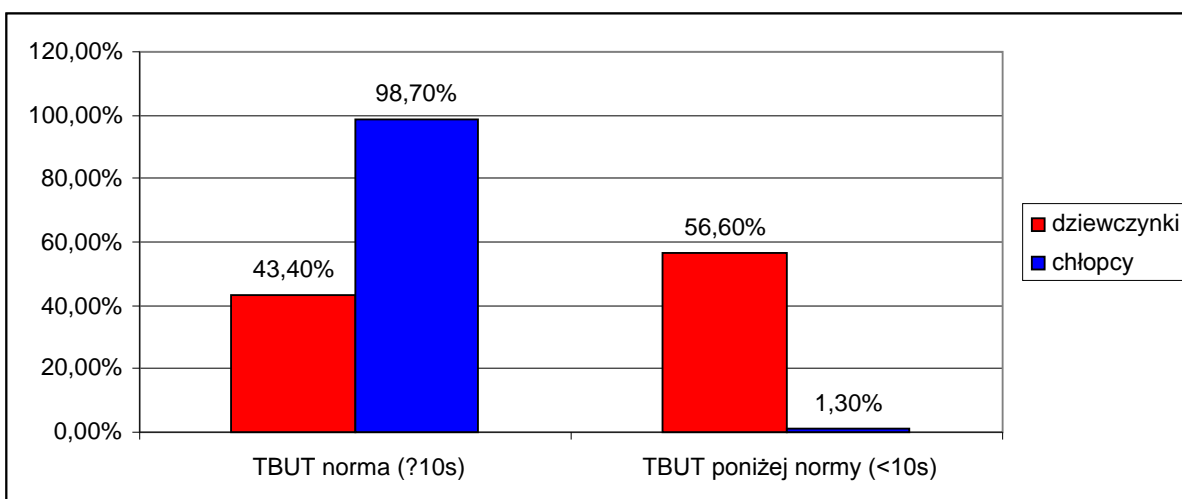
Stwierdzono zależność ( $p=0,013$ ) między nieprawidłowym wynikiem testu Schirmera i obniżonym czasem przerywania filmu łzowego w 14,5% (11 oczu) przypadków dzieci z pAIZT.

#### **5.9.12 Czas przerywania filmu łzowego**

Obniżony czas ( $<10$  s) przerywania filmu łzowego (TBUT) stwierdzono w 57,9% (44 oczu) przypadków dzieci z pAIZT, natomiast w grupie kontrolnej w 46,9% (45 oczu) przypadków. W grupie dzieci z pAIZT obniżony czas przerywania filmu łzowego w 56,6% (43 oczu) przypadków stwierdzono u dziewcząt i w 1,3% (1 oko) przypadków u chłopców. Dane przedstawiono na **rycinach 13 i 14**.



**Rycina 13.** Wynik TBUT u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej



**Rycina 14.** Wynik TBUT w zależności od płci u dzieci z pAIZT

U dzieci z pAIZT nie stwierdzono istotnych zależności między występowaniem dolegliwości ogólnych i ze strony oczu a czasem przzerwania filmu łzowego.

Obniżony czas przzerwania filmu łzowego wykazano w 44,4% (4 oczu) przypadków zaczerwienienia powieki górnej, w 100% (6 oczu) przypadków zaczerwienienia powieki dolnej, w 100% (8 oczu) przypadków zaczerwienienia spojówek, w 100% (4 oczu) przypadków, retrakcji powieki dolnej i w 75% (3 oczu) przypadków zapalenia fałdu półksiężycowatego. Nie stwierdzono jednak zależności między obniżonym czasem przzerwania filmu łzowego, a występowaniem objawów zapalnych narządu wzroku u dzieci z pAIZT (dla oka prawego,  $p=0,224$  i dla oka lewego  $p=0,109$ ).

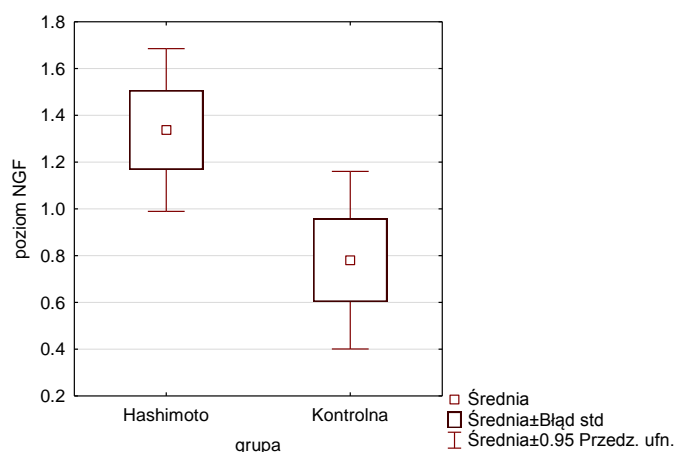
### 5.9.13 Ocena stężenia NGF w filmie łzowym

Średnie stężenie NGF w filmie łzowym dzieci z pAIZT wynosiło  $1,34 \pm 0,84$  ng/ml i było wyższe niż w grupie kontrolnej, gdzie wynosiło  $0,78 \pm 0,69$  ng/ml - różnica średniego stężenia NGF była statystycznie istotna ( $p = 0,038$ ). Dane przedstawia **tabela 21 i rycina 15**.

**Tabela 21.** Poziom NGF w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

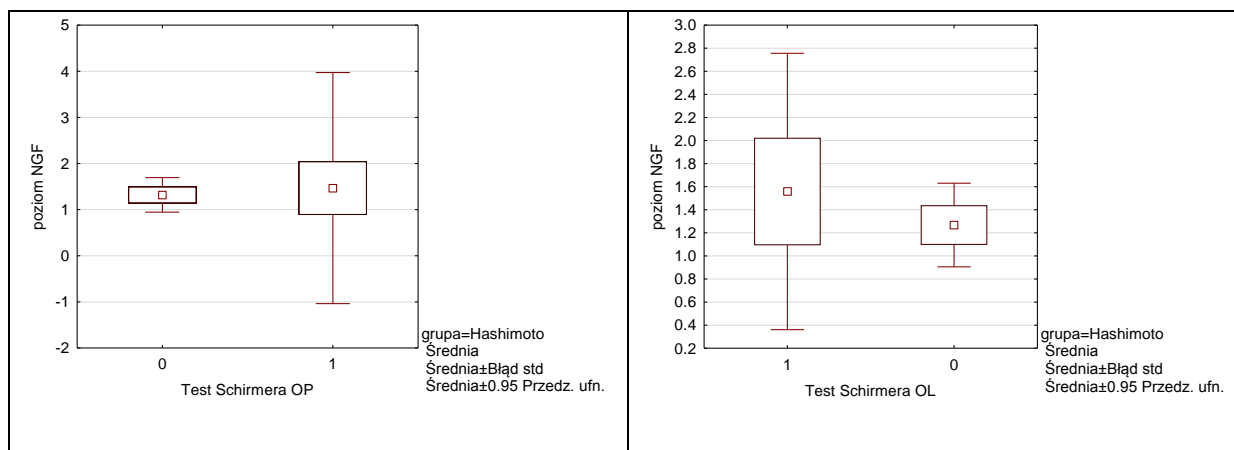
Grupa badana n=38							Grupa kontrolna n=48						Wartość p
Zmienna	N waż.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std	N waż.	Śr.	Mediana	Min.	Max.	Odch.std	
poziom NGF (ng/ml)	25	1,34	1,03	0,25	3,36	0,84	13	0,78	0,72	0,01	2,41	0,69	0,038*

N ważn. - liczba pacjentów, u których pobrano film łzowy \* wynik testu U Manna-Whitneya



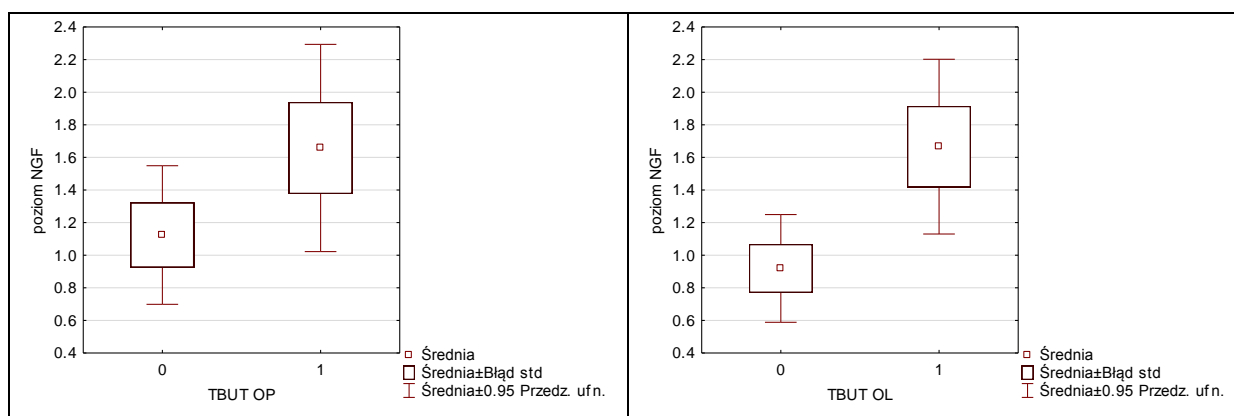
**Rycina 15.** Poziom NGF w grupie pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej

Zaobserwowano, iż u pacjentów z pAIZT, u których obniżone było wydzielanie fazy wodnej filmu łzowego (wynik testu Schirmera  $< 10$  mm) zwiększone było stężenie NGF i wynosiło średnio w oku prawym  $1,47 \pm 1,01$  ng/ml i w oku lewym  $1,56 \pm 1,14$  ng/ml. U dzieci z prawidłowym wydzielaniem łez (wynik testu Schirmera  $\geq 10$  mm) średni poziom NGF wynosił w oku prawym  $1,32 \pm 0,84$  ng/ml i w oku lewym  $1,27 \pm 0,75$  ng/ml. Nie były to jednak różnice statystycznie istotne (dla oka prawego  $p = 0,844$  i dla oka lewego  $p = 0,733$ ). Dane przedstawia **rycina 16**.



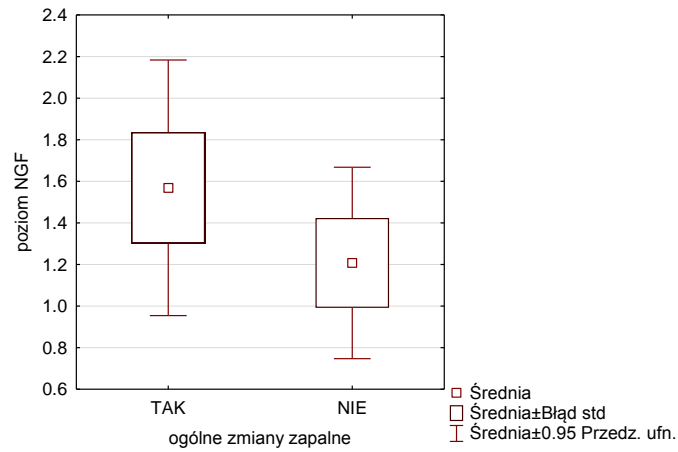
**Rycina 16.** Zależność między poziomem NGF a wynikiem testu Schirmera u pacjentów z pAIZT (0 - wynik testu Schirmera  $\geq 10$ mm 1 - wynik testu Schirmera  $< 10$ mm; OP - oko prawe, OL - oko lewe)

Badania wykazały, iż w grupie dzieci z pAIZT średnie stężenie NGF w przypadkach obniżonego czasu przerwania filmu łzowego było wyższe niż w przypadkach, gdy czas przerwania filmu łzowego był w normie i wynosiło w oku prawym  $1,65 \pm 0,89$  ng/ml ( $p=0,091$ ) i w oku lewym  $1,66 \pm 0,93$  ng/ml ( $p=0,044$ ). Dane przedstawia **rycina 17**.



**Rycina 17.** Zależność między TBUT a poziomem NGF u pacjentów z pAIZT (0 - TBUT  $\geq 10$  s 1 - TBUT  $< 10$  s; OP - oko prawe, OL - oko lewe)

U dzieci z pAIZT w przypadkach zaczerwienienia powieki górnej i dolnej, zaczerwienienia spojówek i punktowatych ubytków nabłonka rogówki średnie stężenie NGF było wyższe ( $1,57 \pm 0,78$  ng/ml) niż w przypadkach bez towarzyszących zmian zapalnych ( $1,21 \pm 0,86$  ng/ml) - nie były to jednak różnice istotne statystycznie ( $p=0,358$ ). Dane przedstawia **rycina 18**. Nie wykazano korelacji między średnim stężeniem NGF a poziomem TSH ( $p=0,083$   $C(kor)=-0,4$ ), natomiast stwierdzono zależność między średnim stężeniem NGF a poziomem FT4 ( $p=0,037$   $C(kor)=0,541$ ).



**Rycina 18.** Poziom NGF a zmiany zapalne tkanek miękkich oczodołu i gałki ocznej u pacjentów z pAIZT

#### 5.9.14 Optyczna koherentna tomografia siatkówki

Badanie OCT siatkówki wykonano u wszystkich pacjentów w obu badanych grupach. Nie wykazano nieprawidłowości w morfologii siatkówki u żadnego z badanych pacjentów.

## 6 Dyskusja

Choroby gruczołu tarczowego są najczęstszymi endokrynopatiami u dzieci i młodzieży [5]. Jedną z przyczyn zaburzeń funkcji tego gruczołu są autoimmunologiczne choroby tarczycy - choroba Gravesa-Basedowa i przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Z uwagi na autoimmunologiczny charakter tych chorób mogą im towarzyszyć dysfunkcje innych narządów i układów między innymi cukrzyca, miastenia, choroby zapalne jelit. Uogólniony proces zapalny może także objawiać się nieprawidłowościami w obrębie narządu wzroku. Oftalmopatia tarczycowa jest chorobą zapalną tkanek oczodołu, która może powodować liczne odchylenia stanowiące zagrożenie dla funkcjonowania układu wzrokowego, a także znacznie pogarszać jakość życia pacjentów. W populacji osób dorosłych jak i u dzieci najczęstszą przyczyną oftalmopatii tarczycowej jest choroba Gravesa-Basedowa. Choroba Gravesa-Basedowa jest najczęstszą przyczyną nabytej nadczynności tarczycy w grupie dzieci i młodzieży, jednak w tej grupie pacjentów dysfunkcje tarczycy prowadzące do niedoczynności tarczycy są częstsze [3]. Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy stanowi dominującą przyczynę nabytej niedoczynności tarczycy w grupie dzieci i młodzieży. Zmiany zapalne narządu wzroku mogą rozwijać się także w przebiegu pAIZT i najczęściej mają łagodny charakter, jednak zdarzają się bardziej zaawansowane odchylenia mogące zagrażać prawidłowemu funkcjonowaniu układu wzrokowego. W grupie dzieci i młodzieży niezwykle ważne jest wczesne wykrycie i leczenie nieprawidłowości w narządzie wzroku, gdyż warunkuje to prawidłowy rozwój psychofizyczny.

Mimo, iż pAIZT jest najczęstszą chorobą gruczołu tarczowego u dzieci, w dostępnym piśmiennictwie bardzo niewiele jest doniesień dotyczących oftalmopatii tarczycowej w tej grupie chorych. Wydaje się zatem zasadne prowadzenie badań mających na celu określenie stanu narządu wzroku u dzieci z pAIZT. W niniejszej pracy przedstawione są wyniki badań grupy dzieci i młodzieży z pAIZT, w szczególności częstość i rodzaj występujących zmian narządu wzroku i ich związek z chorobą podstawową. Ponadto oprócz oceny klinicznej pacjentów wykonano analizę filmu łzowego - określono stężenie czynnika NGF i zależność między jego stężeniem a występowaniem zmian zapalnych narządu wzroku.

Obserwacje prowadzone wśród dorosłych jak i u dzieci wskazują, iż choroby autoimmunologiczne tarczycy (zarówno choroba Gravesa-Basedowa jak i przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy) częściej występują u pacjentów płci żeńskiej. Badania przeprowadzone w grupie 5179 dzieci z rozpoznaniem pAIZT między 11 a 18 rokiem życia w Arizonie, Utah i Nevadzie wykazały, iż stosunek dziewcząt do chłopców wyniósł 2:1

[147]. W badaniach Özen i wsp.[148], a także Waśniewskiej i wsp.[149] pAIZT występowało częściej u dziewcząt - odsetek wynosił odpowiednio 85,2% i 73,9%. W przeprowadzonych w naszym ośrodku badaniach odsetek dziewcząt także był znacząco wyższy i wynosił 92,1%.

Jak pokazują przeprowadzone badania u większości dzieci pAIZT rozwija się w okresie dojrzewania między 10 a 12 rokiem życia [147], rzadko rozpoznaje się tę chorobę przed 4 rokiem życia [5]. W badaniach Özen i wsp. wykazano, iż średnia wieku w momencie rozpoznania choroby wynosiła 12,3 roku, w grupie dziewcząt średnia wieku była niższa i wynosiła 12,2 roku, podczas gdy w grupie chłopców wynosiła 13 lat [148]. Analiza grupy 160 dzieci przeprowadzona przez Demirbilek i wsp. wykazała iż średnia wieku rozpoznania pAIZT wynosiła 11,4 lat [150].

W przebadanej w naszym ośrodku grupie dzieci i młodzieży średni wiek rozpoznania pAIZT wynosił 11,9 lat. Najmłodsza pacjentka w chwili rozpoznania choroby miała 5 lat - pAIZT rzadko występuje u dzieci w wieku przedszkolnym, jednak Özen [148] i Demirbilek [150] mieli pod obserwacją dzieci poniżej 5 roku życia.

W momencie rozpoznania pAIZT u dzieci, pacjenci często są w stanie eutyreozy. Badania Radetti i wsp. wykazały, iż nawet 52,5% dzieci po 5 latach trwania choroby jest w stanie eutyreozy [151], jednak w 50% przypadków naturalny przebieg choroby prowadzi do upośledzenia funkcji tarczycy i nabytej hipotyreozy [152]. W badaniach Özen i wsp.[148] oraz Gopalakrishnan i wsp. [153] także wykazano, iż mimo pierwotnej eutyreozy u części pacjentów ostatecznie rozwija się jawna lub subkliniczna hipotyreoza wymagająca leczenia lewotyroksyną.

Podczas prowadzenia badań w naszym ośrodku średni czas od postawienia diagnozy choroby tarczycy wynosił 3,7 lat - u 52,6% dzieci choroba trwała od 0,5 roku do 2 lat (czas krótki), u 29% dzieci 3-6 lat (czas średni) i u 18,4% dzieci 7-12 lat (czas długi). Na podstawie aktualnych wyników badań krwi u 58% pacjentów z pAIZT stwierdzono stan eutyreozy. Średni poziom TSH u tych pacjentów wynosił 1,99 IU/ml, średni poziom FT4 1,11 ng/dl i FT3 3,09 pg/ml. Niestety część rodziców i pacjentów nie była świadoma, iż badania kontrolne poziomu hormonów tarczycy we krwi powinny być wykonywane regularnie.

Badacze zwracają uwagę na fluktuacje poziomu TPOAb i TGAb w przebiegu pAIZT. Radetti i wsp. zaobserwowali wzrost poziomu TPOAb przy pogarszaniu się funkcji tarczycy [152], a Schmidt i wsp. w badaniach wykazali spadek poziomu TPOAb u pacjentów z pAIZT leczonych lewotyroksyną [154]. Lee i wsp. zaobserwowali związek między podwyższonym

poziomem TPOAb i rozwojem oftalmopatii tarczycowej u dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa [71].

W przeprowadzonych badaniach większość pacjentów miała oznaczany poziom przeciwciał TPOAb i TGAb tylko przy rozpoznaniu pAIZT. Podwyższony poziom TPOAb w chwili rozpoznania choroby był stwierdzany u 97,3% pacjentów, poziom TgAb analizowano u 32 pacjentów - wartości były powyżej normy u 78,1% chorych. Na dalszym etapie dla monitorowania funkcji tarczycy oznaczane były TSH, FT3 i FT4, tym samym nie było możliwe wykazanie ewentualnej zależności między poziomem TPOAb, TgAb a stanem narządu wzroku u badanych dzieci z pAIZT.

W piśmiennictwie zwraca się uwagę na potencjalny wpływ stresu oksydacyjnego na rozwój autoimmunologicznych chorób tarczycy, w szczególności pAIZT. Badanie grupy dzieci z pAIZT przeprowadzone przez Metwalley i wsp. wykazało podwyższony poziom malondialdehydu oraz obniżony poziom antyoksydantów we krwi, zaobserwowano także pozytywną korelację między poziomem malondialdehydu a TPOAb, TSH i objętością gruczołu tarczowego [155]. Ruggeri i wsp. także zaobserwowali zaburzenie mechanizmów antyoksydacyjnych u pacjentów z pAIZT [156]. U pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa wskazuje się na potencjalny wpływ stresu oksydacyjnego na rozwój oftalmopatii tarczycowej [68]. Podstawą leczenia pAIZT w przypadku nabytej hipotyreozy jest lewotyroksyna [5]. Z uwagi na udowodniony negatywny wpływ stresu oksydacyjnego na rozwój pAIZT w terapii stosuje się substancje o charakterze antyoksydacyjnym - naukowcy zwracają uwagę na potencjalnie korzystny wpływ selenu na przebieg autoimmunologicznych choroby tarczycy. Analiza 4 badań wykonana przez van Zuuren i wsp. wykazała, iż preparaty selenu stosowane w skojarzeniu z lewotyroksyną lub jako jedyne leczenie (w dawce 200 µg) u pacjentów z chorobą Hashimoto wpływały na obniżenie TPOAb u tych chorych [157]. W badaniach Onal i wsp. przeprowadzonych w grupie 23 dzieci z chorobą Hashimoto w stanie eutyreozy, u których stosowano suplementację preparatem selenu w dawce 50 µg przez 3 miesiące, wykazano zmniejszenie objętości gruczołu tarczowego, ale nie stwierdzono zmiany poziomu TPOAb i TgAb [158]. Marcocci i wsp. zaobserwowali korzystny wpływ stosowania preparatów selenu na przebieg łagodnej oftalmopatii tarczycowej [159]. Wyniki badań nad wpływem suplementacji preparatami selenu na przebieg pAIZT u dzieci są jednak niejednoznaczne i terapia ta nie jest rekomendowana.

W przebadanej grupie dzieci i młodzieży leczenie lewotyroksyną włączone było u 89,5% dzieci, 10,5% pacjentów w chwili badania nie zażywało leków na stałe - 2 pacjentów było w



stanie eutyreozy, u 2 nie można było określić stanu funkcjonalnego tarczycy z uwagi na brak aktualnych wyników badań krwi. Jedna pacjentka poza leczeniem lewotyroksyną stosowała suplementację preparatem selenu.

Dyskusyjny pozostaje wpływ dymu tytoniowego na przebieg pAIZT. Fukata i wsp. zaobserwowali zwiększone ryzyko rozwoju hipotyreozy wśród pacjentów z chorobą Hashimoto palących tytoń [160]. Z drugiej strony badania wykazują, iż u palaczy tytoniu z autoimmunologiczną chorobą tarczycy stwierdza się obniżony poziom TPOAb [12]. Udowodniony jest jednak negatywny wpływ czynnego palenia tytoniu na przebieg choroby Gravesa-Basedowa i rozwój oftalmopatii tarczycowej [161]. Właściwie brak jest w literaturze doniesień dotyczących wpływu biernego palenia na przebieg autoimmunologicznych chorób tarczycy. W badaniu Krassas i wsp. zaobserwowano większą częstość występowania oftalmopatii tarczycowej u dzieci poniżej 10 roku życia w krajach, gdzie odsetek osób palących jest większy - zakłada się, że dzieci te mogą być częściej narażone na palenie bierne i tym samym może to dowodzić negatywnego wpływu palenia biernego na rozwój oftalmopatii tarczycowej [57].

W badanej grupie dzieci i młodzieży z pAIZT żaden z pacjentów nie był czynnym palaczem tytoniu. Wykazano jednak, iż 42,1% dzieci było narażonych na działanie dymu tytoniowego (palenie przez kogoś z członków rodziny w gospodarstwie domowym). Zauważono, iż średnia wieku rozpoznania pAIZT u dzieci narażonych na palenie bierne wynosiła  $11,4 \pm 3,2$  lat i była niższa niż w grupie dzieci nienarażonych na działanie dymu tytoniowego, gdzie średnia wieku w której rozpoznano chorobę tarczycy wynosiła  $12,3 \pm 3,2$  lat. U 33,3% pacjentów, u których stwierdzono zmiany zapalne w obrębie narządu wzroku występowało narażenie na dym tytoniowy. Mimo że nie były to zależności statystycznie istotne, obserwacje te mogą sugerować negatywny wpływ palenia biernego na rozwój pAIZT i stan narządu wzroku.

Powszechnie znanym faktem jest rodzinne występowanie autoimmunologicznych chorób tarczycy (choroby Gravesa-Basedowa i przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy) [19]. W przypadku pAIZT zwraca się uwagę na wcześniejszy wiek rozwoju choroby w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób tarczycy zarówno u kobiet jak i u mężczyzn [4]. Badania genetycznej predyspozycji do autoimmunologicznych chorób tarczycy pokazują, iż geny HLA-DR, HLA-DQ, CTLA-4, PTPN22 i gen tyreoglobuliny w sposób szczególny mogą być związane z pAIZT [4]. Według Lafranchi u około 30% dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy stwierdza się dodatni wywiad

rodzinny w kierunku chorób tarczycy [147]. Özen i wsp. zaobserwowali, iż upośledzenie funkcji gruczołu tarczowego i/lub wole było stwierdzone u krewnych pierwszego stopnia u 33% pacjentów płci męskiej i u 28% pacjentów płci żeńskiej z chorobą Hashimoto [148]. W wieloosrodkowym badaniu przeprowadzonym przez Manji i wsp. [19] wykazano, iż u ponad 50% pacjentów z chorobą Hashimoto wywiad rodzinny w kierunku dysfunkcji gruczołu tarczowego był dodatni i znacząco częściej była to niedoczynność niż nadczynność tarczycy (42,1 vs 22,8% w przypadku chorych kobiet). Autorzy zaobserwowali także, iż występowanie choroby tarczycy u rodzica wiązało się z niższym średnim wiekiem rozpoznania choroby Hashimoto.

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono występowanie chorób tarczycy w rodzinie (rodzeństwo, rodzice, dziadkowie) u 65,8% pacjentów. Obciążenie rodzinne występowało w badanej grupie tylko u dziewcząt. Nie wykazano jednak zależności między występowaniem autoimmunologicznych chorób tarczycy w rodzinie a wcześniejszym wiekiem rozpoznania choroby tarczycy.

Rozpoznanie pAIZT stawiane jest na podstawie diagnostyki biochemicznej krwi i badania ultrasonograficznego tarczycy - pacjenci zgłaszają się do pediatry na skutek pojawienia się niepokojących dolegliwości. Jak zaobserwowali Özen i wsp. częstymi objawami choroby tarczycy u dzieci jest powiększenie się obwodu szyi, nerwowość, problemy dermatologiczne i wypadanie włosów [148]. Spektrum prezentowanych objawów przy rozpoznaniu pAIZT może być jednak dużo większe - u dzieci często stwierdza się ograniczenie tempa wzrastania i dojrzewania, opóźniony wiek kostny, zaburzenia miesiączkowania, przewlekłe zmęczenie, bradykardię, zaparcia, nietolerancję zimna, bóle stawów [162]. Wyrównanie czynności tarczycy powinno skutkować ustępowaniem tych objawów, w piśmiennictwie jednak ograniczone są doniesienia dotyczące przebiegu klinicznego i występowania dolegliwości towarzyszących przy dłuższej obserwacji pacjentów z pAIZT.

W badanej w naszym ośrodku grupie dzieci i młodzieży towarzyszące objawy ogólne zgłaszało 81,6% pacjentów. Najczęstszymi zgłaszanymi dolegliwościami były suchość skóry (47,4% chorych), senność (36,8% chorych), bóle stawów (21,1% chorych), ogólne osłabienie (13,2% chorych), zaparcia (10,5% chorych), przyrost masy ciała (7,9% chorych), inne objawy (wypadanie włosów, uczucie zimnych rąk, zaburzenia miesiączkowania, biegunki, bóle głowy) u 36,8 % chorych. Wskutek braku aktualnych wyników poziomu TSH, FT3 i FT4 stan funkcjonalny tarczycy można było określić u 60,5% pacjentów - wszyscy byli w stanie eutyreozy i 86,6 % z nich zgłaszało objawy towarzyszące.

Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy jest chorobą autoimmunologiczną związaną z obecnością przeciwciał TPOAb i TgAb, które są odpowiedzialne są za uszkodzenie gruczołu tarczowego i mogą też być odpowiedzialne za występowanie chorób towarzyszących. Jak wykazali Özen i wsp. w 36-miesięcznej obserwacji grupy dzieci i młodzieży z zapaleniem tarczycy Hashimoto mimo leczenia lewotyroksyną i osiągnięcia stanu eutyreozy poziomy TPOAb i TgAb są wysokie [148]. W przeprowadzonych badaniach w naszym ośrodku pacjenci nie mieli wykonywanych badań kontrolnych poziomu przeciwciał przeciw tarczycowym i niemożliwe było zbadanie zależności między występowaniem objawów towarzyszących a stężeniem TPOAb i TgAb.

W badanej grupie pacjentów z pAIZT 60,5% chorych zgłaszało objawy ze strony narządu wzroku: podrażnienie oczu występowało u 21,1% pacjentów, łzawienie u 7,9% pacjentów, zamazywanie widzenia u 7,9% pacjentów, ból oczu u 5,3% pacjentów, nadwrażliwość na światło u 5,3% pacjentów, a 13,2% chorych podawało inne objawy (pogorszenie widzenia, świąd oczu, uczucie piasku w oczach).

Spektrum objawów w badanej grupie dzieci i młodzieży było podobne jak w badaniach w innych ośrodkach, ale nikt z badanych nie zgłaszał bólu oczu przy ruchach ani dwojenia. W badaniach Durairaji i wsp. przeprowadzonych w grupie dzieci z zaburzeniami czynności gruczołu tarczowego (31 pacjentów w stanie hipertyreozy, 1 pacjent z pierwotną hipotyreozą, 3 w stanie eutyreozy z podwyższonym mianem TSI) pacjenci zgłaszali uczucie ciała obcego w oczach (37,1%), nadwrażliwość na światło (28,6%), ból i podrażnienie oczu (25,7%), dwojenie (17,1%), łzawienie (8,6%) i obniżoną ostrość wzroku (5,7%) [112]. Chan i wsp. badali grupę dzieci poniżej 16 roku życia z rozpoznaną chorobą Gravesa-Basedowa - 14,5% pacjentów zgłaszało dolegliwości: ból oczu, uczucie ciała obcego, nadwrażliwość na światło, łzawienie i dwojenie [86].

W literaturze brak jest doniesień dotyczących ostrości wzroku u dzieci i młodzieży z rozpoznanym przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. Autoimmunologiczne choroby tarczycy w tej grupie chorych rzadko prowadzą do zagrażających widzeniu powikłań i może to być przyczyną braku badań w tym zakresie.

W przeprowadzonych badaniach średnia najlepsza skorygowana ostrość wzroku oka prawego i oka lewego wynosiła 1,0. U 3 pacjentów, u których występowała anizometropia, stwierdzono obniżenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.

W literaturze są nieliczne doniesienia na temat wpływu autoimmunologicznych chorób tarczycy na wadę refrakcji. Chandrasekaran i wsp. przedstawiają przypadki dorosłych pacjentów z zaawansowaną oftalmopatią tarczycową - autorzy obserwowali wtórną nadwzroczność (wywołaną prawdopodobnie zwiększoną objętością tkanek oczodołu i spłaszczeniem tylnego bieguna oka) przed dekompresją oczodołów i wtórną krótkowzroczność u pacjentów po wykonanej dekompresji [163]. Autorzy sugerują, iż postępująca nadwzroczność u pacjenta z oftalmopatią tarczycową może sugerować aktywny proces zapalny w obrębie oczodołu. W innym badaniu Huismans i wsp. opisują dwie dorosłe pacjentki z oftalmopatią tarczycową w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i szybko postępującą krótkowzrocznością, sugerując iż zmiany refrakcji mogą być wywołane przez infiltrację ciała rzęskowego przez limfocyty i plazmocyty a także zmianę objętości struktur oczodołu [95]. Jankauskiene i wsp. badając grupę dzieci i młodzieży z chorobą tarczycy, zaobserwowali, iż u pacjentów z protruzją  $\geq 17\text{mm}$  częściej występowała krótkowzroczność [94].

W przeprowadzonych w naszym ośrodku badaniach częstość występowania wad refrakcji u pacjentów pAIZT wynosiła 80,3% - w 67,2% przypadków stwierdzono nadwzroczność i w 32,8% przypadków krótkowzroczność. W grupie kontrolnej nadwzroczność występowała u 70% badanych, a krótkowzroczność u 30% badanych. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania wad refrakcji i średniej wadzie refrakcji po cykloplegii pomiędzy grupami badaną i kontrolną.

Zagrażająca widzeniu oftalmopatia tarczycowa powodująca keratopatię i/lub neuropatię nerwu wzrokowego z ucisku zdarza się niezwykle rzadko u dzieci. Dotychczas opisano 2 przypadki dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa wymagające pilnej dekompresji z powodu neuropatii nerwu wzrokowego z ucisku [88]. W badaniach Durairaji i wsp. [112] oraz Holt i wsp. [89] przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności gruczołu tarczowego keratopatię ekspozycyjną rozpoznano u 3 pacjentów - 1 pacjent wymagał wykonania obustronnej bocznej tarsorafii. W literaturze brak jest doniesień na temat zagrażających widzeniu powikłań wśród pacjentów dorosłych i wśród dzieci z pAIZT.

W badaniach przeprowadzonych w naszym ośrodku u żadnego z pacjentów z chorobą pAIZT nie stwierdzono zaburzeń mogących skutkować trwałym uszkodzeniem narządu wzroku. U wszystkich pacjentów reakcje źrenic na światło bezpośrednie i pośrednie były prawidłowe, u żadnego z badanych nie zaobserwowano dośrodkowego defektu źrenicznego ani odchyień w rozpoznawaniu barw w osi czerwono-zielonej. W badaniu gałki ocznej nie obserwowano u

żadnego z dzieci wykładników stanu zapalnego ani owrzodzenia rogówki, a badanie tarczy nerwu wzrokowego nie wykazało nieprawidłowości mogących sugerować neuropatię nerwu wzrokowego.

Retrakcja powieki górnej jest najczęściej stwierdzanym objawem ze strony oczu wśród dorosłych pacjentów z pAIZT [114,115]. Jeong i wsp.[56] w badaniu grupy dzieci z chorobą Hashimoto zaobserwowali retrakcję powiek u 15% pacjentów. Wśród dzieci i młodzieży z innymi zaburzeniami czynności tarczycy (najczęściej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa) retrakcja powiek jest także najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością obserwowaną nawet u 83% chorych dzieci [112]. W przebadanej grupie dzieci i młodzieży z pAIZT ustawienie powieki górnej było prawidłowe u wszystkich dzieci. W 5,3% przypadków odnotowano retrakcję powieki dolnej, nie stwierdzono jej natomiast u żadnego z dzieci w grupie kontrolnej. Eha i wsp. [90] zaobserwowali częstsze występowanie retrakcji powieki dolnej u dzieci z oftalmopatią tarczycową w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.

Jak wykazali Bartley i wsp. [135] nawet u 60,8% dorosłych pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa stwierdza się wytrzeszcz. Badania dzieci i młodzieży prezentujących objawy oftalmopatii tarczycowej wykazują, iż wytrzeszcz może być stwierdzany u 40% do ponad 70% pacjentów [70,89,112]. Wśród pacjentów (dorosłych i dzieci) z pAIZT wytrzeszcz także jest często obserwowanym objawem oftalmopatii tarczycowej [56,114,115,116]. W populacji osób dorosłych rasy białej za normę w badaniu egzoftalmometrii przyjmuje się wartość poniżej 20 mm lub różnicę mniejszą niż 2 mm między oczami. Stwierdzenie jednoznacznie u dzieci i młodzieży czy wytrzeszcz jest obecny jest jednak utrudnione z uwagi na brak norm wartości egzoftalmometrii dla różnych grup wiekowych. Kashkouli i wsp. zaobserwowali zmiany średnich wartości egzoftalmometrii z 9,2 do 14,9 mm między 6 a 19 rokiem życia [164]. Jak wykazali Nucci i wsp. [93] średnie wartości egzoftalmometrii w 3 roku życia wynoszą 9,1mm, a w 10 roku życia 11,6 mm. Wraz z rozpoczęciem okresu dojrzewania określenie średnich wartości jest jednak bardzo utrudnione z uwagi na duży rozrzut wyników [93]. Eha i wsp. [90] oraz Chan i wsp. [86] podczas badania grupy dzieci i młodzieży z oftalmopatią tarczycową zdefiniowali wytrzeszcz przy wartości egzoftalmometrii >19mm lub przy różnicy > 1mm między oczami.

W przebadanej grupie pacjentów z pAIZT średnie wartości egzoftalmometrii wynosiły w oku prawym  $13,4 \pm 1,6$  mm i w oku lewym  $13,8 \pm 1,46$  mm - u żadnego z chorych dzieci nie stwierdzono wytrzeszczu. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach egzoftalmometrii między grupą dzieci chorych i grupą kontrolną. Wykazano różnice w wartościach

egzoftalmometrii w różnych grupach wiekowych - średnie wartości egzoftalmometrii odpowiednio dla prawego i lewego oka wynosiły w wieku 7-15 lat: 12,6 mm i 13,2 mm, w wieku 16-18 lat: 14 mm i 14,1 mm. W grupie kontrolnej średnie wartości egzoftalmometrii odpowiednio dla prawego i lewego oka wynosiły w wieku 5-6 lat: 9,7 mm i 10,0 mm, w wieku 7-15 lat: 12,1 mm i 12,5 mm, w wieku 16-18 lat: 14,1 mm i 14,2 mm.

Jednym z powikłań chorób tarczycy może być wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego i wtórny rozwój jaskry. Od lat trwają badania nad faktycznym wpływem zaburzeń czynności tarczycy na rozwój tej choroby. Cross i wsp. [165] w badaniach przeprowadzonych na próbie 12376 losowo wybranych osób wykazali, iż osoby z wywiadem dodatnim w kierunku chorób tarczycy częściej zgłaszały współwystępowanie jaskry. Smith i wsp. wykazali związek między występowaniem jaskry otwartego kąta i częstszym występowaniem niedoczynności tarczycy [166]. W badaniu Bahceci i wsp. badano grubość rogówki, ciśnienie wewnątrzgałkowe i grubość włókien nerwowych na tarczy nerwu wzrokowego (OCT RNFL) przed i po wyrównaniu niedoczynności tarczycy. Zaobserwowano, iż grubość rogówki i ciśnienie wewnątrzgałkowe uległy obniżeniu (wyniki OCT RNFL były stabilne) po włączeniu leczenia lewotyroksyną [167]. Wśród pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa między 11 a 86 rokiem życia wykazano większą częstość występowania jaskry otwartego kąta i nadciśnienia ocznego niż w grupie kontrolnej [168]. Podwyższone wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego są częściej obserwowane u pacjentów z oftalmopatią tarczycową. Zwiększenie objętości tkanek oczodołu i wytrzeszcz mogą powodować zaburzenie odpływu żylnego i wtórny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego szczególnie w fazie aktywnej choroby [169,170,171]. Przyjęto, iż wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego przy spojrzeniu w górę (spowodowany zwłóknieniem mięśnia prostego dolnego) może być diagnostycznym objawem oftalmopatii tarczycowej. Znaczenie kliniczne i wiarygodność tego objawu wydaje się jednak kontrowersyjna. W badaniu Spierer i wsp. wykazano, iż mimo że średnie wyższe wartości IOP przy spojrzeniu w górę korelowały z nasileniem wytrzeszczu u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, to nie wykazano istotnych różnic w średnich wartościach IOP przy spojrzeniu w górę między grupą pacjentów z chorobą tarczycy i grupą kontrolną [172]. Herzog i wsp. także nie zaobserwowali różnic w średnich wartościach IOP przy spojrzeniu w górę między grupą pacjentów z oftalmopatią tarczycową i grupą kontrolną sugerując, iż objaw ten nie ma istotnej wartości diagnostycznej [173]. W literaturze niewiele jest doniesień na temat wpływu choroby tarczycy na wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego u dzieci i młodzieży. W badaniu Chan. i wsp. u 7% dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa wykazano

różnicę  $>3\text{mmHg}$  IOP przy spojrzeniu w górę [86], brak jest jednak danych w piśmiennictwie na temat wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego u dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.

W badanej grupie pacjentów z pAIZT ciśnienie wewnątrzgałkowe było prawidłowe u wszystkich dzieci. Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą aplanacyjną wykonywano w pozycji na wprost. U 89,5% dzieci z pAIZT w oku prawym wynosiło średnio  $14,1\pm 2,53\text{ mmHg}$  i w oku lewym  $14,3\pm 2,35\text{ mmHg}$ . Wykazano statystycznie istotną różnicę między grupą dzieci z pAIZT i grupą kontrolną w pomiarze ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą aplanacyjną (dla oka prawego  $p=0,007$  i dla oka lewego  $p=0,002$ ) - w grupie dzieci z pAIZT średnie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego były wyższe.

Wśród dorosłych pacjentów z pAIZT i towarzyszącymi zmianami w obrębie narządu wzroku często stwierdza się miopatię. W badaniu Kan i wsp. 24% pacjentów prezentowało ograniczenie unoszenia gałki ocznej [115]. Oftalmopatię z dominującą miopatią w przebiegu pAIZT opisywali także Hiraga i wsp. [117], Yoshihara i wsp. [118] oraz Tateno i wsp. [119]. W badaniu Jeong i wsp. [56] u 10% dzieci z chorobą Hashimoto rozpoznano hipertrofię mięśni zewnątrzgałkowych. U dzieci i młodzieży z rozpoznaną oftalmopatią tarczycową (przede wszystkim w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa) zaburzenia ruchomości mięśni zewnątrzgałkowych stwierdza się w około 1,2% do 36% przypadków [86,89,90,112].

Badanie ruchomości gałek ocznych w 9 kierunkach spojrzenia u dzieci i młodzieży z pAIZT nie wykazało zaburzeń o charakterze restrykcji u żadnego z pacjentów, natomiast u 7,9% pacjentów stwierdzono niedomogę konwergencji. Z uwagi na brak wykładników miopatii restrykcyjnej nie poszerzono diagnostyki o badanie ultrasonograficzne mięśni zewnątrzgałkowych u żadnego z pacjentów.

Łagodne wykładniki stanu zapalnego tkanek miękkich i w obrębie gałki ocznej są obserwowane u dorosłych i u dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. W badaniach Tijang i wsp. wykazano obrzęk okolicy okołocodołowej, obrzęk i zaczerwienienie spojówek u 30% pacjentów z chorobą Hashimoto [114]. Kan i wsp. zaobserwowali średnio nasilony stan zapalny (CAS 1-3 punktów) u 21% badanych z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy [115]. Opisywane są jednak także bardziej zaawansowane przypadki aktywnej oftalmopatii tarczycowej (CAS  $\geq 4\text{mm}$ ) u pacjentów dorosłych z chorobą Hashimoto [115,174]. U dzieci i młodzieży w przebiegu oftalmopatii tarczycowej zmiany zapalne są mniej wyrażone i rzadsze niż u osób dorosłych. Uretsky i wsp.

[92] zaobserwowali objawy zapalne tkanek miękkich (zaczerwienienie, obrzęk powiek) u 26% dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa, natomiast Young stwierdził wykładniki stanu zapalnego okolicy okołoczołowej u 19% dzieci z dysfunkcją gruczołu tarczowego. Badanie grupy dzieci przeprowadzone przez Jeong i wsp. z chorobą Hashimoto wykazało obrzęk powiek u 30% pacjentów [56].

W badaniach w naszym ośrodku stwierdzono mniejszą częstotliwość zmian zapalnych tkanek miękkich oczodołu dzieci z pAIZT niż w badaniach innych autorów. Łagodne zaczerwienienie powieki górnej obserwowano w 10,5% przypadków, w 1,3% przypadków zaczerwienienie powieki górnej było średnio nasilone. Zaczerwienienie powieki dolnej w stopniu łagodnym stwierdzono w 7,9% przypadków. W grupie dzieci chorych zmiany zapalne tkanek miękkich były jednak częstsze niż w grupie kontrolnej, gdzie tylko w 1,04% przypadków obserwowano łagodne zaczerwienienie powieki dolnej. U żadnego pacjenta w obu badanych grupach nie występował obrzęk powiek.

W przebiegu oftalmopatii tarczycowej u dzieci i młodzieży często obserwuje się wykładniki stanu zapalnego w odcinku przednim gałki ocznej. Jak wykazał Durairaj i wsp. nawet u 49% dzieci z zaburzeniami czynności gruczołu tarczowego stwierdza się zaczerwienienie spojówek, u 22,9% obrzęk spojówki i u 17,1% górnorąbkowe zapalenie rogówki [112]. Chan i wsp. wśród objawów oftalmopatii tarczycowej u dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa obserwowali zaczerwienienie spojówek u 7,7% pacjentów [86]. W badaniach Goldstein i wsp. punktowate ubytki nabłonka rogówki stwierdzono u 11,6% dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa [87].

W badanej grupie dzieci i młodzieży z pAIZT obserwowano łagodne zaczerwienienie spojówek w 10,5% przypadków, zapalenie fałdu półksiężycowatego w 5,3% przypadków, w 1,3% przypadków stwierdzono punktowate ubytki nabłonka rogówki. W badaniu Jeong i wsp. częstość nieprawidłowości w odcinku przednim oka była podobna [56].

Wśród dzieci z pAIZT zmiany zapalne tkanek miękkich oczodołu i gałki ocznej stwierdzono u 31,6% pacjentów i były częstsze niż w grupie kontrolnej gdzie występowały u 8,3% badanych. Mimo, iż nie wykazano zależności między czasem trwania pAIZT a częstością występowania zmian zapalnych w obrębie narządu wzroku, to wśród pacjentów z pAIZT ze zmianami zapalnymi średni czas trwania choroby był krótki (0,5-2 lat) u 58,3% pacjentów. Podobnie jak w badaniach innych autorów [86, 112] zmiany zapalne stwierdzane były znacząco częściej u dziewcząt.



W literaturze są nieliczne doniesienia na temat wpływu chorób tarczycy na rozwój i morfologię siatkówki. Większość badań oparta jest na modelach zwierzęcych. Glaschke i wsp. prowadzili badania nad wpływem wrodzonej niedoczynności tarczycy na rozwój siatkówki i zaobserwowali, że mimo iż hipotyreoza powoduje obniżenie stężenia opsyny M w fotoreceptorach to nie wywołuje zaburzeń rozwoju siatkówki oka u myszy [175]. Kluczową rolę hormonów tarczycy w rozwoju siatkówki wykazali Pinazo-Durán i wsp. badając szczury, u których wywołano niedoczynność tarczycy [176]. Analiza morfometryczna wykazała zmniejszenie objętości gałki ocznej oraz wymiaru poprzecznego nerwu wzrokowego, a także ścięczenie warstw siatkówki. Zaobserwowano również opóźnienie mielinizacji nerwu wzrokowego szczurów z niedoczynnością tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną. Kocaturk i wsp. badając szczury z wyindukowaną niedoczynnością tarczycy nie wykazali zmian w grubości siatkówki, stwierdzono jednak mniejszy poziom SIRT-2 (Sirtuiny-2) w warstwie komórek zwojowych siatkówki [177]. SIRT-2 jest białkiem regulatorowym wykazującym aktywność ADP-rybozylotransferazy, a jego zmniejszony poziom w przypadku hipotyreozy sugeruje istotny wpływ hormonów tarczycy na prawidłowy rozwój cytoarchitektury siatkówki. Na zaburzenia prawidłowego rozwoju i funkcjonowania siatkówki w przebiegu chorób tarczycy może wskazywać współwystępowanie chorób tarczycy i retinitis pigmentosa [178,179]. Fanjul-Moles i wsp. zwracają natomiast szczególną uwagę na negatywny wpływ stresu oksydacyjnego na funkcjonowanie nabłonka barwnikowego siatkówki [180]. W patogenezie autoimmunologicznych chorób tarczycy i oftalmopatii tarczycowej stres oksydacyjny wydaje się być ważnym czynnikiem, zatem nie można wykluczyć jego negatywnego wpływu na morfologię i funkcjonowanie siatkówki. W literaturze zwraca się także uwagę na zależność między chorobami tarczycy a przepływaniami w naczyniach krwionośnych siatkówki. W badaniu przeprowadzonym przez Ittermann i wsp. analizowano wpływ poziomu TSH na naczynia tętnicze siatkówki [181]. Zaobserwowano, iż u pacjentów z wyższym poziomem TSH wskaźnik tętniczo-żylny był niższy i tym samym naczynia tętnicze były węższe, niż u osób, u których poziom TSH był w normie. Zwężenie naczyń tętniczych może być spowodowane uszkodzeniem na poziomie mikronaczyń wtórnym do miejscowego nadciśnienia, miażdżycy i stanu zapalnego. Zapalenie błony naczyniowej rzadko jest stwierdzane w przebiegu chorób tarczycy, jednak Boskovich i wsp. zaobserwowali, że wśród pacjentów z zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej około 5% chorych wykazywało dysfunkcję gruczołu tarczowego [182].

W przeprowadzonych w naszym ośrodku badaniach zmiany o charakterze niezapalnym w obrębie narządu wzroku w grupie dzieci z pAIZT obserwowano u 29 % pacjentów i były częstsze niż w grupie kontrolnej, gdzie stwierdzono je u 2,1% badanych. Wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami w występowaniu zmian niezapalnych w oczach (dla oka prawego  $p=0,004$  i dla oka lewego  $p=0,004$ ). Wśród dzieci z pAIZT w biegunie tylnym oka stwierdzono druzę w 2,6% przypadków, obniżony refleks z plamki w 1,3%, łagodne zwężenie naczyń siatkówki w 2,6% przypadków, a krętość naczyń w 2,6% przypadków. Na obwodzie dna oka obserwowano mały zanik nabłonka barwnikowego siatkówki w 2,6% przypadków, drobne zagęszczenia w ciele szklistym w 3,9% przypadków, drobne przegrupowanie nabłonka barwnikowego siatkówki w 2,6% przypadków, zwyrodnienie szroniaste w 1,3% przypadków i w 2,6% przypadków rozrzedzenie struktury siatkówki. Mimo, iż większość badanych dzieci było w stanie eutyreozy w czasie wykonywania badania okulistycznego, to nie można wykluczyć potencjalnego wpływu wahań hormonów tarczycy i przeciwciał przeciwciarczycowych na stwierdzone zmiany na dnie oka.

Zespół suchego oka jest częstą przyczyną dyskomfortu u pacjentów z oftalmopatią tarczycową. Jak wykazali Nowak i wsp. nawet u 85% pacjentów w fazie aktywnej oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa stwierdza się objawy suchego oka (obniżone wartości TBUT, testu Schirmera, zwiększone barwienie rogówki fluoresceiną i zielenią lizaminy) [136]. W badaniu Ismailovej i wsp. u 62,5% dorosłych pacjentów z oftalmopatią tarczycową stwierdzono zespół suchego oka i zaobserwowano, iż szczególnymi czynnikami ryzyka uszkodzenia powierzchni gałki ocznej były wytrzeszcz, niedomykalność powiek oraz retrakcja powieki dolnej [137]. Suchość powierzchni oka może jednak także występować u pacjentów z oftalmopatią tarczycową bez towarzyszącego wytrzeszczu [140]. W literaturze niewiele jest doniesień dotyczących zespołu suchego oka w przebiegu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Kan i wsp. badali grupę 110 dorosłych pacjentów z chorobą Hashimoto i wykazali, iż wartości TBUT i testu Schirmera były znacząco niższe (szczególnie u pacjentów w fazie aktywnej oftalmopatii tarczycowej) niż w grupie kontrolnej [141]. Zaobserwowano także, iż wykładniki zespołu suchego oka korelowały z wytrzeszczem i poziomem FT4. Zespół suchego oka jest rzadziej stwierdzany w grupie dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych. Wśród młodszych pacjentów objawy suchego oka często wynikają z nadmiernego parowania łez i/lub ich nieprawidłowego składu na skutek dysfunkcji gruczołów Meiboma i używania urządzeń mobilnych [144,183]. Jak wykazali Mac Cord Medina i wsp. a także Mataftsi i wsp. zaawansowany zespół suchego

oka dający objawy u dzieci i zagrażający powikłaniami w obrębie narządu wzroku najczęściej występuje w przebiegu poważnych chorób ogólnych, w których upośledzone jest wydzielanie łez m.in. w zespole Sjögrena, w chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi, w zespole Riley-Day, w dysplazji ektodermalnej [145,146]. W piśmiennictwie brak jest jednak jednoznacznych doniesień na temat częstości występowania zespołu suchego oka u dzieci i młodzieży w przebiegu autoimmunologicznych chorób tarczycy. Durairaji i wsp. zaobserwowali punktowate barwienie rogówki u 34% dzieci z dysfunkcją tarczycy, co może sugerować zespół suchego oka u tych chorych.

W przeprowadzonych badaniach wykazano u pacjentów obniżone wartości testu Schirmera I i TBUT, co może sugerować niestabilność filmu łzowego u dzieci z pAIZT. W grupie dzieci i młodzieży z pAIZT nieprawidłowy wynik testu Schirmera I stwierdzono w 25% przypadków, natomiast obniżony TBUT w 57,9% przypadków. W 14,5% przypadków wykazano zależność ( $p=0,013$ ) między nieprawidłowym wynikiem testu Schirmera i obniżonym czasem przerwania filmu łzowego. Mimo, że wykładniki suchego oka występowały stosunkowo często nie wykazano zależności między podawanymi objawami ze strony oczu a testem Schirmera I i TBUT.

Zespół suchego oka u pacjentów z oftalmopatią tarczycową może wynikać z nadmiernego parowania łez i wtórnego wzrostu osmolarności filmu łzowego [184] (spowodowanego wytrzeszczem, poszerzeniem szpary powiek czy niedomykalnością powiek), zmniejszenia wydzielania filmu łzowego, ale także jak wykazują badania u chorych z oftalmopatią tarczycową dochodzi do zmiany składu filmu łzowego. Jak zaobserwowali Matheis i wsp. w filmie łzowym u tych pacjentów stwierdza się zwiększone stężenie białek prozapalnych, a także zmniejszenie stężenia białek wykazujących działanie ochronne na powierzchnię oka [143]. Jednym z wykładników stanu zapalnego powierzchni oka jest NGF - neurotrofina odpowiedzialna za przeżycie i różnicowanie neuronów w gałce ocznej, a także w wielu innych tkankach organizmu. Zwiększone stężenie NGF stwierdza się w warunkach uszkodzenia tkanek, gdyż białko to warunkuje procesy naprawcze. W badaniu Lambiase i wsp. wykazano wzrost stężenia NGF u pacjentów z zespołem suchego oka, jego poziom korelował z zaawansowaniem uszkodzenia rogówki i zaczerwienieniem spojówek [130]. Yoon i wsp. wykazali zwiększone stężenie NGF u pacjentów z aktywną postacią oftalmopatii tarczycowej [132]. W badaniach tych zaobserwowano także zależność między poziomem NGF a wynikiem skali CAS i wytrzeszczem oraz stwierdzono zmniejszenie poziomu NGF po

włączeniu leczenia systemowego GKS. U dzieci i młodzieży z pAIZT dotychczas nie badano stężenia NGF i ewentualnych zależności między jego poziomem a stanem powierzchni oka.

W badaniach w naszym ośrodku wykazano, iż średnie stężenie NGF w filmie łzowym dzieci z pAIZT wynosiło  $1,34 \pm 0,84$  ng/ml i było wyższe niż w grupie kontrolnej, gdzie wynosiło  $0,78 \pm 0,69$  ng/ml ( $p=0,038$ ). W przypadku nieprawidłowych wartości test Schirmera I i TBUT stwierdzono średnie wyższe stężenie NGF. Przedstawione wyniki badań pokazują iż u pacjentów z pAIZT, u których stwierdza się wykładniki zespołu suchego oka podwyższony jest poziom NGF, co może wskazywać na toczący się stan zapalny i uszkodzenie powierzchni oka.

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań stanu narządu wzroku u dzieci i młodzieży w przebiegu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. W literaturze istnieje jedno doniesienie Jeong i wsp. opisujące odchylenia w badaniu okulistycznym u 20 dzieci z chorobą Hashimoto [56]. W wyniku przeprowadzonych w naszym ośrodku badaniach wykazano, iż dzieci i młodzież z pAIZT często zgłaszają dolegliwości ze strony oczu, a w badaniach stwierdza się łagodne wykładniki stanu zapalnego i zespołu suchego oka oraz zmiany na dnie oka. Ograniczeniami niniejszej rozprawy jest stosunkowo mała grupa badanych pacjentów, a także utrudniona współpraca pacjentów w przypadku pobierania filmu łzowego do analizy stężenia NGF, co skutkowało ograniczoną ilością materiału do badań. Mimo to przeprowadzone badania dowodzą, że dzieci i młodzież z pAIZT powinny być poddawane regularnym badaniom okulistycznym.

## 7 Wnioski

1. Wykazano różnicę częstości występowania zmian zapalnych w obrębie narządu wzroku między grupą dzieci chorych i grupą kontrolną. Były to przede wszystkim łagodne wykładniki stanu zapalnego tkanek miękkich i odcinka przedniego gałki ocznej.
2. Częstość występowania zmian niezapalnych na dnie oka u dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy była większa w porównaniu grupą kontrolną.
3. Wśród dzieci narażonych na palenie bierne średnia wieku rozpoznania przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy była niższa, a u 1/3 pacjentów stwierdzono zmiany zapalne narządu wzroku.
4. U badanych pacjentów stwierdzono zaburzenia wydzielania łez i niestabilność filmu łzowego, co wskazuje na występowanie zespołu suchego oka u dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. Wykazano zależność między zaburzeniami wydzielania łez a obecnością zmian zapalnych narządu wzroku.
5. Podwyższone stężenie czynnika NGF w filmie łzowym dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy może dowodzić, iż u tych pacjentów rozwija się stan zapalny powierzchni oka.
6. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na konieczność regularnych kontroli okulistycznych z oceną aparatu ochronnego, filmu łzowego, odcinka przedniego i dna oka u dzieci i młodzieży z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.

## 8 Streszczenie

Autoimmunologiczna choroba tarczycy może występować pod postacią choroby Gravesa-Basedowa lub przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (pAIZT). Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy jest najczęstszą przyczyną wtórnej niedoczynności tarczycy u dzieci i młodzieży. Jak wykazują badania u większości dzieci pAIZT rozwija się między 10 a 12 rokiem życia i częściej występuje u dziewcząt. Pierwszym objawem choroby często jest powstanie wola, a w przypadku rozwinięcia niedoczynności tarczycy u pacjentów stwierdza się suchość skóry, bradykardię, obrzęk śluzakowaty. Nieleczona niedoczynność tarczycy może skutkować opóźnieniem tempa wzrastania i dojrzewania. W przebiegu pAIZT mogą pojawić się także nieprawidłowości w obrębie narządu wzroku. Najczęściej są to łagodne zmiany zapalne, jednak w niektórych przypadkach obserwuje się powstanie wytrzeszczu i zaburzenia ruchomości gałek ocznych. Wczesne stwierdzenie odchyleń w narządzie wzroku jest szczególnie istotne u dzieci i młodzieży, gdyż warunkuje to ich prawidłowy rozwój.

Celem pracy było stwierdzenie częstości występowania i rodzaju zmian w narządzie wzroku u dzieci z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. Podjęto także próbę określenia czynników ryzyka wystąpienia zmian w obrębie narządu wzroku u pacjentów z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. Pobierano film łożowy, aby oznaczyć poziom Czynnika Wzrostu Nerwów (NGF) i określić zależność między jego poziomem a stanem narządu wzroku. Przeprowadzone badania miały także na celu określenie zaleceń dotyczących monitorowania stanu narządu wzroku u dzieci i młodzieży z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.

Do badania zakwalifikowano 38 dzieci w wieku od 7 do 18 lat (średnia wieku 15,5 lat), w tym 35 dziewcząt (7-18 lat, śr. 15,6 lat) i 3 chłopców (12-16 lat, śr. 14 lat) hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej lub będących pod opieką przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w okresie od 01.2013-04.2014 roku. Grupę kontrolną stanowiło 48 dzieci w wieku od 5 do 18 lat (średnia wieku 14,4 lat), w tym 38 dziewcząt (6-18 lat, śr. 15,2 lat) i 10 chłopców (5-16 lat, śr. 11,6).

Badania przeprowadzono w Poradni Okulistycznej Dziecięcej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Rozpoczynano od analizy dostarczonej dokumentacji medycznej oraz zebrania

wywiadu z rodzicem (opiekunem) dziecka celem uzyskania informacji na temat choroby podstawowej. Następnie zbierano wywiad dotyczący towarzyszących dolegliwości ogólnych i ze strony oczu, wykonywano pełne badanie okulistyczne, badania dodatkowe (test Schirmera, test przerwania filmu łzowego - TBUT) oraz pobierano film łzowy z worka spojówkowego.

Analiza statystyczna została wykonana za pomocą pakietu Statistica 10. PL (StatSoft). Wszystkie testy analizowano przy poziomie istotności  $p=0,05$ .

Przeprowadzone badania wykazały potencjalnie negatywny wpływ dymu tytoniowego (palenie bierne) na rozwój choroby podstawowej i stan narządu wzroku u dzieci, gdyż stwierdzono, iż średnia wieku rozpoznania przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u dzieci narażonych na palenie bierne była niższa (śr.  $11,4 \pm 3,2$  lat) niż w grupie dzieci nienarażonych na działanie dymu tytoniowego (śr.  $12,3 \pm 3,2$  lat). U 33,3% pacjentów, u których stwierdzono zmiany zapalne w obrębie narządu wzroku występowało narażenie na dym tytoniowy. Zaobserwowano, iż 60,5% chorych dzieci zgłaszało objawy ze strony narządu wzroku, mimo iż nie korelowało to z odchyleniami w badaniu przedmiotowym. W badaniach osób dorosłych z pAIZT jednym z częstszych objawów jest retrakcja powiek, w przedstawianej pracy w 5,3% przypadków odnotowano retrakcję powieki dolnej. U żadnego z badanych dzieci nie stwierdzono wytrzeszczu ani zaburzeń ruchomości gałek ocznych. U wszystkich dzieci ciśnienie wewnątrzgałkowe było prawidłowe, jednak wykazano iż średnie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego były istotnie wyższe u dzieci z pAIZT niż u dzieci w grupie kontrolnej. Wśród dzieci z pAIZT zmiany zapalne tkanek miękkich oczodołu i gałki ocznej stwierdzono u 31,6% pacjentów: najczęściej było to zaczerwienienie powiek i spojówek. Zmiany o charakterze niezapalnym rozpoznano u 29% chorych dzieci.

W niniejszej pracy także wykazano, iż u pacjentów z pAIZT może występować tendencja do zespołu suchego oka - nieprawidłowy wynik testu Schirmera I stwierdzono w 25% przypadków, natomiast obniżony czas przerwania filmu łzowego w 57,9% przypadków. Na nieprawidłowości filmu łzowego i obecność stanu zapalnego powierzchni oka może również wskazywać wyższy niż w grupie kontrolnej poziom NGF; w przypadku nieprawidłowych wartości testu Schirmera I i TBUT także stwierdzono średnie wyższe stężenie NGF w filmie łzowym dzieci z pAIZT.

W podsumowaniu należy zwrócić uwagę, iż dotychczas nie oceniano stanu narządu wzroku u większej grupy dzieci i młodzieży z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. W przedstawionej pracy wykazano, iż istnieją u tych pacjentów odchylenia w

badaniu przedmiotowym i w badaniach dodatkowych, dlatego istotne jest objęcie opieką okulistyczną wszystkich dzieci z rozpoznanym przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.



## 9 Summary

Graves disease and chronic autoimmune thyroiditis are forms of autoimmune thyroid diseases. Chronic autoimmune thyroiditis is the most common cause of acquired hypothyroidism in children and adolescents. Chronic autoimmune thyroiditis affects mostly girls between 10 and 12 years of age. Struma is often the first symptom of chronic autoimmune thyroiditis, however hypothyroidism may develop in course of the disease. In such case patients suffer from dryness of the skin, bradycardia and myxoedema. Untreated hypothyroidism causes growth and puberty disturbances in children. In course of chronic autoimmune thyroiditis eye abnormalities can be also noticed, mostly mild inflammatory symptoms, but in some cases proptosis and eye motility deficits occur. Early diagnosis of ocular disturbances is crucial for prompt intervention allowing correct development of children and adolescents.

The aim of this study was to evaluate the prevalence, type and risk factors of developing ocular abnormalities in pediatric patients with chronic autoimmune thyroiditis. Tear film was collected in order to assess the relationship between Nerve Growth Factor (NGF) concentration and eye condition. This research was performed also with a view to make recommendations regarding ophthalmological examination in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis.

Enrolled patients included 38 children aged 7-18 years old (mean age 15,5 years old), 35 girls (7-18 years old, mean age 15,6 years old) and 3 boys (12-16 years old, mean age 14 years old). Control group comprised of 48 healthy children aged 5-18 years (mean age 14,1 years), 38 girls (6-18 years, mean age 15,2 years) and 10 boys (5-16 years, mean age 11,6 years).

Ophthalmological examinations were performed at Pediatric Ophthalmology Outpatient Clinic of Lord's Transfiguration Clinical Hospital, Poznań University of Medical Sciences. Medical history analysis was based on documentation and interview with parent (child's tutor), patients were also asked about current general and ocular symptoms. Subsequently ophthalmological examination, Schirmer test, tear break up time test were performed and tear film was collected from lower conjunctival fornix.

Statistical analysis was carried out with Statistica 10.PL (StatSoft).

Mean age of chronic autoimmune thyroiditis diagnosis in children exposed to tobacco smoke was lower (mean  $11,4 \pm 3,2$ ) than in children which were not at risk of passive smoking (mean  $12,3 \pm 3,2$ ), suggesting potentially negative influence of passive smoking on chronic

autoimmune thyroiditis development and ocular condition in children. One third of patients in which inflammatory eye symptoms were diagnosed were exposed to tobacco smoke. It was found that 60,5% children with chronic autoimmune thyroiditis had different ocular signs, but no correlation between these complaints and eye condition was found. Lower eyelid retraction was diagnosed only in 5,3% of cases, while this is a common finding in adults with chronic autoimmune thyroiditis. None of the patients demonstrated proptosis or eye muscles restriction. Intraocular pressure was within normal range in all children, but mean intraocular pressure values were higher in children with chronic autoimmune thyroiditis than in control group. Inflammatory symptoms (mostly redness of the eyelid and conjunctiva) were present in 31,6% children with chronic autoimmune thyroiditis, non-inflammatory changes were diagnosed in 29% children.

Study results have shown that dry eye syndrome may develop in pediatric patients with chronic autoimmune thyroiditis. Results of Schirmer test and tear break-up time test (TBUT) were abnormal in 25% and 57,9% cases respectively. Analysis revealed higher concentration of NGF in tear film of patients with chronic autoimmune thyroiditis. This may be associated with tear film abnormalities and inflammation of the eye surface in these patients.

This study has assessed ocular condition in the largest group of in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis, so far. It has revealed that children with chronic autoimmune thyroiditis may present ocular abnormalities . Hence a regular ophthalmic control is extremely important in these patients.

## 10 Piśmiennictwo

1. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: A systematic review of the literature. *Clin Endocrinol.* 2009;69:687-696.
2. Adhi N. Sharma, David L. Levy. *Thyroid and Adrenal Disorders. Rosen's Emergency Medicine.* 2014;128:1676-1692.
3. Scott A. Rivkees. *Thyroid disorders in children and adolescents. Pediatric endocrinology (4th edition) Mark A. Sperling.* 2014;444-470.
4. Amino N., Lazarus J., De Groot LJ. *Chronic (Hashimoto's) Thyroiditis. Endocrinology: Adult and Pediatric (7th Edition).* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2016;1515–1527.
5. Niedziela M. *Choroby tarczycy u dzieci. Różnice w obrazie klinicznym i leczeniu u dzieci i dorosłych. Wielka Interna. Warszawa: Medical Tribune Polska,* 2011;325-332
6. Hashimoto H. *Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Archiv für klinische Chirurgie.* 1912; 97:219–248.
7. Rose NR, Witebsky E. *Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol.* 1956;76(6):417-27.
8. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. *Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet.* 1956;271(6947):820-1.
9. Vanderpump MPJ. *The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 9th edn. Philadelphia: JB Lippincott-Raven. 2005;398-496.*
10. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, et al. *The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(3):394-8.
11. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. *Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. J Pediatr.* 1975;86(5):675-82.

12. Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):777-80.
13. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Compri E, Lombardi V. Environment and thyroid autoimmunity. In: Wiersinga WM, Drexhage H, Weetman AP, Butz S, editors. *The thyroid and autoimmunity.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2006; 60–73.
14. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001;22(2):240-54.
15. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid.*1998;8(10):909-13.
16. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(2):98-106.
17. Hoekman K, von Blomberg-van der Flier BM, Wagstaff J, Drexhage HA, Pinedo HM. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet.* 1991;338(8766):541-2.
18. Broccolo F, Fusetti L, Ceccherini-Nelli L. Possible role of human herpesvirus 6 as a trigger of autoimmune disease. *ScientificWorld Journal.* 2013;2013:867389.
19. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4873-80.
20. Jacobson EM, Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2007;17(10):949-61.
21. Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal.* 2006;20(3):109-12.
22. Chen RH, Chang CT, Chen WC, Tsai CH, Tsai FJ. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Hashimoto's thyroiditis patients. *J Clin Lab Anal.* 2006;20(6):260-5.

23. Tamai H, Uno H, Hirota Y, Matsubayashi S, Kuma K, et al. Immunogenetics of Hashimoto's and Graves' diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(1):62-6.
24. Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF. Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:193-200.
25. Gessl A, Wilfing A, Agis H, Steiner G, Czernin S, Boltz-Nitulescu G, Vierhapper H, Waldhäusl W. Activated naive CD4+ peripheral blood T cells in autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 1995;5(2):117-25.
26. Rosalind S. Brown. Autoimmune thyroiditis in childhood. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology.* 2013;5:45-49.
27. Wang SH, Baker JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2007;17(10):975-9.
28. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet.* 1983;2(8359):1115-9.
29. Ajjan RA, Kemp EH, Waterman EA, Watson PF, Endo T, Onaya T, Weetman AP. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):2020-7.
30. Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S, Shirayoshi Y, Yamamoto Y, et al. Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):442-8.
31. Parkes AB, McLachlan SM, Bird P, Rees Smith B. The distribution of microsomal and thyroglobulin antibody activity among the IgG subclasses. *Clin Exp Immunol.* 1984;57(1):239-43.
32. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid.* 2007;17(10):939-48.
33. Khoury EL, Hammond L, Bottazzo GF, Doniach D. Presence of the organ-specific 'microsomal' autoantigen on the surface of human thyroid cells in culture: its involvement in complement-mediated cytotoxicity. *Clin Exp Immunol.* 1981;45(2):316-28.

34. Smith BR, Sanders J, Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 2007;17(10):923-38.
35. Endo T, Kogai T, Nakazato M, Saito T, Kaneshige M, Onaya T. Autoantibody against Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;224(1):92-5.
36. Ikekubo K, Konishi J, Endo K, Nakajima K, Okuno T, et al. Anti-thyroxine and anti-triiodothyronine antibodies in three cases of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978;89(3):557-66.
37. Rapoport B. Pathophysiology of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *Annu Rev Med*. 1991;42:91-6.
38. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). *J Intern Med*. 2009;265(5):530-40.
39. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr*. 2015;41:39.
40. Yalcin B, Tamer E, Gür G, Oztas P, Polat MU, Alli N. Neurofibromatosis 1/Noonan syndrome associated with Hashimoto's thyroiditis and vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(1):80-1.
41. Bednarczyk T. i wsp. Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa. Komentarz i uzupełnienie do stanowiska EUGOGO. *Endokrynologia Polska*. 2009;4:312-330.
42. Rootman J. *Diseases of the Orbit. A multidisciplinary approach*. Hagerstown:Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
43. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. *Graves Orbitopathy-A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers*; 2010.
44. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:855-860.
45. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(4):511-7.

46. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2007;21(9):1135-45.
47. Planck T, Shahida B, Parikh H, Ström K, Åsman P, et al. Smoking induces overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2014;24(10):1524-32.
48. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(5):491-5.
49. Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(3):291–294.
50. Chng CL, Seah LL, Khoo DH. Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):249-58.
51. Niyazoglu M, Baykara O, Koc A, Aydoğdu P, Onaran I, et al. Association of PARP-1, NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ BIA and IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  with Graves Disease and Graves Ophthalmopathy. *Gene*. 2014;547(2):226-32.
52. Yin X, Latif R, Bahn R, Davies TF. Genetic profiling in Graves' disease: further evidence for lack of a distinct genetic contribution to Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2012;22(7):730-6.
53. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(4):463-5.
54. Bram I. Exophthalmic goiter in children. Comments based upon 128 cases in patients of 12 and under. *Archives of Pediatrics*. 1937;54:419-424.
55. Kırmızıbekmez H, Rahime Gül Yeşiltepe Mutlu, Dursun F, Günay M. Atypical Presentation of Hashimoto's Disease in an Adolescent: Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(4): 262–265.
56. Jeong BB, Hye MC, Jae HY, Yoon HK, Hee BA. The Clinical Characteristics of Thyroid Orbitopathy in Thyroid Dysfunction Pediatric Patients. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2013;54(8):1149-1156.

57. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:515–521.
58. Pappa A, Jackson P, Stone J, Munro P, Fells P, Pennock C, Lightman S. An ultrastructural and systemic analysis of glycosaminoglycans in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye (Lond).* 1998;12(2):237-44.
59. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1735-48.
60. Van Steensel L, Paridaens D, van Meurs M et al. Orbit-infiltrating mast cells, monocytes, and macrophages produce PDGF isoforms that orchestrate orbital fibroblast activation in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):400-8.
61. Lehmann GM, Feldon SE, Smith TJ, Phipps RP. Immune mechanisms in thyroid eye disease. *Thyroid.* 2008;18(9):959-65.
62. Kumar S, Bahn RS. Relative overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4246-50.
63. Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, Miyake I, Nonaka K, Inoue Y. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1194-9.
64. Jyonouchi SC, Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Interleukin-6 stimulates thyrotropin receptor expression in human orbital preadipocyte fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2001;11(10):929-34.
65. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):142-50.
66. Diana T, Brown RS, Bossowski A et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric graves' disease-a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1648-55.
67. Gopinath B, Musselman R, Adams CL, Tani J, Beard N, Wall JR. Study of serum antibodies against three eye muscle antigens and the connective tissue antigen collagen XIII in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy: correlation with clinical features. *Thyroid.* 2006;16(10):967-74.



68. Tsai CC, Wu SB, Cheng CY et al. Increased oxidative DNA damage, lipid peroxidation, and reactive oxygen species in cultured orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy: evidence that oxidative stress has a role in this disorder. *Eye (Lond)*. 2010;24(9):1520-5.
69. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):59-64.
70. Acuna O, Athanassaki I, Paysse E. Association between thyroid-stimulating immunoglobulin levels and ocular findings in pediatric patients with Graves disease. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007;105:146-151.
71. Lee JH, Park SH, Koh DG, Suh BK. Thyroid peroxidase antibody positivity and triiodothyronine levels are associated with pediatric Graves' ophthalmopathy. *World J Pediatr*. 2014;10(2):155-9.
72. Antoniazzi F, Zamboni G, Cerini R, Lauriola S, Dall'Agnola A, Tatò L. Graves' ophthalmopathy evolution studied by MRI during childhood and adolescence. *J Pediatr*. 2004;144(4):527-31.
73. Shibayama K, Ohyama Y, Yokota Y, Ohtsu S, Takubo N, Matsuura N. Assays for thyroid-stimulating antibodies and thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins in children with Graves' disease. *Endocr J*. 2005;52(5):505-10.
74. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993;14(6):747-93.
75. Eckstein AK, Lösch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1052-6.
76. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Lee SY, Yoon JS. Relevance of TSH-receptor antibody levels in predicting disease course in Graves' orbitopathy: comparison of the third-generation TBII assay and Mc4-TSI bioassay. *Eye (Lond)*. 2013;27(8):964-71.
77. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Choi YJ, Lee SY, Yoon JS. Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves' orbitopathy. *Yonsei Med J*. 2013;54(4):1033-9.

78. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(8):639-44.
79. Kilicarslan R, Alkan A, Ilhan MM, Yetis H, Aralasmak A, Tasan E. Graves' ophthalmopathy: the role of diffusion-weighted imaging in detecting involvement of extraocular muscles in early period of disease. *Br J Radiol*. 2015;88(1047):20140677
80. Fledelius HC, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid associated orbitopathy: cross-sectional and longitudinal aspects in a Danish series. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(2):143-50.
81. Garrity JA, Terwee CB, Feldon SE, Wiersinga WM. Assessment of disease severity; *Recent Developments in Graves' Ophthalmopathy*. 2000;39-57.
82. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;44(1):203-4.
83. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):273-85.
84. Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2006;22(5):319-24.
85. Krassas G, Gogakos A. Thyroid-Associated Ophthalmopathy in Juvenile Graves' Disease: Clinical, Endocrine and Therapeutic Aspects; *Thyroid in Childhood and Adolescence*. *Pediatr Adolesc Med*. Basel, Karger. 2007;11:192-209.
86. Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JSK. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:740-742.
87. Goldstein SM, Katowitz WR, Moshang T, Katowitz JA. Pediatric thyroid-associated orbitopathy: the Children's Hospital of Philadelphia experience and literature review; *Thyroid*. 2008;18(9):997-9.
88. Wu CY, Elner VM, Kahana A. Severe Pediatric Thyroid Eye Disease: Surgical Case Series. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2015 [dostęp: 30 października 2015]. Dostępny

w

internecie:<http://journals.lww.com/oprs/pages/articleviewer.aspx?year=9000&issue=00000&article=98912&type=abstract>

89. Holt H, Hunter D, Smith J, Dagi L. Pediatric Graves' ophthalmopathy: The pre- and postpubertal experience; *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2008;12(4):357–360 .
90. Eha J, Pitz S, Pohlenz J. Clinical features of pediatric Graves' orbitopathy; *Int Ophthalmol*. 2010;30:717–72.
91. Liu GT, Heher KL, Katowitz JA et al. Prominent proptosis in childhood thyroid eye disease. *Ophthalmology*. 1996;103(5):779-84.
92. Uretsky SH, Kennerdell JS, Gutai JP. Graves' ophthalmopathy in childhood and adolescence. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(11):1963-4.
93. Nucci P, Brancato R, Bandello F, Alfarano R, Bianchi S. Normal exophthalmometric values in children. *Am J Ophthalmol*. 1989;108:582–584.
94. Jankauskiene J, Jarusaitiene D. Assessment of visual acuity, refraction changes and proptosis in different ages of patients with thyroid diseases. *International Journal of Endocrinology*. 2012 [dostęp: 13 października 2012]. Dostępny w internecie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3502845/>
95. Huismans H. Auffällige Refraktionsänderung bei endokriner Orbitopathie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1991; 198(3): 215-216.
96. Mombaerts I, Vandelanotte S, Koornneef L. Corneal astigmatism in Graves' ophthalmopathy. *Eye*. 2006;20:440–446.
97. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A. Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid*. 1992;2(2):171-8.
98. Bartalena L, Marcocci C., Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*. 1998;338(2):73-78.

99. Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, Salvi M, Vermiglio F. Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(4): 481–487.
100. Rabska-Pietrzak B. Ocena przebiegu oftalmopatii w chorobie Graves-Basedowa u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia Pediatria.* 2003;1(2):45-53.
101. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):320-32.
102. Kahaly GJ, Roesler HP, Kutzner J, Pitz S, Müller-Forell W, et al. Radiotherapy for thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(5):S201-7.
103. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):15-20.
104. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marinò M, Menconi F, et al. A Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3561-6.
105. Krassas GE. Thyroid eye disease in children and adolescents--new therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(1):97-100.
106. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4291-9.
107. Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2014;30(2):162-7.
108. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond).* 2005;19(12):1286-9.
109. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3767-76.
110. Bartalena L. Editorial: glucocorticosteroids for Graves ophthalmopathy: how and when. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5497-5499.

111. Wiersinga WM. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1(3):513-7.
112. Durairaj VD, Bartley GB, Garrity JA. Clinical features and treatment of Graves' ophthalmopathy in pediatric patients. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2006;22(1):7-12.
113. Shirakawa H, Amemiya T, Kasagi K, Konishi J, Torizuka K. Hashimoto disease with hyperthyroid ocular signs *Metab Pediatr Ophthalmol.* 1981;5(3-4):213-8.
114. Tjiang H, Lahooti H, McCorquodale T, Parmar KR, Wall JR. Eye and eyelid abnormalities are common in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2010;20(3):287-90.
115. Kan E, Kan EK, Ecemis G, Colak R. Presence of thyroid-associated ophthalmopathy in Hashimoto's thyroiditis. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(4): 644–647.
116. Grzesiuk W, Szydlarska D, Pragacz A, Bar-Andziak E. Orbitopatia tarczycowa w przebiegu choroby Hashimoto. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008;118: 1–3.
117. Hiraga A, Mimura M, Kamitsukasa I. Isolated Inferior rectus muscle myopathy due to Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med.* 2008;47(13):1283-4.
118. Yoshihara A, Yoshimura Noh J, Nakachi A, Ohye H, Sato S, et al. Severe thyroid-associated orbitopathy in Hashimoto's thyroiditis. Report of 2 cases. *Endocr J.* 2011;58(5):343-8.
119. Tateno F, Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E. Hashimoto's ophthalmopathy. *Am J Med Sci.* 2011;342(1):83-5.
120. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(3):267-71.
121. Wall JR, Lahooti H, El Kochairi I, Lytton SD, Champion B. Thyroid-stimulating immunoglobulins as measured in a reporter bioassay are not detected in patients with Hashimoto's thyroiditis and ophthalmopathy or isolated upper eyelid retraction. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2071-6.
122. Gopinath B, Musselman R, Adams CL, Tani J, Beard N, Wall JR. Study of serum antibodies against three eye muscle antigens and the connective tissue antigen collagen

- XIII in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy: correlation with clinical features. *Thyroid*. 2006;16(10):967-74.
123. Gopinath B, Ma G, Wall JR. Eye signs and serum eye muscle and collagen XIII antibodies in patients with transient and progressive thyroiditis. *Thyroid*. 2007;17(11):1123-9.
  124. Mendell LM, Albers KM, Davis BM. Neurotrophins, nociceptors, and pain. *Microsc Res Tech*. 1999;45(4-5):252-61.
  125. Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1217-81.
  126. Olgart C, Frossard N. Human lung fibroblasts secrete nerve growth factor: effect of inflammatory cytokines and glucocorticoids *Eur Respir J*. 2001;18(1):115-21.
  127. Carmignoto G, Maffei L, Candeo P, Canella R, Comelli C. Effect of NGF on the survival of rat retinal ganglion cells following optic nerve section *J Neurosci*. 1989;9(4):1263-72.
  128. Lambiase A, Manni L, Bonini S, Rama P, Micera A, Aloe L. Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1063-9.
  129. Ghinelli E, Johansson J, Ríos JD, Chen LL, Zoukhri D, Hodges RR, Dartt DA. Presence and localization of neurotrophins and neurotrophin receptors in rat lacrimal gland *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(8):3352-7.
  130. Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(8):981-6.
  131. Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S. Nerve growth factor therapy for corneal disease *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(4):296-302.
  132. Yoon JS, Choi SH, Lee JH, Lee SJ, Lee SY. Ocular surface inflammation, and nerve growth factor level in tears in active thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(2):271-6.
  133. Molnár I, Bokk A. Decreased nerve growth factor levels in hyperthyroid Graves' ophthalmopathy highlighting the role of neuroprotective factor in autoimmune thyroid diseases. *Cytokine*. 2006;35(3-4):109-14.

134. Lemp MA, Baudoïn C, Baum J. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop 2007. *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92.
135. Bartley GB, Fatourehci V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology.* 1996;103(6):958-62.
136. Nowak M, Marek B, Kos-Kudła B, Kajdaniuk D, Siemińska L. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy. *Klin Oczna.* 2005;107(7-9):479-82.
137. Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO. Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit.* 2013;32(2):87-90.
138. Gürdal C, Saraç O, Genç I, Kırmılıoğlu H, Takmaz T, Can I. Ocular surface and dry eye in Graves' disease. *Curr Eye Res.* 2011;36(1):8-13.
139. Villani E, Viola F, Sala R, Salvi M, Mapelli C, Currò N, Vannucchi G, Beck-Peccoz P, Ratiglia R. Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4574-8.
140. Achtsidis V, Tentolouris N, Theodoropoulou S, Panagiotidis D, Vaikoussis E, Saldana M, Gouws P, Theodossiadis PG. Dry eye in Graves ophthalmopathy: correlation with corneal hypoesthesia. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(4):473-9.
141. Kan E, Kılıçkan E, Ecemiş G, Beyazyildiz E, Çolak R. Presence of Dry Eye in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *J Ophthalmol.* 2014 [dostęp: 14 grudnia 2014]. Dostępny w internecie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279782/>
142. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(12):4293-301.
143. Matheis N, Grus FH, Breitenfeld M, Knych I, Funke S, et al. Proteomics Differentiate Between Thyroid-Associated Orbitopathy and Dry Eye Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(4):2649-56.
144. Feng Y, Gao Z, Feng K, Qu H, Hong J. Meibomian gland dropout in patients with dry eye disease in China. *Curr Eye Res.* 2014;39(10):965-72.

145. Mac Cord Medina F, Silvestre de Castro R, Leite SC, Rocha EM, de Melo Rocha G. Management of dry eye related to systemic diseases in childhood and longterm follow-up. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85(7):739-44.
146. Mataftsi A, Subbu RG, Jones S, Nischal KK. The use of punctal plugs in children. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):90-2.
147. Lafranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatric Annals.* 1992;21(1):29–39
148. Özen S, Berk Ö, Şimşek DG, Darcan Ş. Clinical Course of Hashimoto's Thyroiditis and Effects of Levothyroxine Therapy on the Clinical Course of the Disease in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(4):192-197.
149. Waśniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, Aversa T, Bombaci S, De Luca F, Valenzise M. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(4):232-6.
150. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(11):1199-205.
151. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *Journal of Pediatrics.* 2006;149(6):827–832.
152. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. Study group for thyroid diseases of the Italian society for pediatric endocrinology and diabetes (SIEDP/ISPED): the natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006;149:827–832.
153. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics.* 2008;122(3):670-4.
154. Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C, Faust M, Schicha H. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune



- thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid*. 2008;18:755-760.
155. Metwalley KA, Farghaly HS, Saad K, Othman HA. Oxidative status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Med*. 2015 [dostęp 5 września 2005]. Dostępny w internecie: <http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs10238-015-0386-x>
  156. Ruggeri RM, Vicchio TM, Cristani M, Certo R, Caccamo D, et al. Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2016;26(4):504-11.
  157. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J*. 2014;3(1):25-31.
  158. Onal H, Keskindemirci G, Adal E, Ersen A, Korkmaz O. Effects of selenium supplementation in the early stage of autoimmune thyroiditis in childhood: an open-label pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7-8):639-44.
  159. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, et al. European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1920-31.
  160. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 1996;19(9):607-12.
  161. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, Ruchała M. Influence of cigarette smoking on thyroid gland--an update. *Endokrynol Pol*. 2014;65(1):54-62.
  162. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune Thyroid Diseases in Children. *Journal of Thyroid Research*. 2011 [dostęp 14 grudnia 2010]. Dostępny w internecie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3010678/>
  163. Chandrasekaran S, Petsoglou C, Billson FA, Selva D, Ghabrial R. Refractive change in thyroid eye disease (a neglected clinical sign). *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):307-9.

164. Kashkouli MB, Nojomi M, Parvaresh MM, Sanjari MS, Modarres M, Noorani MM. Normal values of Hertel exophthalmometry in children, teenagers, and adults from Tehran, Iran. *Optom Vis Sci.* 2008;85(10):1012-7.
165. Cross JM, Girkin CA, Owsley C, McGwin G Jr. The association between thyroid problems and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(11):1503-5.
166. Smith KD, Arthurs BP, Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1993;100(10):1580-4.
167. Bahçeci UA, Ozdek S, Pehlivanli Z, Yetkin I, Onol M. Changes in intraocular pressure and corneal and retinal nerve fiber layer thicknesses in hypothyroidism. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15(5):556-61.
168. Ohtsuka K, Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(5):613-7.
169. Haefliger IO, von Arx G, Pimentel AR. Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227(4):292-3.
170. Ohtsuka K. Intraocular pressure and proptosis in 95 patients with Graves ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(4):570-2.
171. Behrouzi Z, Rabei HM, Azizi F, Daftarian N, Mehrabi Y, Ardeshiri M, Mohammadpour M. Prevalence of open-angle glaucoma, glaucoma suspect, and ocular hypertension in thyroid-related immune orbitopathy. *J Glaucoma.* 2007;16(4):358-62.
172. Spierer A, Eisenstein Z. The role of increased intraocular pressure on upgaze in the assessment of Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 1991;98(10):1491-4.
173. Herzog D, Hoffmann R, Schmidtman I, Pfeiffer N, Preussner PR, Pitz S. Is gaze-dependent tonometry a useful tool in the differential diagnosis of Graves' ophthalmopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(12):1737-41.
174. Verma R, Gupta M, Mehta VK. Thyroid associated orbitopathy. *BMJ Case Rep.* 2013 [dostęp 3 czerwca 2013] Dostępny w internecie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703025/>

175. Glaschke A, Glösmann M, Peichl L. Developmental changes of cone opsin expression but not retinal morphology in the hypothyroid Pax8 knockout mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(3):1719-27.
176. Pinazo-Durán MD, Pons-Vázquez S, Gallego-Pinazo R, Galbis Estrada C, Zanón-Moreno V, et al. Thyroid hormone deficiency disrupts rat eye neurodevelopment. *Brain Res.* 2011;1392:16-26.
177. Kocaturk T, Ergin K, Cesur G, Evlicoglu GE, Cakmak H. The effect of methimazole-induced postnatal hypothyroidism on the retinal maturation and on the Sirtuin 2 level. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016;35(1):36-40.
178. Scanelli G, Dattola L, Padovani F. Increased risk of autoimmune hypothyroidism in patients affected by retinitis pigmentosa. *J Endocrinol Invest.* 1996;19(3):170-4.
179. Whitcup SM, Iwata F, Podgor MJ, Valle D, Sran PK, Kaiser-Kupfer MI. Association of thyroid disease with retinitis pigmentosa and gyrate atrophy. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(6):903-5.
180. Fanjul-Moles ML, López Riquelme GO. Relationship between Oxidative Stress, Circadian Rhythms, and AMD. *Oxid Med Cell Longev.* 2016 [dostęp 28 grudnia 2015]. Dostępny w internecie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4738726/>
181. Ittermann T, Dörr M, Völzke H, Tost F, Lehmpful I, et al. High serum thyrotropin levels are associated with retinal arteriolar narrowing in the general population. *Thyroid.* 2014;24(10):1473-8.
182. Boskovich SA, Lowder CY, Meisler DM, Gutman FA. Systemic diseases associated with intermediate uveitis. *Cleve Clin J Med.* 1993;60(6):460-5.
183. Moon JH, Lee MY, Moon NJ. Association between video display terminal use and dry eye disease in school children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014;51(2):87-92.
184. Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52(4):323-6.

## 11 Spis tabel

**Tabela 1.** Płeć badanych dzieci w grupie z pAIZT i w grupie kontrolnej

**Tabela 2.** Wiek pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej

**Tabela 3.** Czas trwania pAIZT

**Tabela 4.** Średnie wartości TSH, FT4, FT3 u pacjentów z pAIZT

**Tabela 5.** Średnie wartości TPOAb w chwili rozpoznania pAIZT

**Tabela 6.** Średnie wartości TgAb w chwili rozpoznania pAIZT

**Tabela 7.** Średnie wartości TRAb w chwili rozpoznania pAIZT

**Tabela 8.** Średni wiek rozpoznania pAIZT w zależności od narażenia na dym tytoniowy (palenie bierne)

**Tabela 9.** Średni wiek rozpoznania pAIZT w zależności od obciążenia rodzinnego chorobami tarczycy

**Tabela 10.** Objawy ogólne towarzyszące pacjentom pAIZT

**Tabela 11.** Subiektywne objawy ze strony narządu wzroku u pacjentów z pAIZT

**Tabela 12.** Ostrość wzroku u dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

**Tabela 13.** Szerokość szpary powiek u dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

**Tabela 14.** Wartości egzoftalmometrii u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej

**Tabela 15.** Zmiany zapalne narządu wzroku w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

**Tabela 16.** Zmiany zapalne tkanek miękkich oczodołu i odcinka przedniego oka w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej (wykaz szczegółowy)

**Tabela 17.** Zmiany niezapalne narządu wzroku w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej.

**Tabela 18.** Zmiany niezapalne narządu wzroku w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej (wykaz szczegółowy)

**Tabela 19.** Ciśnienie wewnątrzgałkowe u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej

**Tabela 20.** Wyniki testu Schirmera w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

**Tabela 21.** Poziom NGF w grupie dzieci z pAIZT i w grupie kontrolnej

## 12 Spis rycin

- Rycina 1.** Odsetek pacjentów, u których poziom TPOAb był w normie/powyżej normy u badanych pacjentów w chwili rozpoznania pAIZT
- Rycina 2.** Odsetek pacjentów, u których poziom TgAb był w normie/powyżej normy u badanych pacjentów w chwili rozpoznania pAIZT
- Rycina 3.** Rodzaj stosowanego leczenia u pacjentów z pAIZT
- Rycina 4.** Zależność między wiekiem rozpoznania pAIZT a narażeniem na palenie bierne
- Rycina 5.** Odsetek pacjentów z pAIZT narażonych na palenie bierne, u których stwierdzono zmiany zapalne narządu wzroku
- Rycina 6.** Odsetek pacjentów z pAIZT, którzy zgłaszali objawy towarzyszące
- Rycina 7.** Odsetek pacjentów z pAIZT, którzy zgłaszali objawy ze strony narządu wzroku
- Rycina 8.** Wartości egzoftalmometrii (w mm) w różnych przedziałach wiekowych w grupie dzieci z pAIZT
- Rycina 9.** Wartości egzoftalmometrii (w mm) w różnych przedziałach wiekowych w grupie kontrolnej
- Rycina 10.** Ciśnienie wewnątrzgałkowe (mierzone metodą tonometrii aplacyjnej) u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej
- Rycina 11.** Wynik testu Schirmera u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej
- Rycina 12.** Wartości testu Schirmera w grupie dziewcząt i chłopców z pAIZT
- Rycina 13.** Wynik TBUT u pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej
- Rycina 14.** Wynik TBUT w zależności od płci u dzieci z pAIZT
- Rycina 15.** Poziom NGF w grupie pacjentów z pAIZT i w grupie kontrolnej
- Rycina 16.** Zależność między poziomem NGF a wynikiem testu Schirmera u pacjentów z pAIZT
- Rycina 17.** Zależność między TBUT a poziomem NGF u pacjentów z pAIZT
- Rycina 18.** Poziom NGF a zmiany zapalne tkanek miękkich oczodołu i gałki ocznej u pacjentów z pAIZT

