

Enfermedad de Graves: estado actual y revisión de 20 casos

O. Rubio Cabezas, M.^aT. Muñoz Calvo, J. Pozo Román y J. Argente Oliver

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

Introducción

El hipertiroidismo es poco frecuente en la infancia y aparece, en general, en el contexto de la enfermedad de Graves. La mejor forma de tratamiento continúa siendo objeto de debate.

Pacientes y métodos

Se han revisado de forma retrospectiva las historias clínicas de 20 pacientes diagnosticados de enfermedad de Graves entre 1989 y 2003. Se ha analizado la sintomatología clínica inicial, la función tiroidea, los marcadores de autoinmunidad tiroidea, las pruebas de imagen tiroideas, el tratamiento de primera elección, las complicaciones de la enfermedad o del tratamiento, la necesidad de recurrir a tratamientos alternativos, así como su efecto sobre el paciente.

Resultados

La edad en el momento del diagnóstico osciló entre 5 y 16 años, con un predominio del sexo femenino (3:1). El síntoma más frecuente fue el nerviosismo (58%). El signo más frecuente fue el bocio (79%). El 90% de los pacientes presentaron anticuerpos estimuladores del tiroides (TSI) al inicio de la enfermedad o durante la evolución. Todos los pacientes fueron inicialmente tratados con fármacos antitiroideos, pero la remisión de la enfermedad sólo se logró en 1 caso. En 3 casos hubo que recurrir a la tiroidectomía por falta de respuesta o aparición de complicaciones, y dos más recibieron radioyodo.

Conclusión

Dado que la remisión de la enfermedad de Graves con el tratamiento médico es poco habitual, con frecuencia hay que recurrir a otro tipo de terapia (cirugía o radioyodo). Aunque los fármacos antitiroideos continúan siendo la primera opción terapéutica en nuestro medio, algunos autores abogan por el radioyodo como tratamiento de elección.

Palabras clave:

Enfermedad de Graves. Hipertiroidismo.

GRAVES' DISEASE IN CHILDREN: MANAGEMENT AND REVIEW OF 20 PATIENTS

Introduction

Hyperthyroidism is a rare condition among children and the most common cause is Graves' disease. The best therapy for these patients continues to be debated.

Patients and methods

The medical records of 20 patients with Graves' hyperthyroidism who were treated between 1989 and 2003 were reviewed. Clinical symptoms, thyroid function, thyroid autoantibodies, thyroid imaging tests, first line therapy, disease or treatment-induced complications and the need for a secondary treatment option, as well as outcomes, were analyzed.

Results

Age at diagnosis ranged from 5 to 16 years and there were more girls than boys (3:1). The most frequent symptom was hyperactivity (58%). The most frequent sign was goiter (79%). Thyroid-stimulating immunoglobulin antibodies were found in 90% of the patients, at the beginning or during the course of the disease. All of the patients received antithyroid medication as first line therapy, but remission was achieved in just one patient. Surgical thyroidectomy was required in three patients, and two patients were treated with radioiodine.

Conclusion

Because few children achieve remission with medical therapy, other types of treatment (surgery or radioiodine) are often required. Although antithyroid drugs are considered the first choice for treatment in Europe, some authors advocate radioiodine as the treatment of choice.

Key words:

Graves. Hyperthyroidism.

Correspondencia: Dr. O. Rubio Cabezas.

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: prucab@terra.es

Recibido en marzo de 2004.

Aceptado para su publicación en abril de 2004.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves-Basedow es un trastorno de origen autoinmune caracterizado por la presencia de hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía¹. Si bien es la enfermedad autoinmune más frecuente en adultos², es muy poco habitual en la edad pediátrica^{3,4}. Su incidencia anual oscila entre 0,1 casos por 100.000 niños antes de la pubertad y 3 casos por 100.000 durante la adolescencia⁵. Menos del 5% de los casos aparecen en pacientes menores de 18 años, y el inicio antes de los 5 años es excepcional^{6,7}. Es más frecuente en mujeres (entre 3 y 5 veces), aunque antes de la pubertad la prevalencia parece ser similar en ambos sexos⁸.

Tanto la forma de presentación clínica como el diagnóstico y la actitud terapéutica difieren entre adultos y niños⁹. La hiperfunción tiroidea puede ser comprobada determinando los niveles plasmáticos de tirotrópina (TSH), tiroxina (T₄) libre y triyodotironina (T₃). Los fenómenos autoinmunes que subyacen a la enfermedad son demostrados por la existencia de anticuerpos circulantes contra diversos antígenos tiroideos (estimuladores del tiroides [TSI], antiperoxidasa, antitiroglobulina), aunque en la patogenia del cuadro clínico intervienen no sólo fenómenos de tipo humoral, sino también celular.

Aún existen muchos puntos de incertidumbre en lo que respecta al tratamiento y evolución de la enfermedad, así como a sus repercusiones sobre el organismo en plena etapa de crecimiento y desarrollo¹⁰⁻²⁵. Se dispone de tres opciones terapéuticas: fármacos antitiroideos, tiroidectomía y ablación tiroidea con radioyodo. Ninguna de ellas está exenta de potenciales complicaciones graves. En los pacientes pediátricos, es habitual comenzar el tratamiento con fármacos (tionamidas), reservándose las otras dos opciones para los casos que desarrollan efectos secundarios importantes o para cuando no se consigue la remisión tras varios años de tratamiento médico. Sin embargo, especialmente en Norteamérica, es común administrar radioyodo como tratamiento inicial a los pacientes adolescentes o a aquellos en los que se prevé un escaso cumplimiento terapéutico^{26,27}. Sea cual sea la opción elegida, la función tiroidea debe ser vigilada de por vida en todos los pacientes debido al riesgo de recaída o de hipotiroidismo residual.

Este trabajo tiene un doble objetivo; por un lado, revisar los casos de enfermedad de Graves que se han seguido en el Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid en los últimos 14 años y, por otro, resumir el estado actual de los conocimientos sobre esta enfermedad en la infancia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han analizado de forma retrospectiva 20 pacientes con hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves.

El diagnóstico de hipertiroidismo se sospechó por la sintomatología clínica y la exploración física indicativas de hiperfunción tiroidea y se confirmó mediante pruebas de función hormonal (T₃ total superior a 2 ng/ml; T₄ total mayor de 11,5 µg/dl; T₄ libre superior a 1,7 ng/dl y/o TSH menor de 0,4 mU/ml). Para filiar la causa del hipertiroidismo se determinó la presencia de marcadores de autoinmunidad tiroidea (anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, considerados positivos si los niveles eran superiores a 61 y a 101 U/ml, respectivamente), así como de anticuerpos TSI (con niveles normales por debajo de 9 mU/ml). También se realizaron pruebas de imagen del tiroides (gammagrafía en los casos más antiguos y ecografía en los últimos años) para valorar tanto el tamaño como la estructura de la glándula. Finalmente, en algunos pacientes se investigaron los haplotipos del sistema antigénico de histocompatibilidad (HLA).

Para el análisis auxológico se utilizaron los datos de referencia de Hernández et al²⁸, el grado de desarrollo puberal se valoró según el método de Tanner y Whitehouse²⁹ y la maduración ósea según el método radiológico de Greulich y Pyle³⁰. El índice de masa corporal (IMC = peso [kg]/talla² [m]) permitió clasificar a los pacientes según su grado de adiposidad en el momento del diagnóstico.

Todos los pacientes fueron inicialmente tratados con fármacos antitiroideos y revisados de forma ambulatoria, primero cada 3-4 semanas, hasta que se corrigió el estado hipertiroideo, y, posteriormente, cada 3-6 meses. Cuando la sintomatología cardiovascular lo requirió, se asociaron temporalmente bloqueantes β al inicio del tratamiento. Todas las revisiones incluían, además de la entrevista clínica y la exploración física, un control analítico de función tiroidea. En aquellos que desarrollaron hipotiroidismo durante el tratamiento, éste se corrigió añadiendo L-tiroxina.

Los datos se expresan como frecuencias o porcentajes en el caso de las variables cualitativas, y como media ± desviación estándar (DE), o como mediana y rango, en el caso de las variables numéricas.

RESULTADOS

La edad al diagnóstico osciló entre 5 y 16 años (11,8 ± 3,2 años). La tabla 1 muestra la distribución de los casos por sexo y desarrollo puberal de los pacientes. La menarquia se produjo entre los 11 y los 14 años. La

TABLA 1. Distribución de los pacientes por sexo y desarrollo puberal

Estadio puberal	Varón	Mujer
I	3	5
II	0	1
III	1	1
IV	1	1
V	0	7
Total	5	15

tabla 2 representa la frecuencia de síntomas y signos de hipertiroidismo de los pacientes.

Sólo 2 pacientes tuvieron una talla por encima de +2 DE para su edad. Se observó una marcada tendencia a que el IMC se encontrara en valores negativos, aunque dentro del rango normal ($-0,69 \pm 1,71$ DE). Curiosamente, una adolescente consultó inicialmente por obesidad (IMC = + 4,92 DE), sin presentar signos clínicos de hipertiroidismo.

Se encontraron antecedentes familiares de tiroidopatías autoinmunes (tanto con hipertiroidismo como con hipotiroidismo) en 9 pacientes y de otra enfermedad autoinmune en otros dos (vitíligo y diabetes mellitus tipo 1). Sólo una de las pacientes padecía otra enfermedad autoinmune asociada a la enfermedad de Graves (vitíligo desde 4 años antes). Dos pacientes habían sido diagnosticadas previamente de anorexia nerviosa. Tres de los casos aparecieron en pacientes con síndrome de Down, y dos de ellos se diagnosticaron de forma casual durante un control analítico rutinario. A pesar de la conocida tendencia al sobrepeso de los pacientes con trisomía 21, los 3 casos de la muestra presentaban un IMC entre $-0,34$ y $-1,34$ DE para su edad.

La función tiroidea previa al inicio del tratamiento mostró en todos los casos niveles disminuidos de TSH, siendo ésta indetectable en el 41 % de los casos. Los niveles de T₃ total estaban elevados en el 79 % de los pacientes ($3,6 \pm 2,2$ ng/ml), los de T₄ total en el 75 % ($16,7 \pm 5,4$ µg/dl) y los de T₄ libre en el 91 % ($3,1 \pm 1,6$ ng/dl).

El 85 % de los pacientes presentaba títulos elevados de anticuerpos TSI ($34,9 \pm 35,4$ mU/ml, rango: 0,1-144,4 mU/ml) al comienzo de la enfermedad. En una de las pacientes con niveles normales inicialmente, los TSI se positivizaron 22 meses después. Se encontraron niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa en el 73 % de los pacientes y de anticuerpos antitiroglobina en el 36 %.

Se realizó una ecografía tiroidea después del diagnóstico en 9 pacientes. En 3 casos el tiroides estaba aumentado de tamaño y en dos de ellos había, además, una alteración difusa de la ecoestructura glandular. Dos pacientes tenían el tiroides de tamaño normal pero con alteraciones de la ecogenicidad. Una paciente mostró agenesia del lóbulo tiroideo izquierdo y, finalmente, no se encontró ninguna anomalía ecográfica en otras tres ocasiones. En siete de los casos el estudio inicial incluyó una gammagrafía tiroidea (seis de ellas demostraron un aumento moderado del tamaño del tiroides, con captación homogénea del radioisótopo, mientras que una fue informada como normal).

Se encontró algún haplotipo de riesgo en 6 de los 8 pacientes en los que se estudió el sistema principal de histocompatibilidad (los seis tenían el antígeno HLA-DR3, cinco el HLA-B8 y tres el HLA-A1).

Todos los pacientes fueron tratados con fármacos anti-tiroideos, carbimazol en 16 casos y metimazol en cuatro.

TABLA 2. Frecuencias absolutas y relativas de los síntomas y signos de hipertiroidismo en el momento del diagnóstico

	Síntomas (%)	Signos (%)
Hiperactividad, nerviosismo	11 (58)	
Bocio	8 (42)	15 (79)
Sudoración	8 (42)	5 (26)
Pérdida de peso	8 (42)	
Retracción palpebral	6 (32)	11 (58)
Palpitaciones/taquicardia	6 (32)	6 (32)
Soplo cardíaco		1 (5)
Astenia	6 (32)	
Alteraciones menstruales	5 (26)	
Alteraciones del sueño	5 (26)	
Aumento del apetito	3 (16)	
Diarrea	3 (16)	
Labilidad emocional	3 (16)	
Intolerancia al calor	2 (11)	
Deterioro escolar	2 (11)	
Intolerancia al ejercicio	1 (5)	
Debilidad muscular	1 (5)	
Temblor		9 (47)
Dolor ocular	1 (5)	
Odinofagia	1 (5)	

La dosis inicial osciló entre 0,36 y 0,97 mg/kg/día y se administró fraccionada en 3 o 4 tomas diarias. El bloqueo β-adrenérgico con propranolol sólo se utilizó en 3 pacientes (dosis: 0,65-1,25 mg/kg/día, durante 2-4 meses). Una vez corregido el estado eutiroides (mediana: 3,3 meses; rango: 1-7 meses), la dosis del fármaco utilizado disminuyó a la mitad de la inicial. Dieciséis pacientes necesitaron T₄ libre exógena (0,92-2,98 µg/kg/día), entre 1 y 24 meses después del inicio del tratamiento (mediana, 4,5 meses).

Seis pacientes desarrollaron efectos secundarios leves a los antitiroideos (exantema pruriginoso en 3 casos, neutropenia leve en dos y trombopenia en otro). Todos ellos cedieron rápidamente, a veces tras interrumpir el tratamiento y otras veces sin necesidad de hacerlo. Sólo se detectó un efecto secundario grave. Un niño de 12 años y 10 meses, diagnosticado 2 años antes, desarrolló una hepatitis tóxica por propiltiouracilo 4 meses después de comenzar el tratamiento. Se había indicado este fármaco porque el paciente había presentado exantemas urticariformes con metimazol y con carbimazol. El cuadro clínico cedió de manera progresiva tras suspender el tratamiento e iniciar corticoterapia en dosis altas. Una vez controlada la hepatopatía, la enfermedad de Graves fue tratada con radioyodo.

Se comprobó la evolución del tamaño de la glándula tiroides 2 años después del comienzo de la enfermedad en

aquellos pacientes seguidos al menos durante este tiempo ($n = 13$). El aumento glandular desapareció por completo en 3 casos, disminuyó de tamaño en 3 casos más (de grado II a grados Ia o Ib) y no cambió de tamaño en otros 5 (grado II); curiosamente, dos de los pacientes no presentaron bocio en la exploración física durante los primeros 2 años de seguimiento.

Nueve pacientes han presentado alguna recaída (clínica o analítica) del hipertiroidismo durante el seguimiento, generalmente tras disminuir la dosis o suspender el tratamiento antitiroideo. La recaída se produjo sin haber hecho ningún cambio en tres ocasiones. Todas las recaídas pudieron ser controladas aumentando la dosis o reintroduciendo el fármaco administrado previamente. Sólo una paciente se mantiene eutiroidea 1 año después de haber retirado la medicación (tras 3 años y 9 meses de tratamiento).

El tratamiento quirúrgico fue necesario en tres ocasiones. En dos de ellas se realizó una tiroidectomía subtotal por falta de respuesta a la medicación antitiroidea (a los 3 y a los 6 años y medio de tratamiento) y en ambas aparecieron secuelas permanentes (hipotiroidismo en una paciente e hipoparatiroidismo en la otra). En la tercera, una adolescente con mal cumplimiento terapéutico, se practicó una tiroidectomía total tras detectar un nódulo tiroideo hipofuncionante, que resultó ser un adenoma de Hürtle.

Finalmente, sólo en 2 casos se administró radioyodo. Una paciente fue tratada a los 17 años y medio de edad, después de llevar 11 años y 10 meses de tratamiento interrumpido con fármacos antitiroideos; el tratamiento originó hipotiroidismo residual. En el otro caso se recurrió al radioyodo porque el paciente había presentado un efecto secundario grave durante el tratamiento con propiltiouracilo.

DISCUSIÓN

El hipertiroidismo en la infancia se debe en el 95% de los casos a la enfermedad de Graves-Basedow³⁻⁵. En nuestros 20 pacientes la tasa de remisión de la enfermedad tras farmacoterapia fue baja. El tratamiento con cirugía o radioyodo, por el contrario, controló mejor el cuadro clínico, aunque el desarrollo de hipotiroidismo residual permanente fue habitual¹⁻³.

Esta enfermedad, de causa desconocida, está producida por una respuesta autoinmune contra el tiroides¹⁻³. El factor patogénico más importante es la presencia de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TSI), aunque es posible el hallazgo concomitante de anticuerpos frente a la tiroperoxidasa, la tiroglobulina y, probablemente también, frente al cotransportador yodo-sodio de la membrana de las células foliculares del tiroides^{31,32}. No hay correlación entre los niveles séricos de TSI y los de hormonas tiroideas. Se han descrito algunos casos con títulos muy bajos e incluso indetectables de TSI, lo que podría

deberse a la producción intratiroidea exclusiva de los anticuerpos.

La distribución de nuestros casos según edad y desarrollo puberal corrobora la de otras series^{33,34}, con un claro predominio del sexo femenino (3:1). Los síntomas más frecuentes fueron hiperactividad y nerviosismo (58%), seguidos de sudoración y pérdida de peso (42%). El bocio fue el hallazgo más frecuente en la exploración física (79%). Menos comunes son las manifestaciones oculares³⁵ (58%) y el temblor fino distal (47%). Aunque la taquicardia es un hallazgo frecuente en otras series^{33,34}, sólo la presentaron el 32% de nuestros pacientes. No se ha podido demostrar aceleración del crecimiento secundaria al hipertiroidismo, en contraposición a lo observado por otros autores³⁶. La obesidad y la anorexia no deben considerarse hallazgos en contra del diagnóstico de enfermedad de Graves.

La susceptibilidad a la enfermedad depende tanto de factores genéticos³⁷⁻³⁹ como ambientales (estrés psíquico, tabaquismo, estrógenos e infecciones)^{1,2}. El 60% de los pacientes (45% en nuestra serie) tiene antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, aunque todavía no se ha identificado ningún gen responsable. La relación con el sistema HLA aún debe dilucidarse³⁸.

No es frecuente la presencia concomitante de otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, la trisomía 21 se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedades tiroideas autoinmunes⁴⁰.

El dato analítico más sensible para demostrar el hipertiroidismo en nuestros pacientes ha sido la disminución de los niveles plasmáticos de TSH, seguida de la elevación de la T_4 libre. La enfermedad de Graves se confirma demostrando la existencia de anticuerpos contra el receptor de TSH, aunque los niveles elevados de TSI no son imprescindibles para establecer el diagnóstico. La presencia de anticuerpos antitiroglobulina y, especialmente, antiperoxidasa, es frecuente, aunque a títulos inferiores a los detectados en la enfermedad de Hashimoto. Una paciente presentó inicialmente anticuerpos antitiroideos muy elevados, con niveles normales de TSI, diagnosticándose de fase hipertiroidea de una tiroiditis linfocitaria crónica; sin embargo, durante la evolución, los anticuerpos contra el receptor de TSH se positivizaron, lo que planteó el diagnóstico de enfermedad de Graves. Este hallazgo concuerda con las teorías que consideran a la enfermedad de Graves y a la tiroiditis de Hashimoto como los dos extremos de una misma reacción autoinmune dirigida contra la glándula tiroides³².

La aparición de un nódulo tiroideo en el curso del tratamiento es motivo de preocupación, dada la posibilidad de malignidad, por lo que es recomendable la realización periódica de ecografías tiroideas.

No se dispone aún de ningún tratamiento que corrija la alteración inmune subyacente a la enfermedad. Todas las opciones terapéuticas actúan sobre el tiroides, que es

glándula diana de los autoanticuerpos más que la causa de la enfermedad, no estando ninguna de ellas exenta de potenciales complicaciones graves.

Los fármacos antitiroideos (carbimazol, metimazol y propiltiouracilo) siguen siendo el tratamiento de elección en nuestro medio. Bloquean la síntesis de hormonas tiroideas inhibiendo la tiroperoxidasa. El propiltiouracilo, además, inhibe la conversión periférica de T_4 en T_3 , por lo que se prefiere si el hipertiroidismo es grave; en los casos leves o moderados no ha mostrado una mayor velocidad en la inducción del estado eutiroideo. Hay cierta evidencia de que todos ellos modulan la respuesta inmunitaria y disminuyen la producción de TSI. En general, se comienza el tratamiento con dosis altas, que se mantienen hasta la normalización clínica y hormonal. Inicialmente se pueden asociar bloqueantes β para controlar la sintomatología cardiovascular. Tras conseguir el estado eutiroideo, se puede optar entre dos regímenes terapéuticos. El primero, consistente en ajustar continuamente la dosis del fármaco para mantener la función tiroidea dentro de límites normales ("titulación"), ofrece la ventaja de que se administra la mínima dosis necesaria del fármaco. El segundo conlleva suprimir por completo la actividad tiroidea y administrar levotiroxina exógena para normalizar los niveles circulantes de T_4 libre y de TSH ("bloqueo-sustitución"); este régimen permite controlar mejor la hiperfunción tiroidea y podría favorecer la remisión de la enfermedad⁴¹, algo que aún no se ha demostrado claramente⁴². Dicha asociación terapéutica se empleó en el 80% de nuestros pacientes. Los efectos secundarios leves de los fármacos antitiroideos son frecuentes (30% de nuestros pacientes), especialmente el exantema pruriginoso. Sin embargo, también pueden producirse efectos secundarios muy graves entre los que se encuentran la agranulocitosis (fiebre, odinofagia o úlceras mucosas) y el fallo hepático. El tiempo que debe mantenerse el tratamiento continúa ignorándose.

La tiroidectomía tiene pocas complicaciones cuando es realizada por un cirujano experto^{24,25}, pero no ha sido así en nuestra serie (2 casos de hipotiroidismo y uno de hiperparatiroidismo permanente en 3 pacientes intervenidas). Está indicada fundamentalmente en pacientes con bocio grande, si aparecen nódulos tiroideos o si el hipertiroidismo no se controla con el tratamiento farmacológico. La enfermedad puede recurrir a partir del tejido tiroideo residual hasta en el 10% de los pacientes intervenidos.

El uso del radioyodo en la infancia es controvertido por sus potenciales riesgos no comprobados. En nuestro medio, suele reservarse para niños mayores y adolescentes en los que el hipertiroidismo no se controla con farmacoterapia pero que no son candidatos al tratamiento quirúrgico o para las recurrencias que aparecen tras la tiroidectomía subtotal. Sin embargo, no falta quien la defiende como tratamiento de elección para los pacientes

que recaen tras el tratamiento médico, e incluso como tratamiento de primera línea por su efectividad, bajo coste y seguridad^{15,21,26}. Sin embargo, la dosis que se debe emplear es todavía objeto de debate²⁷. La tasa de hipotiroidismo residual alcanza el 70%.

En resumen, la enfermedad de Graves-Basedow no es difícil de diagnosticar y debe ser la primera posibilidad etiológica a considerar en todo paciente pediátrico con un cuadro clínico de hipertiroidismo. El tratamiento médico consigue pocas remisiones completas y, con frecuencia, hay que recurrir a otro tipo de tratamiento (cirugía o radioyodo). El radioyodo se está utilizando cada vez más, no sólo en los pacientes tratados con fármacos que presentan recaídas, sino también como opción terapéutica inicial, en particular, en adolescentes. La intervención quirúrgica, siempre en manos expertas, suele reservarse para los pacientes con hipertiroidismo no controlado y bocio grande, o para aquellos en los que se descubre un nódulo tiroideo durante el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weetman A. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
2. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 2003;168:575-85.
3. Kraeim Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:229-43.
4. Mokhashi MH, Desai U, Desai MP. Hyperthyroidism in children. *Indian J Pediatr* 2000;67:653-6.
5. Zimmerman D, Iteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:109-26.
6. Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: Pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1998;8:1171-7.
7. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid* 1999;9:871-7.
8. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3678-82.
9. Koch CA, Sarlis NJ. The spectrum of thyroid diseases in childhood and its evolution during transition to adulthood: Natural history, diagnosis, differential diagnosis and management. *J Endocrinol Invest* 2001;24:659-75.
10. Dotsch J, Rascher W, Dorr HG. Graves' disease in childhood: A review of the options for diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2003;5:95-102.
11. Waldhausen JH. Controversies related to the medical and surgical management of hyperthyroidism in children. *Semin Pediatr Surg* 1997;6:121-7.
12. Perrild H, Lavard L, Brock-Jacobsen B. Clinical aspects and treatment of juvenile Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105(Suppl 4):55-7.
13. Cheetham TD, Hughes IA, Barnes ND, Wraight EP. Treatment of hyperthyroidism in young people. *Arch Dis Child* 1998;78:207-9.
14. Grütters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Horm Res* 1998;49:255-7.

15. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3767-76.
16. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1038-42.
17. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1719-26.
18. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: Twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1241-5.
19. Mussa GC, Corrias A, Silvestro L, Battan E, Mostert M, Mussa F, et al. Factors at onset predictive of lasting remission in pediatric patients with Graves' disease followed for at least three years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:537-41.
20. Shulman DI, Muhar I, Jorgesen FV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: Comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 1997;7:755-60.
21. Ward L, Hout C, Lambert R, Deal C, Collu R, Van Vliet G. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. *Clin Invest Med* 1999;22:132-9.
22. Bergman P, Auldlist A, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Pediatr Child Health* 2001;37:176-82.
23. Segni M, Gorman CA. The aftermath of childhood hyperthyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(Suppl 5):1277-82.
24. Witte J, Goretzki PE, Roher HD. Surgery for Graves disease in childhood and adolescence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105(Suppl 4):58-60.
25. Palit TK, Miller CC, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000;90:161-5.
26. Cheetham TD, Wraight EP, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young children. *Horm Res* 1998;49:258-62.
27. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics* 2003;111:745-9.
28. Hernández M, Castellet J, Narvaíza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Garsi, 1988.
29. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-9.
30. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.
31. Monaco F. Classification of thyroid diseases: Suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1428-32.
32. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
33. Pavía Sesma C, Villanueva Lamas J, Torres Lacruz M, Valls Tolosa C, Rodríguez Hierro F, Martín Ramos MR, et al. Enfermedad de Graves-Basedow en la infancia y la adolescencia: aspectos clinicobiológicos en 49 casos. *An Esp Pediatr* 2000;53:6-11.
34. Raza J, Hindmarsh PC, Brook CGD. Thyrotoxicosis in children: Thirty years' experience. *Acta Pediatr* 1999;88:937-41.
35. Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JS. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 2002;86:740-2.
36. Wong GWK, Lai J, Cheng PS. Growth in childhood thyrotoxicosis. *Eur J Pediatr* 1999;158:776-9.
37. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SHS. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5385-97.
38. Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Martínez Pérez J, Baño Rodrigo A, Argente Oliver J. Enfermedad de Graves en pacientes con síndrome de Down. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:63-6.
39. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease; effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:947-53.
40. McIver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson E, Gold A, Toft E. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med* 1996;334:220-4.
41. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, et al. Administration of thyroxine in treated Graves disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Eng J Med* 1991;324:947-53.
42. McIver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson E, Fold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med* 1996;334:220-4.