

## ARTICULOS DE REVISIÓN

HIPERTIROIDISMO:  
ENFERMEDAD DE GRAVE'S

Hernando Vargas Uricoechea\*

## RESUMEN

*La enfermedad de Grave's se caracteriza por hipertiroidismo, oftalmopatía, bocio difuso y, rara vez, dermatopatía, es un desorden auto-inmune en la cuál la presencia de un anticuerpo estimulador se une al receptor de TSH y activa la función glandular. La enfermedad se acompaña de un número de síntomas directamente relacionados con el exceso de hormonas tiroideas. Aunque el diagnóstico puede ser relativamente fácil en el paciente con signos y síntomas floridos, el clínico debe ser conciente de la presentación heterogénea de la entidad, particularmente en el anciano ó en pacientes con enfermedad subclínica. Debido a la morbilidad a que conlleva incluso en las formas leves de la enfermedad, el tratamiento encaminado a alcanzar el estado de eutiroidismo es mandatorio.*

**Palabras Clave:** Bocio, dermatopatía, enfermedad de Grave's, hipertiroidismo, oftalmopatía, tionamidas, tiroidectomía, yodo radioactivo.

## HISTORIA

La enfermedad de Grave's fue probablemente descrita por primera vez por Caleb H. Parry hacia el año 1786, en un informe en el que relata haber tratado a una mujer de 37 años de edad la cual se presentó con cuadro de bocio, palpitaciones, taquicardia y exoftalmos, varios meses después de uno de sus partos. En los siguientes 27 años Parry aseguró haber manejado cuatro pacientes más con iguales características, aunque éstas últimas no parecen haber pre-

sentado exoftalmos; y aunque no fue sino hasta 1813 donde asoció una posible conexión entre los hallazgos anteriores, se refirió al bocio de los pacientes erróneamente como "broncocele".

El trabajo de Parry no recibió el reconocimiento que ha merecido ya que nunca publicó la descripción de sus casos, sin embargo dicha descripción puede aseverarse que es la que más se asemeja a la presentación de la enfermedad de Grave's (1,2).

Recibido para evaluación: enero 27 de 2005. Aprobado para publicación: febrero 28 de 2005.

\* Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Profesor Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca.

Correspondencia: [hernandovargasu@hotmail.com](mailto:hernandovargasu@hotmail.com)

Robert Grave's describe tres casos de mujeres con bocio y palpitations sin exoftalmos entre los años 1834 y 1835. Un cuarto caso que además se presentaba con proptosis, el cual fue suministrado por su amigo y colega William Stokes permitió que en 1835 reportara los casos como un síndrome clínico caracterizado por taquicardia, bocio y exoftalmos.

En 1840 Von Basedow describe la gama de cambios oculares, incluyendo ulceración y perforación corneal, mixedema localizado y muchas de las características clínicas de la enfermedad, no obstante, él estaba convencido que el desorden era una manifestación de tuberculosis (3). A pesar de las grandes publicaciones y descripciones posteriores, la enfermedad es ampliamente reconocida con el epónimo: enfermedad de Grave's.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se ha considerado el espectro de la enfermedad tiroidea autoinmune como un continuo, que abarca desde el hipotiroidismo producido por enfermedad de Hashimoto, hasta el hipertiroidismo originado por la enfermedad de Grave's, con diversas presentaciones, incluyendo el espectro oscilante y variable de las tiroiditis subagudas.

La enfermedad tiroidea autoinmune es la más frecuente de las enfermedades autoinmunes órgano-específicas, con una frecuencia notablemente mayor para el hipotiroidismo (cinco veces más frecuente) que para la enfermedad de Grave's.

La incidencia de la enfermedad varía según la serie revisada, según el área geográfica estudiada, según la ingesta de yodo y según el sexo. La mayoría de las series reportan una tasa de incidencia de 15 a 50 por 100.000 años/persona de seguimiento, no obstante, estudios basados en población inglesa reportan una incidencia de 80 por 100.000 mujeres por año y de 10 por 100.000 hombres por año. La prevalencia de la enfermedad en la población general es de 0.5-1.0% (4,5).

Estos cambios que se presentan en la incidencia pueden ser el reflejo del perfeccionamiento de los métodos diagnósticos más que un cambio real en las tasas de incidencia, el aumento en la ingesta de yodo se ha planteado como un factor que afecta la incidencia de enfermedad de Grave's en la población, por ejemplo, en Japón donde la ingesta de yodo en la dieta puede ser mucho más alta que en la mayoría de los países, la incidencia puede alcanzar cifras de 200 por 100.000, es más, el suplemento de yodo en la dieta en poblaciones con deficiencia leve a moderada de yodo puede aumentar el número de casos de la enfermedad. Por otra parte, se ha podido demostrar que en algunas áreas con

cierto grado de deficiencia de yodo el suplemento del mismo se asocia con una disminución de hasta un 33% en la incidencia de enfermedad de Grave's (6).

La predominancia de la enfermedad en el sexo femenino es evidente, la relación mujer:hombre es de 5-10:1 y aunque se puede presentar a cualquier edad, es más comúnmente vista en adultos de 20-50 años de edad, es mucho menos frecuente en la infancia, en donde sigue un patrón de presentación más frecuente en niñas, con una relación 15:1 respecto a niños de la misma edad (7).

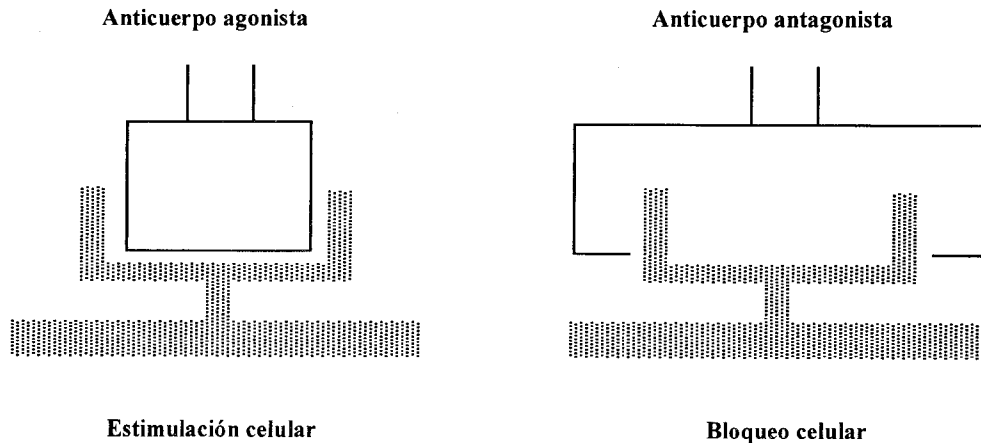
## ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La enfermedad de Grave's es uno de los desórdenes endocrinos más frecuentes en la práctica clínica diaria, y aunque la etiología es desconocida, es ampliamente aceptado el concepto de que es una enfermedad autoinmune. Las personas con la enfermedad desarrollan la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra el receptor de la hormona estimulante del tiroides, además existe una arrolladora evidencia que demuestra que la hipersecreción de hormonas tiroideas es mediada a través de la unión del auto anticuerpo al receptor de TSH en zonas de la membrana tiroidea.

Los autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH también pueden inhibir la actividad de la adenilato ciclasa ó la producción de AMP cíclico mediado por TSH, manifestándose entonces como un auto anticuerpo de tipo inhibitorio (figura 1).

En más del 95% de los pacientes con enfermedad de Grave's predominan los autoanticuerpos estimulatorios, sin embargo, también se han documentado autoanticuerpos inhibitorios, sin que se haya podido establecer con certeza cual es la razón de ser de éstos últimos en pacientes con enfermedad florida, de hecho, algunos pacientes coexisten con ambos autoanticuerpos y el efecto biológico puede estar influenciado por la concentración sérica de los mismos (8,9). Aunque es lógico pensar que los pacientes con mayor severidad de la enfermedad deben tener mayor concentración de auto anticuerpos estimulatorios, no siempre es cierto en todos los casos.

Actualmente se considera que todo paciente con enfermedad de Grave's expresa auto-anticuerpos estimulatorios contra el receptor de TSH, aquella minoría de pacientes en los que no es posible cuantificar niveles detectables de estos autoanticuerpos en sangre se consideran que los producen de forma intermitente ó son producidos a un nivel bajo tal que los ensayos actuales son incapaces de



**Figura 1.** Autoanticuerpos presentes en la enfermedad tiroidea auto inmune. La figura de la izquierda demuestra la presencia de anticuerpo estimulador del receptor de TSH, la expresión del mismo permite la activación de la glándula, traduciéndose clínicamente como hipertiroidismo. La figura de la derecha demuestra la presencia de anticuerpo inhibidor del receptor de TSH, la expresión del mismo permite la inactivación de la glándula, traduciéndose clínicamente como hipotiroidismo.

detectarlos o tal vez son expresados a un nivel alto, pero únicamente a nivel tiroideo con bajas concentraciones séricas.

No se conoce exactamente el mecanismo por medio del cuál el auto anticuerpo se une al receptor de TSH y lo activa; algunos estudios con secuencias de receptor de TSH y receptores de TSH mutados han revelado que el autoanticuerpo se une a epítopes en el dominio extracelular del receptor de TSH, estos epítopes integran segmentos no continuos que superponen el sitio de unión para la TSH (10).

Se ha propuesto desde el punto de vista inmunológico cierto imbalance en la relación de las células T lo cual interviene en la regulación de la producción de auto-anticuerpos contra el receptor de TSH, pero este imbalance descrito no se ha podido reproducir en otros modelos, incluso, originando resultados contradictorios. Debido a la ausencia de disponibilidad de receptor de TSH purificado, la especificidad de las células T no puede ser determinada, por lo tanto se dificulta notablemente la valoración de los cambios en la relación total de las células T (11).

Los pacientes con enfermedad de Grave's pueden expresar otra serie de anticuerpos dirigidos hacia otra serie de antígenos. El más importante y más frecuente es el dirigido contra el receptor de TSH (TSHr). Otros antígenos presentes de manera frecuente en la enfermedad incluye la Peroxidasa Tiroidea (TPO) y la Tiroglobulina, y recientemente se involucra al transportador intratiroideo de yodo; mientras que el autoanticuerpo contra el receptor de TSH

tiene una importancia demostrada en la patogenia de la enfermedad, los anticuerpos anti-TPO y anti-tiroglobulina tienen un papel poco relevante al igual que la importancia de los anticuerpos dirigidos contra el transportador intratiroideo de yodo (12)

El TSHr pertenece a una gran familia de receptores acoplados de proteína G que se unen a nucleótidos de guanina y es estructuralmente muy similar a otros receptores hormonales como el receptor de la hormona foliculo estimulante (FSH) y el receptor de Gonadotropina coriónica-hormona Luteinizante; a pesar de lo similar en su estructura con éstos otros receptores, parece ser que únicamente el TSHr es capaz de servir como un autoantígeno efectivo.

Las razones por las cuales la enfermedad de Grave's se presenta en ciertas personas, y por qué en ciertos grupos familiares no se detecta, son desconocidas. Los estudios realizados en gemelos monozigotos demuestran que la tasa de concordancia de la enfermedad oscila entre un 30-50%, y en gemelos dizigotos la tasa de concordancia es cercana al 5%, lo que indica que el antecedente genético y el medio ambiente juegan un papel preponderante en la aparición de la entidad.

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) localizado en la región cromosómica 6p21 es llamado el sistema de antígeno leucocitario humano (ALH). El sistema CMH-ALH tiene un papel crucial en la respuesta inmune incluyendo los aspectos de autoinmunidad. En la enfermedad de Grave's se ha encontrado asociaciones con polimorfismos de genes

dentro del sistema CMH-ALH, las asociaciones más prevalentes se originan en la clase II y más específicamente en la región DR3, se ha considerado que la expresión aberrante de la clase II es necesaria para la inducción de la enfermedad, aunque ésta es una hipótesis atractiva, no hay datos concluyentes al respecto.

La expresión del gen citotóxico asociado al linfocito T (CTLA-4) confiere un aumento en el riesgo relativo de desarrollar enfermedad de Grave's de alrededor de 2.0 (13,14,15,16).

A pesar del entendimiento actual que se tiene en la actualidad respecto a la presencia del TSHr y de su importancia en la enfermedad, existen puntos de gran controversia, uno de esos puntos es la expresión del receptor en sitios extratiroideos como en la región orbitaria. La expresión del TSHr en ésta región se ha considerado como el blanco principal en la patogenia de la orbitopatía por Grave's, actualmente se sugiere que la expresión orbitaria del TSHr está presente en fibroblastos y adipocitos de la órbita, ésta expresión del receptor junto a una respuesta mediada por citoquinas (interleuquina 4 y 10) factor de necrosis tumoral alfa e interferon gamma permite a lo largo del tiempo mayor predisposición a fenómenos inflamatorios, infiltración linfocítica y acumulación de glicosaminoglicanos, propios tanto de la orbitopatía como de la dermatopatía (17,18).

Se han propuesto ciertos factores que podrían estar implicados en el desarrollo de la enfermedad de Grave's; como se ha mencionado previamente, la enfermedad puede desarrollarse a cualquier edad, siendo mucho más frecuente en ciertos grupos étnicos, y en mujeres más que en hombres, por lo que, se plantea que existen factores capaces de originar mayor predisposición a ésta entidad. Los factores de

riesgo predisponentes para desarrollar enfermedad de Grave's se describen en la Tabla 1.

### Factores genéticos

La expresión del HLA-B8, HLA-DR3 haplotipo DQA1\*0501, se asocia con una mayor predisposición a la enfermedad al igual que la expresión del CTLA-4, en contraste, la expresión del HLA DR B1\*07 se ha asociado como un factor protector para la aparición de la enfermedad, por lo tanto, los productos del complejo mayor de histocompatibilidad pueden afectar de forma diferente la respuesta autoinmune subsecuente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (19).

### Factores ambientales e infecciosos

Factores como edad y género, explican de forma parcial el desarrollo de la enfermedad. Como se aprecia en otras enfermedades auto-inmunes, algunos factores ambientales se asocian en la presentación de la enfermedad de Grave's. Si los factores medio ambientales tales como la presencia de alguna bacteria está envuelta en la aparición de la enfermedad, la pregunta lógica es saber cómo tal agente puede desencadenar una respuesta específica de auto-antígeno; un número importante de mecanismos puede aducirse. Dentro de esos mecanismos se describe la inducción de una respuesta inflamatoria que conlleva a la producción de citoquinas proinflamatorias que pueden causar una sobre expresión aberrante del CMH clase II, lo que origina como consecuencia la presentación de auto-péptidos por medio de las moléculas del CMH y causa activación de células T antígeno-específicas. La producción de citoquinas y el imbalance en las mismas causadas por la infección puede llevar a la iniciación de una respuesta autoinmune.

**Tabla 1.** Factores predisponentes para enfermedad de Grave's.

- Susceptibilidad genética.
- Infecciones.
- Estrés.
- Tabaquismo (especialmente asociada con oftalmopatía).
- Sexo femenino.
- Periodo post - parto.
- Uso de compuestos de yodo (incluyendo amiodarona).
- Litio.
- Terapia con interferon alfa.
- Terapia antiretroviral.
- Tratamiento para esclerosis múltiple: (anticuerpos monoclonales tipo campath 1-H)

Dentro de los micro organismos que se han propuesto y que tienen algún papel en la etiología de la enfermedad se destacan la *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Mycoplasma arthritidis*, el mecanismo fundamental por medio del cual éstos gérmenes pueden desencadenar una respuesta de autoinmunidad en la enfermedad no se conoce, sin embargo el modelo propuesto de mimetismo molecular es probable, éste modelo se ha insinuado en otros ejemplos de autoinmunidad como en la espondilitis anquilosante y otras artritis reactivas (20,21,22).

Otros factores desencadenantes mediados por estrés podrían, ocasionalmente, a través de vías neuroendocrinas iniciar la enfermedad, ó en algunos casos asociarse a recaídas en pacientes que han alcanzado estado de eutiroidismo posterior a tratamiento con tiamidas.

Estos factores son: tabaquismo, aunque éste tiene un sitio importante como desencadenante ó como evento que perpetúa la orbitopatía de Grave's, estado post-parto, Eventos laborales como pérdida del trabajo, divorcio, muerte de seres queridos, exposición a ciertos fármacos como Litio, tratamiento anti-retroviral y tratamiento inmuno-modulador en pacientes con Esclerosis múltiple. Estos factores se han descrito como eventos desencadenantes, a pesar de que su sola presencia no necesariamente se traduce en presencia de enfermedad (23).

En resumen, la enfermedad de Grave's es una enfermedad auto-inmune, causada por la expresión de un autoanticuerpo dirigido contra el receptor de TSH, el cual tiene un carácter estimulador. La activación de éste receptor se presenta tanto dentro como fuera de la tiroides, los factores genéticos y del medio ambiente podrían estar involucrados como desencadenantes de la enfermedad.

## HALLAZGOS CLÍNICOS

Las características clínicas de la enfermedad de Grave's y la severidad de las mismas depende de la duración de la enfermedad, la edad y la magnitud del exceso de hormona tiroidea. Cuando la tirotoxicosis se acompaña de bocio y signos y síntomas oculares, el diagnóstico de la entidad parece muy evidente, no obstante, hasta el 50% de los pacientes con la enfermedad pueden no tener hallazgos oculares al inicio de la enfermedad, haciendo el diagnóstico menos obvio (24).

Esporádicamente puede apreciarse pacientes con manifestaciones limitadas a un sistema u órgano en particular, en estos casos la presencia de diarrea, ginecomastia, labilidad emocional, pérdida de peso paradójica, pueden ser la mani-

festación inicial de la enfermedad de grave's, originando en la mayoría de las veces, retardo en el diagnóstico y tratamiento. Mención especial merece el paciente anciano, donde las manifestaciones iniciales pueden ser atípicas como anorexia, fibrilación auricular aislada, pérdida de peso, ansiedad y debilidad generalizada. En muchas ocasiones el paciente anciano convive con los síntomas durante largos periodos de tiempo generalmente acompañados de bocios pequeños y ausencia de enfermedad ocular. A ésta presentación clínica se le denomina hipertiroidismo "enmascarado ó apático" (25).

La presencia de enfermedades concomitantes también puede afectar la presentación clínica de la enfermedad, el empeoramiento emocional en un paciente con desordenes psiquiátricos de base, ó el empeoramiento del dolor en un paciente con enfermedad coronaria, o de la clase funcional en un paciente con insuficiencia cardiaca, puede estar asociado a una enfermedad de Grave's subyacente. Los pacientes con Diabetes Mellitus usualmente se asocian con mal control metabólico, y rara vez, con hipoglicemia (26).

El hipertiroidismo puede además precipitar una crisis adrenal en pacientes predispuestos, ya sea con insuficiencia adrenal de origen primaria ó secundaria ya establecidas ó en pacientes con insuficiencia adrenal asociada a síndrome de supresión adrenal secundaria al uso prolongado de esteroides. La presencia de parálisis periódica hipocalémica obliga a la búsqueda de la enfermedad sobre todo en pacientes de origen asiático.

El nerviosismo es el síntoma más común, puede manifestarse como incapacidad para concentrarse en tareas básicas, fatiga fácil e intolerancia al calor. Oligomeroreas, pérdida de peso, prurito, palpitaciones y sudoración excesiva, son entre otros, síntomas frecuentes de la entidad. Dentro de los signos más frecuentes se encuentran: taquicardia, bocio, el cual puede ser pequeño o grande, generalmente es difuso, de consistencia cauchosa, no doloroso, y en ocasiones con extensión al tórax, ésta última característica es medida clínicamente con la búsqueda del signo de Pemberton. El temblor fino distal, piel seca y caliente, ginecomastia y esplenomegalia son los más constantes en la presentación clínica de la enfermedad de Grave's (Tabla 2). (27,28).

Dentro de los desórdenes que se asocian con la enfermedad de Grave's se destacan las enfermedades auto inmunes endocrinas como: enfermedad de Addison, diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis linfocitaria, enfermedad de Hashimoto, falla gonadal primaria. Dentro de las enfermedades auto-inmunes no endocrinas se destacan: vitiligo,

síndromes miasteniformes, anemia perniciosa, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmune. Otros desórdenes asociados son: parálisis periódica hipocalémica y prolapsos de válvula mitral.

La oftalmopatía con hallazgos clínicos leves ocurre concurrentemente con el hipertiroidismo en un 30-45% de las veces, aunque la oftalmopatía clínicamente florida solo se presenta en un 5-10% de todos los pacientes con enfermedad de Grave's; En un 10% de los pacientes con oftalmopatía, las pruebas tiroideas son normales, aunque el hipertiroidismo termina desarrollándose en los 18 meses posteriores a la aparición de los hallazgos oculares (29). En raras ocasiones, la oftalmopatía puede asociarse a enfermedad de Hashimoto. La enfermedad ocular puede empeorar por el hipertiroidismo no controlado, ó por el hipotiroidismo que sigue después del tratamiento con yodo radio activo ó después de tratamiento quirúrgico. Con el fin de controlar la enfermedad, el adecuado manejo del hipotiroidismo permite que en algunos pacientes no se exacerben los síntomas y signos oculares, y además, en aquellos sin la enfermedad ocular el buen control del hipotiroidismo permite prevenir en algún grado éstos hallazgos, por lo que, el alcanzar el estado de eutiroidismo, se traduce en estabilización y mejoría de los signos y síntomas oculares de la enfermedad (30,31).

La orbitopatía en la enfermedad de Grave's se caracteriza por una fase inicial de síntomas que denotan gran intensi-

dad de la enfermedad, seguida de remisiones de duración variable, posteriormente se presenta una fase estática en donde los cambios oculares se estabilizan. El clínico que está a cargo de pacientes con enfermedad de Grave's y cambios oculares, puede realizar una valoración clínica rápida, que le permita tener una idea en general de la presencia de la misma y del enfoque de tratamiento que el paciente pueda beneficiarse.

Los signos más constantes en la clínica son la retracción palpebral y el edema peri orbitario, la actividad de la enfermedad ocular es de ayuda para el seguimiento de éstos pacientes y puede ser determinada por la asignación de 1 punto para la presencia de cada uno de los siguientes hallazgos: dolor retrobulbar espontáneo, dolor al movimiento ocular, eritema palpebral, enrojecimiento conjuntival, quemosis, edema de la carúncula y edema palpebral; el rango de esta clasificación de la enfermedad va de 0 a 7, y entre mayor puntaje, mayor actividad de la enfermedad; otras clasificaciones e índices de actividad de la enfermedad ocular se han propuesto, sin embargo, la falta de validez y confiabilidad de dichos índices no ha permitido su aceptación general en la práctica clínica (32).

La dermatopatía se presenta hasta en el 2% de los pacientes con enfermedad de Grave's. Cuando ésta se diagnostica, generalmente está asociada a oftalmopatía severa y se ha planteado que el trauma directo puede iniciar o exacerbar éste desorden. Desde el punto de vista clínico la dermatopatía

**Tabla 2.** Síntomas y signos de la enfermedad de Grave's.

Intolerancia al calor y nerviosismo	Taquicardia
Palpitaciones	Bocio
Diseña	Temblor fino distal y corea
Incremento de la sudoración	Piel seca y caliente
Pérdida de peso paradójica	Disminución de fuerza muscular en cintura pélvica y escapular
Aumento en el número de deposiciones, sin diarrea	Acortamiento en fase de relajación de reflejos tendinosos profundos
Diarrea	Aumento de la presión de pulso
Edema pedal	Atrofia muscular tenar e hipotenar
Fatiga, oligomenorrea, pérdida de libido	Alopecia
Sensación de cuerpo extraño ocular	Orbitopatía
Prurito	Taquipnea
Disfagia	Hiperhidrosis
Cefalea	Fibrilación auricular
Menos común: Anorexia, ganancia de peso y constipación	Menos común: ginecomastia, esplenomegalia y eritema palmar

se presenta como una induración que no deja fovea, hiperpigmentada, localizada principalmente en el área pre tibial (mixedema pretibial) y en el dorso del pié, usualmente en la forma de nódulos y placas pero ocasionalmente son confluentes, de bordes lisos. Rara vez las lesiones se localizan en la cara, codos o dorsos de las manos. En algunos pacientes se describe la acropaquia tiroidea y la onicolisis, éstas se presentan cuando el paciente ha vivido muchos años con la enfermedad y se correlacionan con títulos altos de auto anticuerpos contra TSHr.

## HALLAZGOS DE LABORATORIO

La glándula tiroides en condiciones normales secreta principalmente T4; la mayoría de la T3 presente deriva desde la T4 por medio de la monodeiodinación en tejidos periféricos. Tanto la T4 como la T3 son unidas a proteínas como la globulina ligadora de tiroxina (TBG), transtirretina y albúmina. Solamente el 0.025% de la T4 y el 0.35% de la T3, se encuentran en su forma libre, la cual es la que origina el real impacto de éstas hormonas en la circulación (33).

La enfermedad de Grave's es un síndrome, en el cual los datos encontrados en la expresión clínica del paciente son corroborados por el laboratorio y por algunos estudios imagenológicos. Todo paciente con signos y síntomas de hipertiroidismo ante la presencia de un nivel de hormona estimulante del tiroides (TSH) bajo o suprimido junto a un nivel de tiroxina libre (T4L) elevada, confirma el diagnóstico de hipertiroidismo. Si bien la enfermedad de Grave's es una de las causas de hipertiroidismo no todo hipertiroidismo es enfermedad de Grave's. Las características clínicas de la enfermedad mencionadas anteriormente junto con el juicio clínico permite hacer un diagnóstico correcto. Algunos pacientes manifiestan un número importante de hallazgos clínicos junto con un nivel de TSH bajo ó suprimido, con niveles de T4L normales, en estos casos la opción diagnóstica es estar ante la presencia de un hipertiroidismo subclínico, ó ante la presencia de hipertiroidismo por T3, en donde el principal marcador hormonal tiroideo que se eleva es la T3. Debido a que menos del 5% de los pacientes con enfermedad de Grave's se presentan con ésta última característica, no existen indicaciones claras para enviar niveles de T3, excepto cuando existe alta sospecha de lo anteriormente mencionado, por lo que, en el enfoque de laboratorio inicial, se debe ordenar únicamente niveles de TSH y de T4L.

Otras pruebas de laboratorio que hacen parte en la valoración de pacientes con enfermedad de Grave's, incluyen la medición de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y la medición de anticuerpos anti-TSHr, los primeros permi-

ten al clínico determinar la característica auto-inmune de la enfermedad, pero desde un punto de vista práctico, se conoce que la enfermedad tiene carácter autoinmune y además la positividad o no del anticuerpo no cambia la conducta definitiva ni en el diagnóstico ni en el tratamiento de la entidad (34, 35).

Los títulos de anticuerpos anti-TSHr merece mención especial, se ha tratado de valorar su importancia en la enfermedad en términos de valor diagnóstico, marcador de severidad, predictor de respuesta al tratamiento con tiamidas, entre otros. Tal vez, el punto de mayor relevancia en el estudio de éste anticuerpo, es que permite conocer aquellos pacientes con enfermedad multinodular tiroidea con hipertiroidismo bioquímico, en donde se tiene la duda si se está enfrentando a un paciente con bocio multi-nodular tóxico ó si se trata de un paciente con bocio multi-nodular que alberga realmente una enfermedad de Grave's.

Otra indicación que ha ido ganando adeptos en la medición de anticuerpos anti-TSHr es en el caso de una mujer embarazada, con antecedentes de enfermedad de Grave's previamente manejada con yodo radio activo o quirúrgicamente, en la cual, independientemente de su estado tiroideo actual, el nivel del auto anticuerpo debe ser titulado de forma temprana en dicho embarazo, ya que un título elevado predice el riesgo de hipertiroidismo fetal. Si el nivel del auto anticuerpo es alto, debe monitorearse el bienestar fetal en búsqueda de taquicardia, oligo amnios, bocio y velocidad de crecimiento aumentada (36, 37).

Desde el punto de vista imagenológico, no existen parámetros que clarifiquen qué pacientes deban someterse a éstos métodos diagnósticos. Cuando se está ante un paciente con bocio, exoftalmos, con signos y síntomas de hipertiroidismo, su diagnóstico más probable es de enfermedad de Grave's. No obstante, el diagnóstico no siempre es tan obvio, sobre todo en pacientes ancianos ó en pacientes hipertiroides donde se tiene la duda si se está ante una tiroiditis subaguda en fase hipertiroides vs enfermedad de hashimoto en fase hipertiroides vs ingesta subrepticia de hormona tiroidea vs enfermedad de Grave's. En éstos casos los estudios de imagen tipo gammagrafía con captación de I-131, definitivamente ayuda al enfoque diagnóstico de éste tipo de diagnóstico, la captación con I-131 permite valorar la funcionalidad de la glándula, la cual está notoriamente elevada en pacientes con enfermedad de Grave's.

Otra indicación para enviar estudio gammagráfico es en aquel paciente con hallazgos claros de enfermedad de Grave's, en donde existe la posibilidad de encontrarse con nódulos tiroideos fríos, en éstos casos si la gammagrafía

demuestra nódulos fríos, indica la necesidad estudiar dichos nódulos histológicamente antes de someter al paciente a tratamiento definitivo con yodo radio activo (38).

Otro tipo de imágenes como la ecografía tiroidea, tomografía computadorizada de cuello y la resonancia magnética nuclear de cuello, no tienen indicaciones claras en el enfoque inicial del paciente con enfermedad de Grave's, por lo que, no deben solicitarse de manera rutinaria por lo poco que pueden aportar en el diagnóstico y tratamiento, y por el costo que acarrear.

## TRATAMIENTO

Las metas del tratamiento de la enfermedad de Grave's son el control eficiente de los síntomas y la restauración del estado eutiroides. Idealmente, el tratamiento debe encaminarse a modificar los aspectos inmunológicos subyacentes de la enfermedad, no obstante, la modalidad de los tratamientos actuales no permiten enfocar el tratamiento de esta forma.

La piedra angular del tratamiento de la enfermedad de Grave's se basa en el uso de anti-tiroideos tipo tionamidas (carbimazole, metimazole y propiltiouracilo), tratamiento con yodo radio activo y cirugía. Se hará una revisión de los aspectos más importantes de estas modalidades de tratamiento y del uso de otro tipo de medicamentos con indicaciones en ésta enfermedad.

**Drogas anti-tiroideas (tionamidas):** Las tionamidas son medicamentos que se han utilizado por más de 5 décadas para el manejo de la enfermedad de Grave's; si bien en la última década, el uso ampliado del tratamiento con yodo radioactivo ha ido desplazando el sitio privilegiado de éstos medicamentos, aún son piedra angular en el manejo de la enfermedad.

Las tionamidas son derivados de la tiourea, y son activamente captados a nivel tiroideo a través de un gradiente de concentración. Este es un mecanismo apasionante de acción, donde se demuestra como un medicamento actúa concentrándose selectivamente en su órgano blanco. El metimazol (MTL) tiene poca unión a proteínas, mientras que el 75% del propiltiouracilo (PTU) se une principalmente a la albúmina, la vida media del PTU es de 60 minutos promedio, en comparación a la vida media del MTL que es de 4 a 6 horas, las tioureas no inhiben el atrapamiento de yodo ni la liberación de hormonas tiroideas, su mecanismo principal de acción es impedir la síntesis de hormonas tiroideas (39).

Mucho se ha escrito respecto al efecto periférico de inhibición de la conversión de T4 a T3 que posee el PTU, realmente se ha demostrado in vitro un efecto verdadero de inhibición de T4 a T3, por ser un potente inhibidor de la deiodinasa tipo I presente en tejidos periféricos, si embargo, el efecto real a nivel clínico no se ha demostrado, inclusive en pacientes con tormenta tiroidea, donde se ha sugerido como la tionamida de elección.

Las tionamidas tienen un efecto sobre el sistema inmune en pacientes con enfermedad de Grave's, se ha considerado que pueden modificar la respuesta inmunológica a través de la inhibición de la expresión de Interleukina 6, 13 y 15, permitiendo de ésta forma bloquear la síntesis de auto anticuerpos (40).

Las tionamidas con mayor disponibilidad comercial son el PTU y el MTL.

**Inicio de la terapia con tionamidas:** las tionamidas se han utilizado a dosis variables, de 100 mg tres veces por día para el PTU y de 30 mg día para el MTL han sido avocadas a lo largo del tiempo. Debe tenerse claro al inicio del manejo cuales son las metas a alcanzar en un paciente con la enfermedad. Cuando se trata de escoger una de las dos tionamidas más ampliamente disponibles, no parece existir grandes diferencias en la decisión que se tome, a pesar de existir reportes aislados que le atribuyen al MTL una ligera ventaja en eficacia respecto al PTU, concluyendo que probablemente el estado de eutiroidismo se alcanza más rápidamente con el MTL que con el PTU. Las dosis de ambos medicamentos son equivalentes, por lo que, 10 mg de MTL equivalen a 100 mg de PTU en términos de potencia. Las reacciones menores a las tionamidas (urticaria, rash, diarrea) se presentan tanto con el PTU como con el MTL en un 1-5% de las veces, los efectos adversos son relacionados con la dosis del medicamento en relación al MTL, no así para el PTU, en donde no se tiene claro si la presencia de eventos adversos son mediados por la dosis del medicamento o por algún componente idiosincrático. Una reacción mayor como la agranulocitosis, es potencialmente fatal y ocurre en el 0.2-0.5% de las personas expuestas al medicamento. Las reacciones menores desaparecen con la suspensión del medicamento y con el uso de anti histamínicos, las reacciones mayores responden bien si el tratamiento de soporte se inicia de forma temprana, por lo que se aconseja realizar recuento leucocitario de forma periódica, advirtiéndole al paciente que ante la presencia de síntomas como fiebre y/o disfgia consulte inmediatamente, ya que son los síntomas que generalmente preceden a la presencia de agranulocitosis.



La adherencia al tratamiento es un pilar fundamental en el manejo de éste tipo de pacientes, si bien es lógico pensar que la adherencia debe ser mayor entre menos cantidad de medicamentos ingiera el paciente diariamente. Se considera que la tasa de adherencia en personas que reciben MTL es del 83% vs 53% para PTU (41, 42).

La duración del tratamiento con tionamidas no debe exceder de 12 a 18 meses, las tasas de remisión más altas se alcanzan en este lapso de tiempo, por lo que tratamientos más prolongados no tienen ningún beneficio respecto a los de menor duración. El tratamiento combinado con levotiroxina (terapia dual) ha demostrado en cierto grupo étnico menos tasas de recurrencias de la enfermedad, en otras poblaciones no ha demostrado tal efecto positivo, se considera actualmente que el tratamiento combinado de tionamidas con levotiroxina no tiene impacto positivo en el resultado a largo plazo del paciente con enfermedad de Grave's, excepto en población japonesa, donde probablemente la expresión inmunológica de sus habitantes, y la dieta con alto contenido de yodo, permita que dichas personas tengan beneficio de éste tipo de "terapia dual" (43, 44, 45).

El predecir qué pacientes tengan más oportunidad de responder al tratamiento con tionamidas permite en algunas ocasiones escoger el tratamiento a seguir, ya sea tratamiento medicamentoso, yodo radio activo ó cirugía. Los factores asociados que se asocian con mejor ó peor respuesta al tratamiento con tionamidas se describen en la Tabla 3.

Se recomiendan las dosis bajas de éstos medicamentos, no hay evidencia que demuestre que dosis superiores de 20 mg día de MTL ó su equivalente en PTU, sean más efectivas que dosis menores, en pacientes con enfermedad leve a moderada, la dosis de MTL de 10-20 mg, una sola vez al día, es generalmente suficiente para el control de la enfer-

medad, el propiltiouracilo es recomendable suministrarlo 3 veces por día en dosis de 100 a 300 mg día máximo (42, 45).

Otros tratamientos orales para el control de la enfermedad incluyen el yoduro de potasio, agentes de contraste yodados, litio y perclorato de potasio, todos tienen la capacidad de control de la enfermedad como coadyuvantes a las tionamidas, nunca como agentes únicos de tratamiento.

**Terapia con yodo radioactivo:** El yodo radio activo se administra por vía oral como I-131 en forma líquida o en forma de cápsula. El yodo radio activo es incorporado rápidamente al interior de la tiroides y a través de la producción de emisión beta produce tiroiditis de radiación y fibrosis, resultando en eutiroidismo ó hipotiroidismo.

No existe asociación entre el yodo radio activo con defectos en el feto, sin embargo, si existe deseo de concepción en mujeres en edad fértil, debe diferirse ésta posibilidad al menos 6 meses después de la terapia. Tampoco existe asociación establecida entre infertilidad ó la incidencia de cáncer en general. Los pacientes deben ser informados respecto al hecho que la exposición gonadal posterior a la terapia es similar a la exposición observada posterior al uso de enema de bario ó similar a la exposición de una pielografía intravenosa.

A pesar de existir reportes que involucran la exposición al yodo reactivo con la presencia de cáncer de intestino delgado, ó con aumento de mortalidad sobre todo en pacientes ancianos, permanece poco claro si éstos hallazgos son debidos a la exposición al yodo (46,47).

Aunque lo ideal de la terapia es llevar al paciente a un estado de eutiroidismo constante, el alcanzar este objetivo es realmente difícil de alcanzar, se considera en la mayoría de las veces, como objetivo de la terapia, llevar al paciente a

**Tabla 3:** Factores asociados con alta o baja probabilidad de respuesta al tratamiento con tionamidas.

Alta probabilidad de remisión	Baja probabilidad de remisión
Sexo (mujer)	Sexo (hombre)
Edad (30-40 años)	Edad (Menor de 30, mayor de 40 años)
Títulos altos de anticuerpos anti-TPO	Embarazo con previa remisión de la enfermedad
Bocio de pequeño tamaño	Bocios gigantes, poca duración del tratamiento
Hipertiroidismo leve	Periodo post-parto
Títulos bajos de anticuerpo anti-TSHr	Títulos altos de anticuerpo anti-TSHr
Ausencia de exposición previa a tionamidas	Tratamientos previos con tionamidas
Ausencia de tabaquismo	Tabaquismo activo
Inicio de tratamiento temprano	Títulos altos de hormonas tiroideas
Ausencia de resistencia a tionamidas	Recaidas previas de la enfermedad

un estado de hipotiroidismo, evitando la probabilidad de recaídas como consecuencia del uso de dosis bajas del fármaco. De ésta forma, la mayoría de los clínicos prefieren dosis altas de yodo radio activo, asegurando el control de la enfermedad.

Al momento de la terapia, el clínico debe asegurarse de que no hay presencia de embarazo. Al administrarse de forma inadvertida el fármaco en mujeres embarazadas después de la semana 10-12 de gestación, cuando la tiroides fetal ha alcanzado desarrollo, puede llevar a hipotiroidismo congénito (48).

Cerca del 1% de los pacientes que reciben éste tratamiento pueden experimentar tiroiditis por radiación generalmente 5-10 días después de la terapia, ésta tiroiditis se presenta con dolor en región anterior de cuello, y frecuentemente se acompaña de hipertiroidismo, en estos casos, el tratamiento analgésico con acetaminofen controla el dolor y mejora el espectro de la tiroiditis, en raras ocasiones es necesario administrar esteroides, de ser necesario, esteroides como prednisona a dosis de 20-30 miligramos al día, durante 5-10 días es suficiente para mejorar el estado del paciente (49).

Aunque el tratamiento con drogas antitiroideas no debe usarse de forma rutinaria antes de la administración del yodo radio activo, ya que puede disminuir la eficacia del mismo, requiriendo en ocasiones aumentar la dosis calculada del fármaco, hay ocasiones donde el pretratamiento es aconsejable, como en pacientes de edad avanzada, con presencia de cardiopatía de base, o en alto riesgo de taqui- arritmias. El uso de antitiroideos debe suspenderse entre 48 y 72 horas antes de la terapia, y reiniciarse 3-5 días después de la misma, aunque ésta recomendación rara vez es necesaria (50).

Varios estudios han reportado asociación entre la administración de yodo radio activo con empeoramiento de la oftalmopatía. Se considera que hasta el 15% de los pacientes pueden afectarse, aunque en el 75% de los casos la oftalmopatía es leve y transitoria, que generalmente no requiere intervención específica. El uso de pretratamiento con esteroides se recomienda para pacientes con oftalmopatía severa y signos y síntomas de hipertiroidismo severo. Ante la presencia de signos y síntomas de hipertiroidismo posterior a la terapia, el uso de beta-bloqueantes tipo propanolol a dosis de 40-120 mg/día hasta la resolución de los hallazgos es una aproximación válida y aceptada.

El seguimiento de los pacientes después de la terapia debe realizarse cada 6-8 semanas después de la misma, durante los primeros 6 meses después del tratamiento, de ésta forma se detecta de forma temprana el eutiroidismo ó el

hipotiroidismo y se puede iniciar también de forma temprana el uso de hormona tiroidea cuando sea necesaria. Por razones desconocidas es frecuente encontrar pocos cambios en el nivel de TSH hasta 12 meses después de la terapia con yodo radio activo, por lo que, inicialmente el principal marcador de eutiroidismo ó hipotiroidismo se detecta con el nivel de T4 libre, ya que el descenso en su nivel hasta por debajo del rango de referencia indica la necesidad de iniciar el tratamiento con hormona tiroidea, éste descenso en el nivel de T4 libre es un reflejo muy probable de hipotiroidismo tisular.

**Tratamiento quirúrgico:** El tratamiento quirúrgico debe considerarse en los casos donde existen bocios gigantes, existencia de intolerancia ó antecedentes de reacciones severas a las tionamidas ó aquellos pacientes que rechazan el manejo con yodo radio activo ó embarazo, sobre todo en el segundo trimestre del embarazo, otras indicaciones son en pacientes con oftalmopatía severa, con pobre respuesta al tratamiento con tionamidas y pacientes con presencia de nódulos fríos en la tiroides, con alta sospecha de cáncer tiroideo.

La tiroidectomía subtotal controla la enfermedad en un 98% de los casos, con complicaciones específicas que incluyen el hipo paratiroidismo, parálisis de cuerdas vocales como consecuencia de lesión del nervio laríngeo recurrente. Antes del procedimiento quirúrgico el paciente debe llevarse lo más eutiroides posible a la cirugía con el fin de disminuir el riesgo de exacerbación del hipertiroidismo que amenaza la vida, el uso de propanolol, metimazol, hidrocortisona y ácido iopanoico se han sugerido para preparar al paciente antes del procedimiento quirúrgico (51, 52).

#### Otras consideraciones

En ocasiones la enfermedad de Grave's es detectada en programas de tamizaje en búsqueda de disfunción tiroidea, presentándose como hipertiroidismo subclínico (niveles elevados de TSH con niveles normales de T4 libre y T3) (53). En estos casos las modalidades de tratamiento ya descritas son igualmente aplicables en esta presentación.

Idealmente la mujer con enfermedad de Grave's, debe evitar el embarazo. En caso de presentarse, puede utilizarse las tionamidas a dosis bajas, manteniendo niveles de T4 libre en el rango superior de lo normal, o ligeramente por encima de este rango (36,54). El hipertiroidismo neonatal se presenta hasta en el 5% de los recién nacidos hijos de madre con la enfermedad, de allí la importancia de la valoración del bienestar fetal durante el embarazo en mujeres gestantes con la entidad.

Los pacientes con contraindicaciones para la terapia oral, terapia con yodo ó tratamiento quirúrgico, podría tener indicación para terapias alternas, el uso de embolización selectiva de arterias tiroideas ha demostrado controlar la enfermedad en pacientes seleccionados con estas contraindicaciones (55).

La oftalmopatía de Grave's amerita manejo conjunto con oftalmología y radiología clínica con el fin de determinar el mejor tratamiento en el paciente con orbitopatía, afortunadamente, la oftalmopatía severa, que requiere manejo especial ó quirúrgico tiene una frecuencia baja.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad de Gravés es un desorden complejo que afecta múltiples órganos y sistemas. Un alto nivel de sospecha se requiere en pacientes sin hallazgos clínicos obvios. Las modalidades terapéuticas disponibles permiten controlar la enfermedad en un porcentaje importante, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Los principales objetivos de investigación actual deben encaminarse al estudio de terapias que modifiquen el carácter auto inmune de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hennemann G.** Historical aspects about the development of our knowledge of morbus Basedow. *J Endocrinol invest* 1991; 14: 617–626.
- Adams DD.** Pathogenesis of the hyperthyroidism of Grave's disease. *Br Med J* 1965; 1:1015–1019.
- Sawin C.** Theories of causation of Grave's disease: A historical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 63–72.
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG.** The epidemiology of autoimmune thyroid disease. In: Volpe R, ed. *Autoimmune endocrinopathies* Vol. 15 of contemporary endocrinology. Totowa, N.J.: Humana Press, 1999: 141–162.
- Vanderpump M, Tunbridge W, French J.** The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty – year follow – up of the whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55– 66.
- Baltisberger B, Minder C, Burgi H.** Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 546.
- Wong G, Kwok M, Ou Y.** High incidence of juvenile Grave's disease in Hong Kong. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 697–701.
- Prabhakar B, Bahn R, Smith T.** Current perspective on the pathogenesis of Grave's disease and ophthalmopathy. *Endocrine Rev* 2003; 24: 802–835.
- Walker LSK, Abbas AK.** The enemy within: Keeping self reactive T Cell at bay in the periphery. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 11–19.
- Weetman A.** Grave's disease. *N Eng J Med* 2000; 343: 1236–1248.
- Weetman AP; Aijan RA, Watson PF.** Cytokines and Grave's disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 481–497.
- McIver B, Morris J.** The pathogenesis of Grave's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 73–89.
- Heward JM, Allahabadia A, Armitage M, Hattersley A, Dodson PM, Maclead K et. al.** The development of Grave's disease ant the CTLA-4 gene in Chromosome 2q33. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2398–2401.
- Kouki T, Sawal Y, Gardine C, Fislalen ME, Alegre ML, de Groot LJ.** CTLA-4 gene polymorphism at position 4a in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Grave's disease. *J Immunol* 2000; 165: 6606– 6611.
- Chen QY, Huang W, She JX, Baxter F, Volpe R, MacLaren NK.** HLA-DRB1\*08, DRB1\*03/DRB3\*0101, and DRB3\*0202 are susceptibility genes for Grave's disease in North American Caucasian, whereas DRB1\*07 is protective: *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 84: 3182–3186.
- Goughs S.** The Genetics of Grave's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 29: 255–266.
- Heufelder AE.** Pathogenesis of Grave's opthalmopathy: recent controversies and progress. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 532–541.
- Peacey SR, Flemming L, Messener A, Weetman AP.** Is Grave's dermopathy a generalized disorder? *Thyroid* 1996; 6: 41–45.
- Yanagawa T, Mangklabruks A, Chang YB, Okamoto Y, Fislalen ME, Curran PG, DeGroot LJ.** Strong association between HLA-DQA10501 and Grave's disease in a male Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 227–229.
- Camargo JF, Tobón GJ, Anaya JM.** Artritis reactivas. *Acta Med Colomb* 2004; 29: 26–32.
- Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L.** What is the evidence of Genetic factors in the etiology of Grave's disease? A brief review. *Thyroid* 1998; 8: 627–34.
- Tomer Y, Davies TF.** Infection, Thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993. 14: 107–120.
- Chiovato L, Pinchera L.** Stressful life events and Grave's disease. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 680–682.
- Geffner DL, Hershman JM.** B adrenergic Blockade for the treatment of hyper thyroidism. *Am J Med* 1992; 93: 61–69.

25. **Wall JR.** Grave's disease is a multi-system autoimmune disorders in which extraocular muscle damage and connective tissue inflammation are variable features. *Thyroid* 2002; 35–36.
26. **Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS.** Grave's disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1998, 87: 558–561.
27. **Ginsberg J.** Diagnosis and management of Grave's disease. *CMAJ* 168 (5): 575–585.
28. **Toft AD.** Clinical Practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512–516.
29. **Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al.** Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Grave's ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73–78.
30. **Weetman AP, Wiersinga WM.** Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international Survey. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 21–28.
31. **Burch H, Wartofsky L.** Grave's ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14: 747–793.
32. **Wiersinga WM, Prummel MF.** An Evidence – Based approach to the treatment of Grave's ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 2: 297–319.
33. **Bartalena L.** Thyroid hormone-binding proteins: update. *Endocr Rev* 1994; 13: 140–142.
34. **Orgiazzi J.** Anti-TSH Receptor antibodies in Clinical Practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 2: 339–355.
35. **Becker DV, Bigos ST, Gaitan E, Morris JC, Rallison ML, Spencer CA.** Optimal use of blood test for assessment of thyroid function. *JAMA* 1993; 269: 2736–2737.
36. **Lazarus JH, Kokandi A.** Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 265–278.
37. **Wallace C, Couch R, Ginsberg J.** Fetae thyrotoxicosis a case report and recommendations for prediction, diagnosis and treatment. *Thyroid* 1995; 5: 125–128.
38. **Ross DS.** Syndromes of thyrotoxicosis with low Radioactive Iodine Uptake. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 1: 169–185.
39. **Cooper DS.** Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Grave's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27: 225–247.
40. **Cooper DS.** Which antithyroid drug? *Am J Med* 1986; 80: 1165–1168.
41. **Cooper DS.** The side-effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist* 199; 9: 457–467.
42. **Cooper DS.** Antithyroid Drugs in the management of patients with Grave's disease. An evidence-Based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (8): 3474–3481.
43. **Hashizume K, Ichikawa I, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, Miyamoto T, et al.** Administration of thyroxime in treated Grave's disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 947–953.
44. **Raber W, Kmen E, Waldhausl W, Vierhapper H.** Medical therapy of Grave's disease: Effect on remission rates of methimazole alone and in combination with triiodothyronine. *Eur J Endocrinol* 142: 117–124.
45. **Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U, Szabolcs I, Pfeilschifter J, Meng W, Reschke K, et al.** Relapse of Grave's disease after successful outcome of antithyroid drug therapy: results of a randomized study on the use of thyroxine. *Thyroid* 2000; 12: 1119–1128.
46. **Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, Lescouarch J, et al.** Antithyroid drugs and Grave's disease prospective randomized assesment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 127–132.
47. **Becker DV, Sawin CT.** Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Semin Nucl Med.* 1996, 26: 155–164.
48. **Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N.** Frequency and significance of transient hyperthyroidism after radioiodine ablation for Grave's hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 1–5.
49. **Graham GD, Burman KD.** Radioiodine treatment of Grave's disease. An assessment of its potential risk. *Ann Intern Med* 1986; 105: 900–905.
50. **Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ.** Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205–223.
51. **Alsanea O, Clark OH.** Treatment of Grave's disease. The Advantages of surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 321–337.
52. **Leech NJ, Dayan CM.** Controversies in the Management of Grave's disease. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 273–280.
53. **Gharib H, Tuttle M, Baskin J, Fish LH, Singer PA, McDermott MT.** Consensus statement: subclinical thyroid Dysfunction: a joint statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologist, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581–585.
54. **Berghout A, Wiersinga W.** Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 536–542.
55. **Xiao H, ZHuang W, Wang S, Yu B, Chen G, Zhou M, Wong N.** Arterial embolization: A novel approach to thyroid ablative therapy for Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (8): 3583–3589.