

ORIGINAL

Eficacia del tratamiento con I¹³¹ en la enfermedad de Graves pediátrica

P. Enes Romero^{a,*}, M. Martín-Frías^a, M. de Jesús^b, C. Caballero Loscos^b,
M. Alonso Blanco^a y R. Barrio Castellanos^a

^a Unidad de Diabetes y Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 10 de septiembre de 2012; aceptado el 30 de enero de 2013

Disponible en Internet el 21 de junio de 2013

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Graves;
Radioyodo;
I¹³¹;
Edad pediátrica

Resumen

Introducción: El tratamiento con radioyodo en la enfermedad de Graves (EG) es una opción terapéutica curativa cada vez más utilizada en niños por encima de 5 años. En Estados Unidos su uso está muy extendido, pero en Europa sigue existiendo controversia respecto a su indicación en la edad pediátrica.

Objetivo: Presentar nuestra experiencia con la administración de I¹³¹ en la EG en edad pediátrica y analizar su eficacia y seguridad.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes pediátricos (< 18 años) diagnosticados de EG en nuestro hospital desde 1982 hasta 2012. Al alcanzar la pubertad, se ofreció una opción curativa a aquellos pacientes que no habían respondido al tratamiento con fármacos antitiroideos (AT). Analizamos las características de los pacientes, niveles de hormona tirotrópica, T3 y T4, y autoanticuerpos, respuesta a AT, frecuencia de la remisión de la enfermedad post-I¹³¹, aparición de hipotiroidismo y efectos secundarios del I¹³¹.

Resultados: Desde 1982 hasta 2012 fueron diagnosticados de EG 50 pacientes. Todos recibieron como tratamiento inicial AT, con una duración media 35,3 ± 25,9 meses. Se consiguió remisión permanente en el 46%. Se realizó tiroidectomía a 5 pacientes y se administró I¹³¹ a 14 pacientes. La dosis de yodo administrada osciló entre 8,5 y 13 mCi (10,9 ± 1,09). Se obtuvo remisión en el 100%. La tasa de hipotiroidismo permanente fue del 90%. No se observaron progresión de la oftalmopatía ni efectos secundarios en ningún paciente tratado con I¹³¹.

Conclusiones: El tratamiento con I¹³¹ en la EG pediátrica es seguro, lleva a la remisión completa a costa de hipotiroidismo y no exacerba la oftalmopatía. Puede considerarse su utilización en mayores de 5 años cuando no existe respuesta a AT o ante efectos secundarios importantes con esta medicación.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patrienes@msn.com (P. Enes Romero).

KEYWORDS

Graves disease;
Radioiodine therapy;
¹³¹I;
Children

Efficacy of treatment with I¹³¹ in paediatric Graves disease**Abstract**

Introduction: Radioiodine is an important therapeutic option in young patients with Grave's disease (GD). In the United States it is a widespread therapy, but in Europe its use in paediatrics is still controversial.

Aim: To report our experience in radioiodine therapy of paediatric GD patients and analyse its effectiveness and safety.

Patients and methods: We retrospectively studied our paediatric population (<18 years of age) with GD, diagnosed from 1982 to 2012. A curative option was offered to patients who did not respond to anti-thyroid drug (AT) at puberty. We analysed, the patient characteristics, TSH, T4, T3 and thyroid antibodies levels, AT response, remission post I¹³¹, side effects, and hypothyroidism rates.

Results: A total of 50 patients were diagnosed with GD from 1982 to 2012. All patients received AT as initial treatment (mean duration: 35.3 ± 25.9 months). Permanent remission was achieved in 46%. Thyroidectomy was performed in 5 patients, and 14 patients received I¹³¹ (mean dose: 10.9 ± 1.09 mCi). Remission with I¹³¹ was obtained in 100%. The rate of permanent hypothyroidism was 90%. There was no progression of ophthalmopathy or side effects in any patients treated with I¹³¹.

Conclusion: Radioiodine treatment of paediatric GD patients is safe, leads to complete remission at the expense of hypothyroidism, and does not exacerbate ophthalmopathy. It can be considered in patients older than 5 years, who do not respond to AT or with significant side effects with this medication.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Graves (EG), de origen autoinmunitario, es la causa más frecuente de hipertiroidismo en niños y adolescentes¹. Su incidencia en la edad pediátrica se estima entre 0,1 casos/100.000 niños antes de la pubertad y 3/100.000 durante la adolescencia^{2,3}. Es más frecuente en mujeres, con una relación 3-5 a 1⁴.

El objetivo del tratamiento de la EG en la edad pediátrica es el control de la hiperfunción tiroidea para evitar sus consecuencias negativas con la menor incidencia posible de efectos secundarios⁵. Las opciones terapéuticas incluyen los fármacos antitiroideos (AT), el radioyodo y la tiroidectomía, ninguna de ellas exenta de posibles efectos adversos. Actualmente, la elección del tratamiento varía considerablemente entre distintos países e instituciones, y la determinación de cuál es la mejor opción terapéutica sigue siendo cuestión de debate. La edad del paciente, el tipo de presentación y la probabilidad de remisión son factores que se deben tener en cuenta al considerar la opción terapéutica más adecuada para cada paciente.

La mayoría de los niños y adolescentes con EG responden a la terapia con AT, que es la primera opción terapéutica, consiguiendo en el 87-100% una función tiroidea normal en semanas o meses⁶. Sin embargo, los AT no son un tratamiento curativo, ya que la tasa de recaídas es alta. En nuestra experiencia, con tratamiento con AT con una duración prolongada conseguimos remisión en el 40% de los casos, con pocos efectos secundarios⁷. En Europa y Asia el tratamiento con AT es el tratamiento establecido como primera opción terapéutica, pero en la mayoría de los casos no resultan eficaces,

por lo que se requiere una opción curativa y en estos casos se considera la cirugía o el I¹³¹ ¹³¹I

La tiroidectomía es un tratamiento efectivo, pero requiere la participación de centros con experiencia⁸ y se asocia a mayor tasa de complicaciones en la edad pediátrica que en adultos⁹. Es el tratamiento de elección cuando se requiere un tratamiento curativo y han fallado los AT y el tratamiento con ¹³¹I no está indicado por la edad del paciente, presencia de un bocio grande u oftalmopatía grave.

En Estados Unidos, el tratamiento con radioyodo está muy extendido, incluso, a veces, como primera elección terapéutica. La American Thyroid Association y la American Association of Clinical Endocrinologist establecen que es un tratamiento seguro en la edad pediátrica¹⁰. No está indicado en menores de 5 años, dado que los efectos de la radiación son más importantes a menor edad del paciente. En niños entre los 5 y los 10 años se utiliza en EE. UU. si la dosis calculada requerida no supera los 10 mCi. En cualquier caso, aunque las dosis no están aún establecidas, recomiendan la utilización de dosis ablativas > 150 mCi/g de glándula para evitar el riesgo teórico de cáncer¹⁰.

En Europa, la utilización de yodo radiactivo en pacientes menores de 21 años se ha incrementado en los últimos años (0,2% del total en 1990 y 1,5% en 2008)¹¹, aunque sigue siendo una opción muy debatida, debido a la controversia respecto a los posibles riesgos de la radiación en la edad pediátrica¹². Los resultados de los estudios en la edad pediátrica son heterogéneos.

El objetivo del presente estudio es presentar nuestra experiencia del tratamiento con I¹³¹ en la EG en edad pediátrica y analizar tanto su eficacia como los efectos adversos del mismo.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo descriptivo de los pacientes pediátricos diagnosticados de EG en nuestro hospital desde 1982 hasta 2012. Para la selección de pacientes se revisaron las historias clínicas y se utilizó el sistema informático *Excalibur* de registro de informes de nuestro hospital. Se excluyó a los pacientes con edad superior a 18 años al diagnóstico de la enfermedad.

En todos los casos, el diagnóstico se sospechó en función de la historia clínica y exploración física. La hiperfunción tiroidea se confirmó con la determinación de TSH por RIA (valor normal: 0,350-4.950 uU/ml), T4 total (VN: 4,5-12,5 µg/dl) o libre (VN: 0,7-1,48 ng/ml) y T3 total (VN: 80-180 ng/dl) o libre (VN: 1,71-4,53 pg/dl). El estudio de autoinmunidad incluyó la determinación de inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI), antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG) mediante la técnica ELISA, considerando positivos valores por encima de 1,5, 100 y 344 U/ml, respectivamente. Se realizaron una ecografía y, en algunos casos, una gammagrafía, para la determinación del tamaño, la morfología y la estructura de la glándula tiroidea.

Todos los pacientes recibieron inicialmente tratamiento con fármacos AT (metimazol) a dosis entre 0,5 a 1 mg/kg/día. El seguimiento incluyó revisiones periódicas con determinación analítica de la función tiroidea cada 4 semanas, hasta que se consiguió el estado eutiroideo y, posteriormente, cada 3-6 meses.

Se recogieron los datos de la historia clínica: edad, sexo, antecedentes personales y familiares de enfermedades tiroideas y autoinmunitarias, exploración física incluyendo la presencia de bocio y oftalmopatía, y pruebas complementarias (TSH, T4T/L y T3 T/L, ecografía y gammagrafía tiroidea), tratamientos recibidos (AT, radioyodo, tiroidectomía), recidivas, efectos secundarios y evolución clínica.

Los pacientes que recibieron eventualmente tratamiento con yodo y sus familias fueron informados y aceptaron cumplir las medidas preventivas recomendadas tras la administración de I¹³¹. Se descartó embarazo en todas las pacientes en edad fértil antes de administrar el tratamiento.

La dosis de I¹³¹ fue calculada por el servicio de Medicina Nuclear según el porcentaje de captación tiroidea a las 24 h de una dosis media de 6 mCi de Tc99m en forma de pertecnetato.

Analizamos las características de los pacientes, la frecuencia de la remisión de la enfermedad post I¹³¹, tiempo hasta la aparición de hipotiroidismo y los efectos secundarios del I¹³¹.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 2011. Los datos se expresan en porcentajes, mediana y rango.

Resultados

Desde 1982 hasta 2012 fueron diagnosticados de EG 50 pacientes, 7 varones (15%) y 43 mujeres (85%), con una edad media ± desviación estándar de 11,6 ± 4,2 años. Todos recibieron como tratamiento inicial AT (metimazol), con una duración media 35,3 ± 25,9 meses. Se consiguió remisión permanente en el 46%. Entre las afecciones asociadas destacan la diabetes mellitus tipo 1 (5 pacientes) y la enfermedad

Tabla 1 Características de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Graves (n = 50)

Edad (años)	11,6 ± 4,2
Sexo (mujeres)	85%
Bocio	86%
Oftalmopatía leve/grave	41%/0
Remisión con antitiroideos	46%
Tiempo medio de recaída tras AT (meses)	7,87 ± 5,2
Autoinmunidad (TSI/anti-TPO/anti-TG)	79%/78%/50%
Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea	39%

Tabla 2 Características de los pacientes tratados con en la edad pediátrica (n = 14)

Edad al administrar I ¹³¹ (años)	15,4 ± 1,54
Bocio	85%
Oftalmopatía leve/grave	42%/0%
Tiempo AT previos (meses)	34,6 ± 31,7
Hipotiroidismo post of t	90%
Tiempo hasta hipotiroidismo (días)	53,2 ± 27,7
Tiempo de seguimiento después del I ¹³¹ (meses)	27 ± 11
Efectos secundarios de I ¹³¹	Ninguno

celiaca (3 pacientes). Las características de los pacientes al diagnóstico de EG se resumen en la [tabla 1](#). La evolución queda reflejada en la [figura 1](#). Al llegar la pubertad, se ofreció terapia resolutive a 19 pacientes. Se realizó una tiroidectomía a 5 pacientes (4 por bocio grande y en un caso por elección del paciente), y se administró I¹³¹ a 14 pacientes (13 por recaída tras suspender el tratamiento con AT y en un caso antes, por mal cumplimiento del mismo). La dosis de yodo administrada osciló entre 8,5 y 13 mCi (10,9 ± 1,09). Precisar 2 dosis de I¹³¹ 2 pacientes y 3 dosis una paciente (en ellos los niveles de TSI al retirar los AT fueron 12,9, 25,30 y 11,9 U/l y los de TPO 162, > 2.600 y 697 U/l, respectivamente, obteniendo la remisión en el 100%. No se observaron efectos secundarios en ningún paciente tratado con I¹³¹. La [tabla 2](#) resume el análisis de los pacientes tratados con I¹³¹.

Discusión

En nuestra serie de 50 pacientes, encontramos una distribución de edad y sexo similar a la descrita en estudios previos, con prevalencia de sexo femenino 5:1 y un pico de edad al diagnóstico de 11 años^{2,13-15}. La presencia de bocio y oftalmopatía al diagnóstico también fue similar a la descrita¹⁶.

La enfermedad autoinmunitaria asociada con más frecuencia en nuestra serie fue la diabetes mellitus tipo 1 (5 pacientes, 10%), aunque esta asociación no se describe en otras series y un estudio recientemente publicado describe una prevalencia de EG en pacientes pediátricos con diabetes mellitus similar a la de la población general (0,53%)¹⁷. Recientemente, se ha descrito una prevalencia superior de EG en pacientes con síndrome de Down (6,5%)¹⁸, aunque en nuestra serie no encontramos ningún caso.

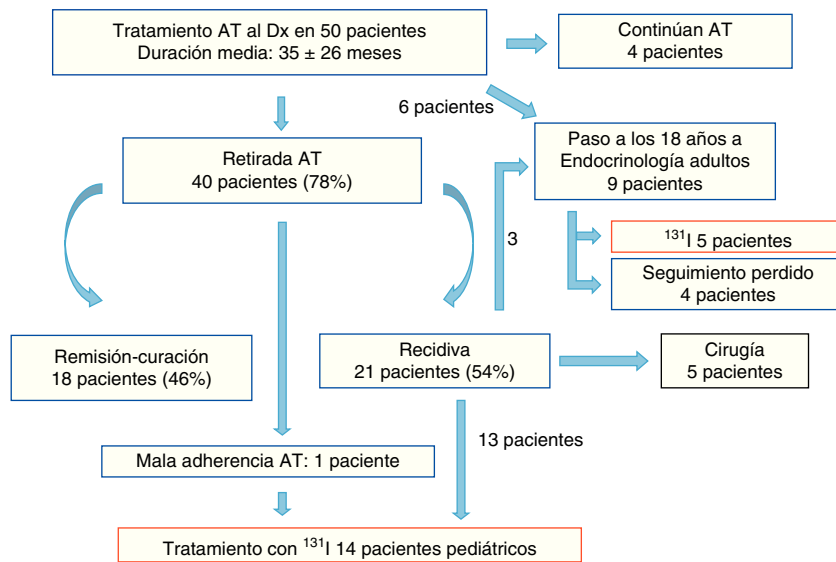


Figura 1 Evolución de los pacientes pediátricos con EG.

Encontramos una tasa de remisión prolongada con AT del 46%, discretamente más alta a la evidenciada en otros estudios^{19,20}, probablemente en relación con una duración más prolongada del tratamiento. Entre los factores relacionados con la probabilidad de remisión con AT se encuentran: mayor edad, niveles más bajos de hormonas tiroideas en la presentación y el estado eutiroideo a los 3 meses de tratamiento¹⁹⁻²¹. En nuestro estudio no encontramos asociación con estos factores. Sin embargo, ningún paciente que requirió dosis altas de AT consiguió la remisión, lo que parece ser un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento⁷.

Todos los pacientes que recibieron I¹³¹ en nuestro estudio presentaron remisión de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de utilizar dosis altas, 3 pacientes requirieron dosis repetidas de yodo para conseguir la remisión de la enfermedad, como también describen otros autores^{22,23}. Los factores que han sido relacionados con una pobre respuesta al I¹³¹ son una mayor edad de los pacientes, el tratamiento prolongado con AT y niveles altos de hormonas tiroideas y de autoanticuerpos, sobre todo anti-TPO^{24,25}. Las 3 pacientes que precisaron dosis repetidas tenían una edad similar a la media del total de pacientes tratados y recibieron AT previos con una duración de 30 meses, 3 meses y 7 meses, que no podemos considerar más prolongada que la media (34 ± 31 meses). Sin embargo, los niveles de hormonas tiroideas fueron altos al diagnóstico (T4 total: > 100, 77 y 24 ng/ml) y T3 (2,2, 5,8 y 600 pg/dl) y muy positivos de TSI en los 3 casos, por lo que consideramos que estos pueden ser factores predictores de pobre respuesta al I¹³¹.

La tasa de hipotiroidismo permanente (90%) fue similar a otros estudios en los que las dosis administradas fueron similares^{6,26,27} y superior a aquellos en que las dosis utilizadas fueron más bajas²⁴. La mayoría de los autores consideran conseguir el hipotiroidismo como objetivo del tratamiento y recomiendan dosis ablativas (> 150 mCi/g de glándula) para evitar la persistencia de tejido glandular residual parcialmente irradiado, con potencial riesgo de

desarrollo de cáncer¹⁰. Sin embargo, otros autores abogan por utilizar dosis más bajas, con las que la tasa de hipotiroidismo es más baja, y describen ausencia de efectos secundarios durante 12 años de seguimiento tras la administración de I¹³¹²⁴.

En nuestro estudio no se observaron progresión de la oftalmopatía ni otros efectos secundarios tras la administración de I¹³¹^{22,24,28}. La preocupación acerca del riesgo de neoplasias tras la administración de yodo se basa en el aumento de cáncer de tiroides observado en niños menores de 6 años expuestos a radiación externa en Hiroshima y Chernóbil, pero no se ha demostrado aumento del riesgo en población con EG tratada con I¹³¹. Sin embargo, existen pocos estudios en población pediátrica, las cohortes estudiadas son pequeñas, con un seguimiento a corto-medio plazo y son también heterogéneas en cuanto a las características de los pacientes y las dosis administradas. El estudio publicado con el seguimiento más largo, en una población de 116 pacientes a lo largo de 36 años, no mostró desarrollo de cáncer de tiroides ni leucemia en ningún paciente²⁹. Hay que destacar el pequeño tamaño muestral, lo que hace que el poder estadístico del estudio sea insuficiente para poder asumir conclusiones. Este estudio se incluye en un metaanálisis publicado recientemente que analiza los resultados de una población total de 1.874 pacientes pediátricos con EG que recibieron I¹³¹ procedentes de 29 estudios distintos y describe una tasa de curación del 49,78%, una incidencia de hipotiroidismo del 37,85%, un 6,3% de recaídas y una incidencia de efectos adversos del 1,5%, entre los que se consideran: carcinogénesis, leucemia y defectos genéticos inducidos por la radiación⁵. Otro efecto secundario descrito tras la administración de I¹³¹ es la hipocalcemia por afectación de la glándula paratiroides³⁰, que no ha sido evidenciada en ninguno de nuestros pacientes.

En nuestra opinión y experiencia, el tratamiento con I¹³¹ es una alternativa segura y eficaz en pacientes puberales y consideramos más recomendable utilizar dosis ablativas con

el objetivo de la destrucción de la glándula y la inducción de hipotiroidismo.

En conclusión, el tratamiento con ^{131}I en la EG pediátrica es seguro, lleva a la remisión completa a costa de hipotiroidismo y no exacerba la oftalmopatía. Puede considerarse en pacientes puberales o por lo menos mayores de 5 años, como opción curativa cuando no existe respuesta a AT o ante efectos secundarios importantes con esta medicación. La cirugía quedaría restringida a los casos con bocio grande, oftalmopatía grave o niveles muy altos de anticuerpos anti-TPO. Sin embargo, serían necesarios estudios en grupos amplios y homogéneos de pacientes que incluyan seguimientos prolongados para determinar las dosis más adecuadas y la seguridad a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Bibliografía

- Lefranchi S, Mandel SH. Graves' disease in the neonatal period and childhood. Philadelphia: Clinical Text; 1995.
- Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;8:1171-7.
- Coca A, Colino E, López Canapé M, Alonso M, Barrio R. Enfermedad de Graves en el niño pre-escolar. *An Pediatr (Barc).* 2005;63:259-62.
- Reid JR, Eheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Pharm Physician.* 2005;72:623-30.
- Chao MA, Jiawei X, Guoming W, Jianbin L, Wanxia L, Driedger A. Radioiodine treatment for pediatric hyperthyroid Graves' disease. *Eur J Pediatr.* 2009;168:1165-9.
- Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Cincial review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3767-76.
- Barrio R, López-Capapé M, Martínez-Badás Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment. *Acta Paediatr.* 2005;94:1583-9.
- Chiapponi C, Stocker U, Mussack T, Gallwas J, Hallfeldt K, Ladurner R. The surgical treatment of Graves disease in children and adolescents. *World J Surg.* 2011;35:2428-31.
- Sosa JA, Tuggle CT, Wnag TS. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3058-65.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;17:593-646.
- Turner N, Driver I, Salotti J, Perace M, Cheetham TD. Increasing use of radioiodine in young people with thyrotoxicosis in Great Britain. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:715-8.
- Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:801-3.
- Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefberg Z, Philip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3678-82.
- Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkielstain G, Heinrich JJ. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:1249-55.
- Rubio O, Muñoz MT, Pozo J, Argente J. Enfermedad de Graves: estado actual y revisión de 20 casos. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:131-6.
- Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JS. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:740-2.
- Lombardo F, Messina MF, Salzano G, Rabbone I, Lo Presti D, Calcaterra V, et al. Prevalence, presentation and clinical evolution of Graves' disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:221-5.
- Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Pérez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome. *Clin Endocrinol.* 2009;71:110-4.
- Glaser NS, Styne DM. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics.* 2008;121:482-8.
- Bergman P, Auldism AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:176-82.
- Shulman Di Muhar I, Jorgensen EV, 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.
- Cheetham TD, Wraight P, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. *Horm Res.* 1998;49:258-62.
- Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:59-63.
- Chen DY, Chen TH. Comparison of the effectiveness of ^{131}I and antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2005;43:507-9.
- Zheng W, Jian T, Guizhi Z, Zhaowei M, Renfei W. Analysis of ^{131}I therapy and correlation factors of Graves' disease patients: a 4-year retrospective study. *Nucl Med Commun.* 2012;33:97-101.
- Rivkees SA. The treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:1095-111.
- Rivkees SA. Graves' disease therapy in children: truth and inevitable consequences. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:953-5.
- Ma C, Kuang A, Xie J, Liu G. Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;3:CD006294.
- Read CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol.* 2004;89:4229-33.
- Komanosiy K, Raghavan S. Hypocalcemia following treatment with radioiodine in a child with Graves' disease. *Thyroid.* 2012;22:218-22.