

## EPIDEMIOLOGIA CHOROBY GRAVESA-BASEDOWA W EUROPIE

### EPIDEMIOLOGY OF GRAVES' DISEASE IN EUROPE

Marita SIKIEWICZ, Małgorzata TĄPOLSKA, Maciej OWECKI

Zakład Zdrowia Publicznego,  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

*Streszczenie:* Choroba Gravesa-Basedowa jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy. Choroba Gravesa-Basedowa jest chorobą autoimmunologiczną, o złożonej etiopatogenezie, na którą składają się czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe. Na obraz kliniczny choroby składają się tyreotoksykoza, rzadziej eutyreoza, wyjątkowo hipotyreoza, wole mięsaszowo-naczyniowe, orbitopatia tarczycowa, obrzęk przedgoleniowy oraz akropatia tarczycowa. Dane literaturowe dotyczące dokładnej epidemiologii choroby Gravesa-Basedowa są ograniczone. Celem pracy była analiza zapadalności na chorobę Gravesa-Basedowa, chorobowości orbitopatii Gravesa i jej wariantów klinicznych w Europie. Oceny epidemiologicznej dokonano na podstawie publikacji naukowych zawierających dane dotyczące nowych zachorowań na chorobę Gravesa-Basedowa w Danii w latach 1992-2011, w Szwecji w latach 2003-2005 oraz Słowenii w latach 1999-2009. Na podstawie analizy porównawczej zgromadzonych danych statystycznych przedstawiono w pracy częstość występowania choroby Gravesa-Basedowa, oftalmopatii Gravesa oraz jej wariantów klinicznych w Europie z uwzględnieniem zmiennych takich jak: płeć, przedział wiekowy, zróżnicowanie terytorialne.

*Słowa kluczowe:* choroba Gravesa-Basedowa, oftalmopatia Gravesa-Basedowa, epidemiologia, zapadalność, chorobowość

*Summary:* Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism. Graves' disease is an autoimmune disease with complex etiopathogenesis, which consists of genetic, epigenetic and environmental factors. The clinical presentation of the disease consists of thyrotoxicosis, rarely euthyrosis or extremely rare hypothyroidism, parenchymal goiter, thyroid orbitopathy, pretibial myxedema and thyroid acropathy. Literature data on the exact epidemiology of Graves' disease are limited. The aim of the study was to analyze the incidence of Graves' disease, Graves' orbitopathy and its clinical variants in Europe. Epidemiological assessment was based on scientific publications containing data on new cases of Graves' disease in Denmark in 1992-2011, in Sweden in 2003-2005 and Slovenia

W artykule wykorzystano, po adaptacji, fragmenty pracy magisterskiej M.S.

in 1999-2009. On the basis of a comparative analysis of the collected statistical data, the incidence of Graves' disease, Graves' ophthalmopathy and its clinical variants in Europe, including variables such as gender, age range and territorial diversity, are presented in the paper.

*Keywords:* Graves disease, Graves ophthalmopathy, epidemiology, incidence, prevalence

## WSTĘP

Choroba Gravesa-Basedowa jest najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy. Jest to choroba autoimmunologiczna, w której własne przeciwciała pobudzają tarczycę do produkcji hormonów. Przyczyna choroby Gravesa-Basedowa nie została do końca wyjaśniona. Wydaje się, że dominującą rolę odgrywają czynniki genetyczne i epigenetyczne, ale na rozwój choroby mają wpływ również czynniki środowiskowe, takie jak palenie tytoniu, nadmierna podaż jodu, stres emocjonalny, niektóre leki lub czynniki zakaźne [12, 18, 32, 39]. Na obraz choroby Gravesa-Basedowa składają się między innymi zaburzenia funkcji tarczycy – najczęściej tyreotoksykoza, rzadziej eutyreoza, wyjątkowo hipotyreoza, wole mięsaszowo-naczyniowe, orbitopatia tarczycowa, obrzęk przedgoleniowy oraz akropatia tarczycowa [26]. Rzadko się zdarza, aby wszystkie te objawy wystąpiły łącznie u jednego pacjenta. Najczęściej pojawia się tylko część z nich, a zwykle tyreotoksykoza, wole i objawy nieznacznie nasilonej orbitopatii. Nieleczona choroba Gravesa-Basedowa wiąże się z występowaniem licznych powikłań [26]. Dane literaturowe dotyczące dokładnej epidemiologii choroby Gravesa-Basedowa są ograniczone. Celem pracy była analiza zapadalności na chorobę Gravesa-Basedowa, chorobowości orbitopatii Gravesa i jej wariantów klinicznych w Europie.

## MATERIAŁY I METODY

Przeprowadzono wyszukiwanie w literaturze, wykorzystując bazę PubMed z kluczowymi terminami „Graves' orbitopathy”, „Graves' ophthalmopathy”, „Graves' hyperthyroidism”, „thyroid eye disease” and „prevalence”, „epidemiology”, „incidence”.

### ZAPADALNOŚĆ NA CHOROBE GRAVESA- BASEDOWA

Zapadalność na chorobę Gravesa-Basedowa w konkretnych przedziałach wiekowych została obliczona na podstawie publikacji zawierających dane dotyczące nowych zachorowań w Danii i Szwecji oraz liczebności populacji w tych przedziałach – tabela 1.

$$\text{zapadalność} = \frac{L_{nz} * 100\ 000}{L_p * y}$$

$L_{nz}$  – liczba nowych zachorowań w uwzględnianym przedziale wiekowym dla Danii/Szwecji

$L_p$  – liczba populacji w uwzględnianym przedziale wiekowym dla Danii/Szwecji

$y$  – liczba lat, w których prowadzono badania

**TABELA 1.** Charakterystyka wybranych badań w celu oszacowania zapadalności na chorobę Gravesa-Basedowa

**TABLE 1.** Characteristics of studies selected to assess the incidence of Graves' disease

Autorzy badań	Lata badań	Kraj	Badana populacja	Rodzaj badań
Abraham-Nordlingi in. [1]	2003-2005	Szwecja	3,5 miliona ogólnej populacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe</li> <li>prospektywne badanie kohortowe</li> <li>rejestr pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa oraz wszystkimi stopniami nasilenia orbitopatii Gravesa</li> </ul>
Carlé i in. [8]	1997-2000	Dania	0,5 miliona ogólnej populacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe</li> <li>prospektywne badanie kohortowe</li> <li>rejestr pacjentów z chorobami tarczycy, w tym chorobą Gravesa-Basedowa jako podgrupą</li> </ul>

## **CHOROBOWOŚĆ – ORBITOPATIA GRAWESA**

Chorobowość orbitopatii Gravesa (GO) została oszacowana na podstawie publikacji dotyczących zapadalności na GO oraz chorobę Gravesa-Basedowa (ICD-10, E05.0) [23, 35].

Wyszukiwanie w literaturze ograniczało się do badań kohortowych pacjentów populacji europejskiej, aby uchwycić jak najbardziej aktualne tendencje, biorąc pod uwagę, że celem jest Europa oraz, że epidemiologia GO wydaje się zmieniać w czasie. Badania te zakończyły rekrutację po 2005 roku [20, 22, 23, 31, 34].

W literaturze dotyczącej zapadalności na chorobę Gravesa-Basedowa uzyskano wiele publikacji. Spośród nich tylko trzy badania spełniły powyższe kryteria [1, 16, 23, 38] – tabela 2.

Chorobowość dla schorzenia Gravesa-Basedowa, z danych dotyczących zapadalności, oszacowano za pomocą ustalonych metod obliczania globalnego obciążenia chorobą [13, 15, 19] i oprogramowania DisMod II [36]. Jest to oparte na prostym modelu, który formalizuje związek pomiędzy zapadalnością (skorygowaną pod względem wieku i płci), ogólną umieralnością, śmiertelnością i chorobowością. Założono, że czas trwania GO jest długotrwały (choć niektóre przypadki GO są przejściowe, ale trudne do oszacowania) oraz że względne ryzyko

zgonu z powodu choroby Gravesa-Basedowa wynosi 1,28 (95% CI 1,21-1,36), w oparciu o dane z badania Brandta i wsp. [7]. Założono ponadto, że w populacji ogólnej, jeśli u jednostki ujawni się GO to albo chory umrze z powodu GO albo z innej przyczyny niezwiązanej z GO; oraz że wpływ zapadalności na rzadką chorobę w ogólnej populacji jest znikomym. Wynika z tego, że liczba osób w stabilnej populacji ogólnej w danym momencie będzie zależeć od współczynnika umieralności i zapadalności na GO, podczas gdy liczba pacjentów z GO będzie zależała od zapadalności na GO, śmiertelności i ogólnego współczynnika umieralności. Jeżeli zapadalność na GO, śmiertelność i ogólny współczynnik umieralności są stałe, można zdefiniować zbiór zwyczajnych równań różniczkowych, aby scharakteryzować zachodzącą zmianę pomiędzy populacją ogólną, chorymi i zmarłymi [23, 36].

**TABELA 2.** Charakterystyka wybranych badań w celu oszacowania chorobowości GO [23]  
**TABLE 2.** Characteristics of studiem selected to assess the prevelance of GO [23]

Autorzy badań	Lata badań	Kraj	Badana populacja	Rodzaj badań
Abraham-Nordling i in. [1]	2003-2005	Szwecja	3,5 miliona ogólnej populacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe</li> <li>prospektywne badanie kohortowe</li> <li>rejestr pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa oraz wszystkimi stopniami nasilenia orbitopatii Gravesa</li> </ul>
Zaletel i in. [38]	1999-2009	Słowenia	1,0 miliona ogólnej populacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>jednoośrodkowe</li> <li>prospektywne badanie kohortowe</li> <li>rejestr pacjentów z chorobami tarczycy, w tym chorobą Gravesa-Basedowa jako podgrupą</li> </ul>
Laurberg i in. [16]	1992-2011	Dania	0,5 miliona ogólnej populacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>jednoośrodkowe</li> <li>prospektywne badanie kohortowe</li> <li>rejestr pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej GO</li> </ul>

## WYNIKI I DYSKUSJA

Dostępne dane dotyczące zapadalności na orbitopatię Gravesa (GO) i chorobę Gravesa-Basedowa w Europie są ograniczone. Mogą być traktowane jednak jako wiarygodne w celu oszacowania i przedstawienia zapadalności na chorobę Gravesa-Basedowa z uwzględnieniem płci, przedziałów wiekowych oraz chorobowości GO w Europie, ponieważ pochodzą z różnych obszarów geograficznych, są obszerne i wewnętrznie spójne [23].

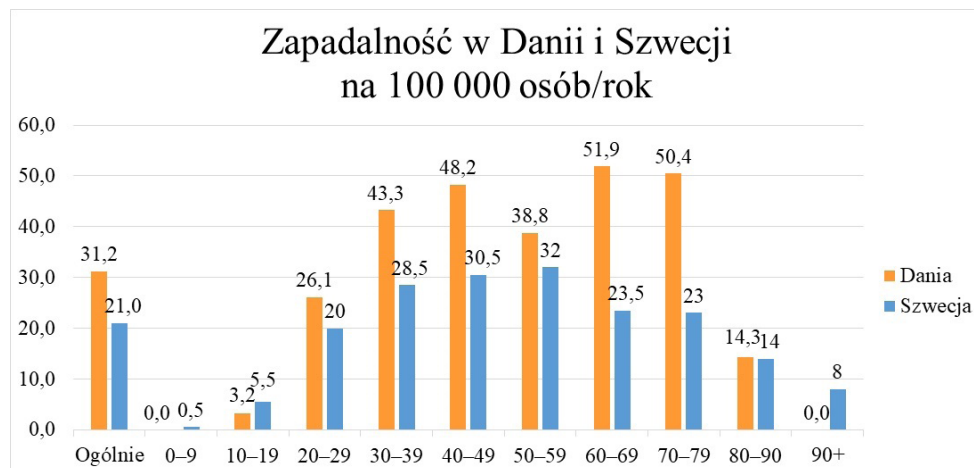
## ANALIZA ZAPADALNOŚCI NA CHOROBE GRAVESA-BASEDOWA

Dane liczbowe dotyczące zapadalności na 100 000/rok w Danii i Szwecji z uwzględnieniem przedziałów wiekowych zostały przedstawione w tabeli 3 oraz na rycinie 1. Analiza zebranych wyników wykazała, że zapadalność na chorobę Gravesa-Basedowa w Danii była około 1,5 razy większa niż w Szwecji. Najwyższą zapadalność na chorobę Gravesa-Basedowa w Danii odnotowano w przedziale wiekowym 60-69 lat oraz 70-79 lat. Z kolei w Szwecji najwyższa zapadalność wystąpiła w młodszych grupach wiekowych (50-59 lat oraz 40-49 lat). W Szwecji odsetek nowych zachorowań wzrastał aż do przedziału wiekowego 50-59 lat, gdzie osiągnął swój szczyt, a następnie zaczął maleć. Analogiczna sytuacja jest w Danii, lecz odsetek nowych zachorowań wzrastał do przedziału 60-69 lat, z wyjątkiem przedziału wiekowego 50-59 lat, który odstępuje od tej reguły (Ryc. 1).

**TABELA 3.** Dane liczbowe dotyczące zapadalności na 100 000/rok w Danii i Szwecji z uwzględnieniem przedziałów wiekowych [1, 8]

**TABLE 3.** Data for 100,000/year incidence in Denmark and Sweden, including age ranges [1, 8]

Kraj	Ogółem	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-90	90+
Dania	31,2	0,0	3,2	26,1	43,3	48,2	38,8	51,9	50,4	14,3	0,0
Szwecja	21,0	0,5	5,5	20	28,5	30,5	32	23,5	23	14	8



**RYCINA 1.** Zapadalność na chorobę Gravesa-Basedowa w Szwecji i Danii na 100 000 osób/rok  
**FIGURE 1.** The incidence of Graves' disease in Sweden and Denmark for 100,000 people/year

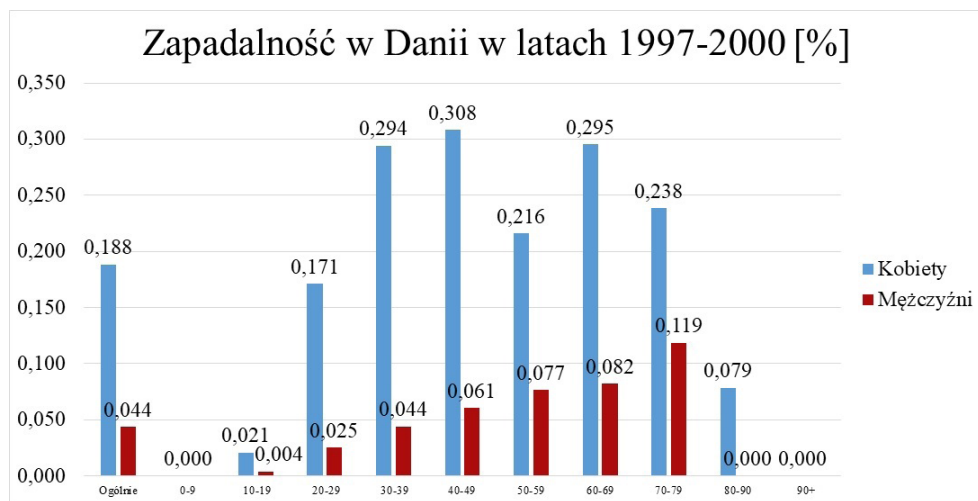
Oszacowanie zapadalności na chorobę Gravesa-Basedowa z uwzględnieniem płci, w oparciu o dane w Szwecji okazało się niemożliwe z powodu niedostatecznej ilości danych (podana została liczba nowych zachorowań 1754 wśród kobiet i 446 wśród mężczyzn, ale brakowało całkowitej liczby populacji kobiet i mężczyzn z osobna). Zapadalność na chorobę Gravesa-Basedowa z uwzględnieniem płci oraz wieku została oszacowana jedynie na podstawie danych z badań przeprowadzonych w Danii (Tab. 4).

**TABELA 4.** Dane liczbowe dotyczące zapadalności w Danii z uwzględnieniem przedziałów wiekowych oraz podziałem na płeć [8]

**TABLE 4.** Data on incidence in Denmark, including age ranges and gender [8]

	Ogólnie	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-90	90+
<b>Kobiety</b>	0,188	0,000	0,021	0,171	0,294	0,308	0,216	0,295	0,238	0,079	0,000
<b>Mężczyźni</b>	0,044	0,000	0,004	0,025	0,044	0,061	0,077	0,082	0,119	0,000	0,000

Ogólna analiza wykazała, że odsetek nowych zachorowań w Danii był około cztery razy wyższy wśród kobiet niż wśród mężczyzn. Największy odsetek został odnotowany u kobiet między 40 a 49 rokiem życia, natomiast wśród mężczyzn w grupie wiekowej 70-79 lat, czyli znacznie później niż u kobiet. Z kolei najniższy odsetek nowych zachorowań wystąpił w przedziale wiekowym 10-19 lat, zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet, ponieważ w przedziale wiekowym



**RYCINA 2.** Odsetek nowych zachorowań na chorobę Gravesa-Basedowa wśród mężczyzn i kobiet z uwzględnieniem przedziałów wiekowych w Danii

**FIGURE 2.** The percentage of new cases of Graves' disease among men and women, including the age ranges in Denmark

0-9 lat nie został odnotowany żaden nowy przypadek choroby. Podkreślić przy tym należy, że w grupie mężczyzn nie odnotowano ich również w przedziale 80-90 lat, podczas gdy wśród kobiet w tym przedziale odsetek nowych zachorowań wyniósł 0,079%. Wzrostowa tendencja zapadalności wśród kobiet utrzymywała się do przedziału wiekowego 40-49 lat, z wyjątkiem grupy 50-59 lat, w której zapadalność była niższa niż dla przedziału 60-69 lat. Wśród mężczyzn natomiast tendencja wzrostowa utrzymywała się aż do przedziału wiekowego 70-79lat, po czym następował jej gwałtowny spadek (Ryc. 2).

### ANALIZA CHOROBOWOŚCI NA ORBITOPATIĘ GRAVESA NA PODSTAWIE ZAPADALNOŚCI NA ORBITOPATIĘ GRAVESA

Dane przedstawione w jednej z głównych publikacji na temat zapadalności na orbitopatię Gravesa (GO) [16] nie uwzględniały konkretnych przedziałów wiekowych. Autorzy artykułu stwierdzili jednak, że „rozkład wiekowy różnił się wśród osób z orbitopatią Gravesa i nadczynnością tarczycy Gravesa-Basedowa, przy czym orbitopatia Gravesa stanowiła mniej niż 2% nadczynności tarczycy Gravesa-Basedowa w przedziale wiekowym 20-40 lat i 8% w przedziale 40-60 lat.”[23]. Zatem oszacowano wiek, a następnie na jego podstawie oraz zapadalności wśród płci zachorowanej z badania Lauberga i wsp. [16] wyliczono chorobowość [23] (Tab. 5).

**TABELA 5.** Szacunkowe dane dotyczące wieku i płci, wyprowadzone z Laurberg i wsp. [16]. Liczby te zostały wykorzystane do obliczenia chorobowości na GO [23]

**TABLE 5.** Estimated age and gender data, derived from Laurberg et al. [16]. These data were used to calculate the prevalence of GO [23]

Wiek (lata)	Zapadalność na GO (przypadki/10 000/rok)	
	Kobiety	Mężczyźni
0-20	0,027	0,005
20-40	0,067	0,014
40-60	0,267	0,054
> 60	0,134	0,027

Jest to jedyne badanie prospektywne, które bezpośrednio oceniało zapadalność na orbitopatię Gravesa w dużej populacji europejskiej i obejmowało nowe przypadki w latach 1992-2011, w oparciu o około 8,9 miliona osobo-lat obserwacji [16]. Zapadalność na orbitopatię Gravesa o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego wynosiła 0,161/10 000/rok, a mediana wieku wynosiła 50 lat [16]. Łagodne przypadki orbitopatii Gravesa nie zostały uwzględnione z powodu trudności ze zdiagnozowaniem tej postaci zmian ocznych w badaniach epidemiologicznych

na szeroką skalę. Odróżnienie łagodnej postaci orbitopatii Gravesa od stanu normalnego lub przejściowych problemów z oczami wynikających z tyreotoksykozy bądź z jakiegokolwiek innej przyczyny nie jest łatwe [23].

W ostatnich badaniach przekrojowych przeprowadzonych w ośrodkach o drugim i trzecim stopniu referencyjności przez wysoko wykwalifikowanych ekspertów i ze ściśle określonymi kryteriami GO, stwierdzono, że około 65% wszystkich przypadków GO ma postać łagodną i około 2% zagrażającą utratą wzroku [22, 23, 28].

Założono, że przypadki łagodnej GO, które zostały wykluczone przez badania Laurberga i in. [16], stanowiły 2/3 (65%) wszystkich przypadków GO. Zatem skorygowana zapadalność wszystkich stopni ciężkości GO w oparciu o powyższe badania [16, 22, 28] wynosi 0,483/10 000/rok (zapadalność na GO o stopniu ciężkości umiarkowanym/ciężkim 0,161 pomnożona przez 3, z uwagi na fakt, że stanowi ona 1/3 wszystkich przypadków = 0,483). Dane opublikowane przez Laurberga i wsp. [16] budzą wątpliwości, czy GO o stopniu ciężkości zagrażającym utratą wzroku została włączona do kategorii umiarkowanej/ ciężkiej. W związku z tym wykorzystano zapadalność na GO na poziomie 2%, przytaczaną przez inne publikacje [22, 28], aby obliczyć chorobowość GO o stopniu ciężkości zagrażającym utratą wzroku w oparciu o dane [16]. Korzystając z metody opisanej w rozdziale „Materiały i metody”, zapadalność na GO szacuje się na poziomie 8,97/10 000 przypadków. Następnie zapadalność na GO można podzielić ze względu na stopień ciężkości: łagodną (5,83/10,000), umiarkowaną do ciężkiej (2,96/10,000) i zagrażającą utratą wzroku (0,18/10 000). Dane dotyczące chorobowości na GO przedstawiono w tabeli 6a [23].

### **ANALIZA CHOROBY NA ORBITOPATIE GRAVESA NA PODSTAWIE ZAPADALNOŚCI NA CHOROBY GRAVESA-BASEDOWA**

Na podstawie danych dotyczących zapadalności na chorobę Gravesa-Basedowa obliczono, że zapadalność na GO w Europie wynosi 10-30/10 000 / rok [6, 11, 33]. Badania te dotyczą danych epidemiologicznych zebranych 10-20 lat temu, a dane szacunkowe mogą nie być już aktualne, ponieważ zapadalność na GO wydaje się zmniejszać [20, 21, 28], chociaż może to być częściowo spowodowane zmianami schematów postępowania w GO. W ostatnich badaniach Abrahamson-Nordlinga i wsp. [1] doniesiono o zapadalności na chorobę Gravesa-Basedowa pochodzącej od szwedzkiej populacji wynoszącej około 3,5 miliona. Zapadalność na chorobę Gravesa-Basedowa wynosiła 2,1/10 000/rok. Łagodna („nienaciekowa”) GO występowała u 15,2% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, a umiarkowana do ciężkiej /zagrażająca wzrokowi (naciekowa) w 4,9% przypadków. Zatem zapadalność wszystkich przypadków na GO wynosiła 0,42/10 000/rok (zapadalność na GO o łagodnym stopniu ciężkości 0,32/10 000/rok i umiarko-



wanym do ciężkiego / zagrażającym utratą wzroku 0,10/10 000/rok) [1]. Stosując tę samą metodologię do obliczania chorobowości jak poprzednio, chorobowość GO przedstawiono w tabeli 6a. Badania Zaletela i in. [38] przyniosły zaskakująco podobne wyniki w przypadku choroby Gravesa-Basedowa, podobnie jak Abrahama-Nordlinga i in. [1] (2,08/10 000/rok) i identyczne liczby dotyczące chorobowości GO (Tab. 6a) [23].

**TABELA 6.** Szacunkowa chorobowość GO i wariantów GO. (a) pokazuje chorobowość według ciężkości i (b) w przypadku wariantów klinicznych (wszystkie stopnie ciężkości) [23]

**TABLE 6.** Estimated prevalence of GO and GO variants. (a) shows the prevalence according to severity and (b) according to clinical variants (all degrees of severity) [23]

	<b>Chorobowość</b> (na 10 000 przypadków)	<b>Odsetek u chorych</b> <b>z wariantem</b>	<b>Źródło</b>
<i>(a)</i>			
<b>Wszystkie przypadki orbitopatii</b>	8,97	-	[1]
	15,48		[16, 38]
Łagodna	5,83	65,0%	[1]
	11,03	72,8%	[16, 38]
Umiarkowana do ciężkiej	2,96 – 4,45	33,0 – 29,4%	[1, 16, 38]
Zagrażająca utratą wzroku	0,18	2,0%	[21, 28]
<i>(b)</i>			
Eutyreoza/niedoczynność tarczycy GO	0,02 – 1,10	0,2-11,0%	[10, 14, 17, 24, 29]
GO połączona z dermopatią tarczycową	0,15	1,5%	[3]
GO połączona z akropachią tarczycową	0,03	0,3%	[3]
Asymetryczna GO	1,00-5,00	10,0-50,0%	[5, 27, 37]
Jednostronna GO	0,50-1,50	5,0-15,0%	[5, 9, 25, 37]

Dane liczbowe dotyczące ogólnej chorobowości GO uzyskane z [1] i [16] różnią się od siebie prawie dwukrotnie. Przyczyna jest niejasna, ale może odzwierciedlać rzeczywistą zmienność w różnych populacjach lub może być wynikiem różnych metodologii identyfikacji przypadków. Laurberg i in. [16] założyli, że wszyscy pacjenci z GO o stopniu ciężkości od umiarkowanego do ciężkiego byli obserwowani w jednym ośrodku o trzecim stopniu referencyjności. Zatem dane dotyczą niektórych pacjentów z GO obserwowanych w innych ośrodkach i pacjentów, którzy nie zostali skierowani. Inne badanie [1] zidentyfikowało pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa w rejestrze i mogło objąć więcej przypadków. Jedną ze słabych stron obliczeń jest to, że szacunki chorobowości GO

pochodzą od małej ( $n = 3$ ) liczby badań epidemiologicznych. Jednakże, jest to wszystko, co jest dostępne w najnowszej literaturze i istnieje małe prawdopodobieństwo, że w najbliższym czasie będą dostępne obszerniejsze dane. Spójność danych liczbowych z trzech wyżej cytowanych badań powinna być wystarczająca, aby wykazać chorobowość w oparciu o te dane [23].

## ANALIZA WYSTĘPOWANIA WARIANTÓW GO

Istnieje wiele różnych wariantów klinicznych GO, jednakże są one niedostatecznie zbadane i dlatego zasługują na uwagę. Eutyreoza/niedoczynność tarczycy GO jest wariantem obejmującym pacjentów w stanie eutyreozy lub mających jawną albo utajoną niedoczynność tarczycy, wcześniej lub w ciągu 6-12 miesięcy od początku wystąpienia GO i stanowią 0,2-11% wszystkich przypadków GO [10, 14, 17, 24, 29]. Pacjenci z GO połączoną z dermopatią posiadają charakterystyczne zmiany skórne i stanowią 1,5% wszystkich przypadków GO [3]. Pacjenci z GO w połączeniu z akropacją wykazują typowe zmiany paznokci oraz podokostnowe zgrubienie kości i stanowią 0,3% wszystkich przypadków GO [3]. Asymetryczna GO, zazwyczaj definiowana jako różnica  $\geq 2$  mm w proptozie między dwójgiem oczu, występuje u 10-50% pacjentów z GO [5, 10, 27, 37]. Jednostronna GO, zdefiniowana jako jedna z wielu cech GO w jednym oku, przy czym bez GO w przeciwległym oku, występuje z częstością 5-15% wszystkich przypadków GO [5, 9, 25, 37]. Wcześniej zgłaszane dane dotyczące częstości eutyreozy i asymetrycznej / jednostronnej GO mogą być zawyżone, ponieważ świadomość choroby ocznej związanej z IgG4 była niska [2, 31], ale nie można jej określić ilościowo. Przewidywana chorobowość tych wariantów (w tym wszystkie stopnie nasilenia) w oparciu o wcześniej oszacowaną ogólną chorobowość GO w przybliżeniu 10/10 000 populacji oraz zgłoszone częstości wariantów przedstawiono w tabeli 6b [23].

Jednym z założeń do obliczenia chorobowości GO było to, że czas trwania GO jest długotrwały. W przypadku mniejszości pacjentów tak nie jest. W badaniu opublikowanym 20 lat temu przez Bartleya i in. [4], 40% pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz, zgłosiło, że ich oczy były normalne 10 lat po rozpoznaniu GO, ale nie było to możliwe do obiektywnego potwierdzenia. Badanie opublikowane w 2002 r. przez Terwee'a i wsp. [30] zawierały informacje o wynikach w kohorcie pacjentów po 11,7 latach obserwacji, ale w danych nie występowała częstość całkowitej regresji cech GO. W nowszym badaniu znaczna część pacjentów miała przemijającą GO [28]. Jednak była to wyselekcjonowana grupa pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, która nie miała GO w czasie rekrutacji i była leczona lekami przeciwtruczycowymi z jednej instytucji. Nie można zatem skorygować przejściowego GO z akceptowalnym stopniem pewności, nie podejmując ryzyka zawyżenia w przypadku rzadkich wariantów GO. Należy jednak podkreślić, że dane w tabeli 6 mogą być zawyżone w stosunku do chorobowości GO [23].

## WNIOSKI

Dane statystyczne z Danii i Szwecji wskazują na wzrost częstości choroby Gravesa-Basedowa w Europie. Wraz z wiekiem. W obu państwach najniższa zapadalność wystąpiła w najmłodszym przedziale wiekowym 0-9 lat. W Szwecji odsetek nowych zachorowań wzrastał aż do przedziału wiekowego 50-59 lat, gdzie osiągnął swój szczyt. W Danii odsetek nowych zachorowań wzrastał do przedziału 60-69 lat. Zapadalność na chorobę Gravesa-Basedowa w Danii była około 1,5 razy większa niż w Szwecji co może wskazywać na związek pomiędzy miejscem zamieszkania a występowaniem choroby Gravesa-Basedowa w Europie. Zachodzi również związek między płcią a występowaniem choroby Gravesa-Basedowa w Europie, ponieważ zapadalność na chorobę Gravesa-Basedowa w Danii wśród kobiet była około czterokrotnie wyższa niż wśród mężczyzn. Zapadalność i chorobowość na orbitopatię Gravesa trudna jest do oszacowania, ze względu na różne kryteria przyjęte do rozpoznania oraz trudność w odróżnieniu jej łagodnej postaci od innych chorób gałki ocznej.

## LITERATURA

- [1] ABRAHAM-NORDLING M, BYSTRÖM K, TÖRRING O, LANTZ M, BERG G, CALISSENDORFF J, NYSTRÖM HF, JANSSON S, JÖRNEKOG G, KARLSSON FA, NYSTRÖM E, OHRLING H, ORN T, HALLENGREN B, WAL-LIN G. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011; **165**: 899-905.
- [2] BARTALENA L, CHIOVATO L. Graves'-like orbitopathy: do not forget IgG4-related disease. *J Endocrinol Invest* 2014; **37**: 1233-1235.
- [3] BARTALENA L, FATOURECHI V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 2014; **37**: 691-700.
- [4] BARTLEY GB, FATOURECHI 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**: 958-962.
- [5] BARTLEY GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994; **92**: 477-588.
- [6] BERGLUND J, ERICSSON UB, HALLENGREN B. Increased incidence of thyrotoxicosis in Malmö during the years 1988-90 as compared to the years 1970-74. *J Intern Med* 1996; **239**: 57-62.
- [7] BRANDT F, ALMIND D, CHRISTENSEN K, GREEN A, BRIX TH, HEGEDÜS L. Excess mortality in hyperthyroidism: The influence of preexisting comorbidity and genetic confounding: A Danish nationwide register-based cohort study of twins and singletons. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 4123-4129.
- [8] CARLÉ A, PEDERSEN IB, KNUDSEN N, PERRILD H, OVESEN L, RASMUSSEN LB, LAURBERG P. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2011; **164**: 801-809.
- [9] DAUMERIE C, DUPREZ T, BOSCHI A. Long-term multidisciplinary follow-up of unilateral thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Intern Med* 2008; **19**: 531-536.
- [10] ECKSTEIN AK, GLOWACKA D, MANN K, ESSER J, MORGENTHALER NG. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2009; **93**: 1052-1056.

- [11] FLYNN RW, MACDONALD TM, MORRIS AD, JUNG RT, LEESE GP. The thyroid epidemiology, audit and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 3879-3884.
- [12] HEN K, CZARNYWOJTEK A, FLOREK E, WARMUZ-STANGIERSKA I, RUCHAŁA M. Etiologia choroby Gravesa – aktualny stan wiedzy. *Przegl Lek* 2012; **69**: 1132-1134.
- [13] KEIDING N. Age-Specific Incidence and Prevalence: A Statistical Perspective. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* 1991; **154**: 371-412.
- [14] KHOO DH, ENG PH, HO SC, MORGENTHALER NG, SEAH LL, CHEE SP, CHOO CT, AW SE. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid* 2000; **10**: 1093-100.
- [15] KRUIJSHAAR ME, BARENDREGT JJ, HOEYMANS N. The use of models in the estimation of disease epidemiology. *Bull World Health Organ* 2002; **80**: 622-8.
- [16] LAURBERG P, BERMAN DC, BÜLOW PEDERSEN I, ANDERSEN S, CARLÉ A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 2325-2332.
- [17] LI Y, KIM J, DIANA T, KLASSEN R, OLIVO PD, KAHALY GJ. A novel bioassay for anti-thyrotrophin receptor autoantibodies detects both thyroid-blocking and stimulating activity. *Clin Exp Immunol* 2013; **173**: 390-397.
- [18] ŁĄCKA K, FRĄCZEK M. Podział i etiopatogeneza nadczynności tarczycy. *Pol Merk Lek* 2014; **36**: 206-211.
- [19] MURRAY CJ, LOPEZ AD. Quantifying disability: data, methods and results. *Bull World Health Organ* 1994; **72**: 481-94.
- [20] PERROS P, KENDALL-TAYLOR P. Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid*. 1998; **8**: 423-5
- [21] PERROS P, DAYAN C, DICKINSON AJ, EZRA DG, HICKEY JL, HINTSCHISCH C, KAHALY G, LAZARUS JH, LUDGATE M, BARTÈS B, MACEWEN CJ, MITCHELL AL, MORRIS D, O'CONNOR N, PEARCE SH, ROSE GE, SALVI M, WIERSINGA WM, WILLIAMSON A. Future research in Graves' orbitopathy: from priority setting to trial design through patient and public involvement. *Thyroid* 2015; **25**: 1181-4.
- [22] PERROS P, ŽARKOVIĆ M, AZZOLINI C, AYVAZ G, BALDESCHI L, BARTALENA L, BOSCHI A, BOURNAUD C, BRIX TH, COVELLI D i WSP. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol* 2015; **99**: 1531-1535.
- [23] PERROS P, HEGEDÜS L, BARTALENA L, MARCOCCI C, KAHALY GJ, BALDESCHI L, SALVI M, LAZARUS JH, ECKSTEIN A, PITZ S, BOBORIDIS K, ANAGNOSTIS P, AYVAZ G, BOSCHI A, BRIX TH, CURRÒ N, KONUK O, MARINÒ M, MITCHELL AL, STANKOVIC B, TÖRÜNER FB, VON ARX G, ZARKOVIĆ M, WIERSINGA WM. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis* 2017; **12**: 72.
- [24] PONTO KA, BINDER H, DIANA T, MATHEIS N, OTTO AF, PITZ S, PFEIFFER N, KAHALY GJ. Prevalence, phenotype, and psychosocial well-being in euthyroid/hypothyroid thyroid-associated orbitopathy. *Thyroid* 2015; **25**: 942-8.
- [25] PRUMMEL MF, BAKKER A, WIERSINGA WM, BALDESCHI L, MOURITS MP, KENDALL-TAYLOR P, PERROS P, NEOH C, DICKINSON AJ, LAZARUS JH, LANE CM, HEUFELDER AE, KAHALY GJ, PITZ S, ORGIAZZI J, HULLO A, PINCHERA A, MARCOCCI C, SARTINI MS, ROCCHI R, NARDI M, KRASSAS GE, HALKIAS A. 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**: 491-495.
- [26] SMITH TJ, HEGEDÜS L. Graves' Disease. *N Eng J Med* 2016; **375**: 1552-1565.
- [27] SOROUDI AE, GOLDBERG RA, MCCANN JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2004; **20**: 224-225.
- [28] TANDA ML, PIANTANIDA E, LIPARULO L, VERONESI G, LAI A, SASSI L, PARIANI N, GALLO D, AZZOLINI C, FERRARIO M, BARTALENA L. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series

- of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 1443-1449.
- [29] TERMOTE K, DECALLONNE B, MOMBAERTS I. The influence of prior hyperthyroidism on euthyroid Graves' Ophthalmopathy. *J Ophthalmol* 2014; **22**: 426898.
- [30] TERWEE C, WAKELKAMP I, TAN S, DEKKER F, PRUMMEL MF, WIERSINGA W. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Endocrinol* 2002; **146**: 751-757.
- [31] TIEGS-HEIDEN CA, ECKEL LJ, HUNT CH, DIEHN FE, SCHWARTZ KM, KALLMES DF, SALOMÃO DR, WITZIG TE, GARRITY JA. Immunoglobulin G4-related disease of the orbit: imaging features in 27 patients. *Am J Neuroradiol* 2014; **35**: 1393-1397.
- [32] TOMER Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol* 2014; **9**:147-56.
- [33] VANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WM, FRENCH JM, APPLETON D, BATES D, CLARK F, GRIMLEY EVANS J, HASAN DM, RODGERS H, TUNBRIDGE F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; **43**: 55-68.
- [34] WEETMAN AP, WIERSINGA WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. *Clin Endocrinol* 1998; **49**: 21-28.
- [35] WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> . Dostęp 7 stycznia 2017 r.
- [36] WHO. Software tools. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/tools\\_software/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/tools_software/en/). Dostęp 7 stycznia 2017 r.
- [37] WIERSINGA WM, BLEUMINK M, SAEED P, BALDESCHI L, PRUMMEL MF. Is sleeping position related to asymmetry in bilateral Graves' ophthalmopathy? *Thyroid* 2008; **18**: 541-544.
- [38] ZALETEL K, GABERSCEK S, PIRNAT E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; **52**: 615-621.
- [39] ZIMMERMANN MB, BOELAERT K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 286-295.

*Redaktor prowadzący – Maciej Zabel*

*Otrzymano: 04.06.2019*

*Przyjęto: 25.06.2019*

*Maciej Owecki*

*Zakład Zdrowia Publicznego*

*Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu*

*ul. Rokietnicka 4, 60-806 Poznań*

*tel.: 61 658 42 75*

*e-mail: mowecki@ump.edu.pl*

