



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TÍTULO DE TESIS:

**CURSO CLINICO DE PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE GRAVES EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
DURANTE EL PERIODO 2004-2014**

... ..

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN:

ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

**PRESENTA:
DRA. CAROLINA ROJAS BARRERA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. RAUL CALZADA LEON
DRA LUISA DIAZ GARCIA**



MÉXICO, D.F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CURSO CLINICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DURANTE EL PERIODO 2004-2014



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA



DR RAUL CALZADA LEON
CO-TUTOR DE TESIS



M en C. LUISA DÍAZ GARCÍA
ASESOR METODOLOGICA

INDICE

ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
OBJETIVO GENERAL.....	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
HIPOTESIS	16
MATERIALES Y METODOS.....	16
VARIABLES	21
ANALISIS ESTADÍSTICO	21
ASPECTOS ÉTICOS	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	35
CRONOGRAMA.....	36
ANEXO 1	37
BIBLIOGRAFÍA	43

1. ANTECEDENTES

La enfermedad de Graves es una tiroiditis autoinmune en la que existen anticuerpos dirigidos específicamente contra el receptor de tirotropina (TSH). Es la causa más común de hipertiroidismo en niño, aunque es una patología infrecuente en este grupo de edad.

Es más frecuente en caucásicos y asiáticos, y la menor incidencia se observa en africanos (en Estados Unidos de Norteamérica es 1/10,000, en el Reino Unido e Irlanda de 1/100,000 y en Hong Kong de 14/100,000), con una incidencia general de 0,1 por 100,000/año en preescolares, que aumenta paulatinamente con la edad, mostrando un pico en la adolescencia de 3 por 100,000/año en adolescentes (1).

En todas las poblaciones estudiadas es más frecuente en mujeres que en varones (5:1), corresponde a cerca de 15% de las alteraciones tiroideas en niños, es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes y su incidencia aumenta anualmente (2).

Patogénesis

Es una enfermedad autoinmune en que la hay presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (TSHR-Ab) que lo activan en forma permanente.

La gran mayoría de los pacientes tienen historia familiar de patología tiroidea autoinmune (3, 4) y por lo tanto se asocia a mayor prevalencia de otras patologías endocrinológicas autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1 e insuficiencia adrenal primaria, y no endocrinológicas como enfermedad celiaca, lupus eritematoso sistémico, vitíligo, miastenia gravis, anemia perniciosa y purpura trombocitopénica (5-6).

Algunos síndromes genéticos tienen mayor riesgo de cursar con tiroiditis, entre estos el de Down, el de Turner y el de Di George (1, 7, 8).

La causa no es clara pero se debe a una interacción entre factores genéticos (y que por lo tanto es heredable) en el 80% de los casos, factores ambientales en el

20% de los casos y sistema autoinmune.

Es una patología poligénica, que se ha asociado a genes del sistema HLA localizados en el cromosoma 6p, al gen del antígeno 4 linfocitario T citotóxico (CTLA-4) contenido en el cromosoma 2q33 y al gen PTPN22 (tirosín fosfatasa linfoide) que se encuentra en el cromosoma 1p13 (1).

El receptor de TSH es un receptor asociado a la proteína G con 7 dominios transmembrana. Se encuentra en tejido tiroideo, aunque también en tejido adiposo, fibroblastos, hueso, cerebro, riñón, testículo y células del sistema inmune, pero los roles fisiológicos no están aun claros (9)

La función del receptor es regular el crecimiento del tirocito así como la producción y secreción de hormonas tiroideas. No se han entendido bien los factores que inducen la autoinmunidad pero se cree que se asocia a susceptibilidad genética. La producción de auto-antígenos inicia contra el receptor localizado en la glándula tiroides y posterior se ven en otros sitios como en adipocitos, fibroblastos, células óseas, etc (10).

El anticuerpo, al unirse con el receptor de TSH estimula la producción de hormonas tiroideas, así como el aumento del tamaño de esta por aumento del tamaño de las células foliculares e incremento de la vascularización.

Microscópicamente se caracteriza por existir hiperplasia folicular, gotas de coloide intracelular, disminución del coloide folicular e infiltrado linfocitario de linfocitos T. La mayor concentración de linfocitos T predispone a una inflamación local ya que favorecen la remodelación del tejido y el aumento de citoquinas que reclutan linfocitos B productores de anticuerpos. En general habrá un desequilibrio entre las células T reguladoras y patogénicas que estarán involucradas en el desarrollo y la severidad de la enfermedad de Graves (1).

No todos los TSHR-Abs son estimuladores, hay unos que bloquean la acción de la TSH como ocurre en algunos pacientes con tiroiditis de Hashimoto y que por lo tanto ocasionan hipotiroidismo. En enfermedad de Graves se pueden ver de las dos clases de anticuerpos los estimuladores y los inhibidores y la severidad del

cuadro clínico dependerá del equilibrio entre estos (5).

Los anticuerpos estimuladores contra el Receptor de tirotropina (TSHR-Ab) se caracterizan por:

- Son específicos para enfermedad de Graves en comparación con otros anticuerpos tiroideos, y solo se encuentran en humanos (11).
- Son inmunoglobulina G1 de origen oligoclonal, a diferencia de la mayoría de los auto-anticuerpos que son policlonales (4).
- Estimulan la recaptura de yodo por la tiroides incluso en ausencia de TSH.

Cuando el linfocito T se pone en contacto con el receptor de TSH, se forma un complejo estable que permanece unido por tiempo prolongado, y que por sí mismo estimula a las células presentadoras de antígenos para generar citoquinas. Si el linfocito T no estimula la producción de citoquinas, permanecerá anérgico o incluso puede determinar la apoptosis de la célula tiroidea.

Las células tiroides expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que tienen un efecto coestimulador, por ejemplo CD40, para activar a los linfocitos T (12).

Hay varios mecanismos implicados en la patogénesis del inicio de la autoinmunidad. Entre éstas se encuentra la similitud de moléculas externas con moléculas internas. Hay evidencia de que la infección con *Yersinia enterocolitica* puede ser capaz de bloquear la unión de la TSH con el receptor y se han encontrado también similitud entre las secuencias retrovirales y el receptor de TSH (6).

Otro mecanismo es la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II por parte de las células epiteliales tiroideas que se ha supuesto ser ocasionado como resultado de infecciones virales de la glándula o por la presencia de antígenos tiroideos. Estas moléculas clase II están implicadas en la presentación de antígenos tiroideos e iniciar la respuesta autoinmune (13).

Factores de riesgo:

Se ha demostrado que uno o más de los siguientes se encuentran presentes en la mayoría de los pacientes que desarrollan enfermedad de Graves.

- Susceptibilidad genética: Es muy frecuente que exista historia familiar de tiroiditis autoinmune y/o de enfermedad de Graves, es más común en mujeres, y frecuentemente se encuentran hermanos afectados. Además de la asociación con genes implicados en otras enfermedades autoinmunes. en un estudios en pacientes caucásicos se encontró que HLA-DRB1*08 y DRB3*0202 aumentaban el riesgo de padecer la enfermedad en tanto que DRB1*07 tiene un efecto protector (14).
- Infección: La tiroiditis subaguda y la rubeola congénita se han asociado al inicio de expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, y también la infección por el virus de la hepatitis C aumenta el riesgo de tiroiditis autoinmune y de enfermedad de Graves, cuando los pacientes son tratados con interferón (4).
- Estrés: la gran mayoría de los pacientes tienen historia de un evento negativo psicológico, que se ha asociado a un estado de inmunosupresión.
- Género: más común en mujeres una relación 5:1, hay evidencia que cantidades moderadas de estrógenos aumenta la reactividad inmunológica. Pero la susceptibilidad como tal la da el cromosoma X, ya que la reactividad continua incluso después de la menopausia (8).
- Exposición al cigarrillo: Aunque en la edad pediátrica el tabaquismo es muy raro, los niños pueden ser fumadores pasivos. El mecanismo es aún desconocido.
- El estado post parto: Si bien el embarazo, particularmente en las pacientes adolescentes, es un estado de inmunosupresión por la disminución de la función de los linfocitos T y B, inmediatamente después del parto existe una reactividad inmune y las células fetales pueden contribuir al desarrollo de

tiroiditis postparto (15).

- Medicamentos: El uso de yodo y de amiodarona puede causar daño directo contra la célula tiroidea y aumentar los antígenos tiroideos. El interferón alfa, particularmente el Alemtuzumab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD52 de las células T para el tratamiento de esclerosis múltiple), aumenta el riesgo de enfermedad de Graves en 10-15%, si bien estos medicamentos no son de uso frecuente en pediatría (16)

Manifestaciones clínicas

Hay numerosos síntomas y signos que si bien en su conjunto son muy sugestivos de que existe enfermedad de Graves, cuando se analizan en forma aislada suelen ser inespecíficos, lo que hace que los pacientes del grupo pediátrico sean valorados por otras especialidades antes que por el endocrinólogo (1).

Los principales síntomas son irritabilidad, labilidad emocional, disminución del desempeño escolar, cambios en el comportamiento, aumento del apetito e insomnio (1).

Los signos más frecuentes son bocio con tiroides simétrica, firme, lisa y no dura y en ocasiones por el aumento de la vascularización se puede auscultar un soplo. Existe además taquicardia, hipertensión arterial, cabello delgado y friable, piel caliente, diaforesis, temblores distales en dedos y lengua, soplo precordial de eyección, pérdida de peso y diarrea.

La oftalmopatía es menos severa y menos común en los niños y se caracteriza por proptosis ocular, retracción de los párpados y desbalance en el tono de los músculos extra-oculares que dificulta la convergencia y otros movimientos.

Dentro de los datos auxológicos y de acuerdo a la duración e intensidad del hipertiroidismo se puede aumentar la velocidad de crecimiento y acelerar la maduración esquelética.

El mixedema es muy infrecuente en niños así como la alteración de la masa ósea, la cual puede recuperarse dos años posteriores a estar eutiroideo (1).

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse dependiendo de la edad. En un estudio se analizaron valoración auxológica, edad ósea, y examen físico completo según la edad y encontraron que en el grupo prepuberal los síntomas típicos de tirotoxicosis no son referidos frecuentemente, posiblemente porque los pacientes no lo saben describir, pero además llamo la atención que sus padres tampoco lo hicieron, aunque en el examen físico el 86% presentó taquicardia, el 100% bocio y el 50% exoftalmos. El hallazgo auxológico mas importante es el patrón de crecimiento acelerado que inicia incluso meses antes el diagnostico y que no se modifica con la pérdida de peso, con una maduración ósea adelantada entre 1,5 a 2,5 años lo que ocasionaba que todos los pacientes tuvieran una estatura por arriba de lo esperado de acuerdo a la talla media parental (17).

En lactantes es frecuente encontrar craneosinostosis y alteraciones en el neurodesarrollo (18).

DIAGNOSTICO

- Perfil tiroideo: TSH indetectable $< 0,3$ mU/l en todos los pacientes. Con T4L y T3L altas. En algunos pacientes se encuentra la T4L normal con T3L alta lo que es conocido como T3-toxicosis. Algunos paciente pueden cursar con hipertiroidismo leve con T4L y T3L en el límite superior normal, y en estos casos la prueba con hormona liberadora de tirotropina (TRH) es una opción diagnostica, ya que cuando existe hipertiroidismo se observa inhibición del aumento de TSH en respuesta a TRH, lo que confirma el diagnostico (1).
- Anticuerpos: los anticuerpos contra el receptor de TSH (TSHR-Ab) están positivos en un porcentaje muy elevado. También se puede medir anticuerpos contra peroxidasa y tiroglobulina para confirmar el origen autoinmune. (1)
- Imágenes tiroideas: Si bien en el pasado la gamagrafía se utilizaba en todos los pacientes para demostrar la forma y captación tiroideas, en la actualidad ha sido remplazada por ultrasonografía. Sin embargo también el

ultrasonido tiene limitaciones, ya que la ecogenicidad puede ser normal o estar disminuida, el aumento de la vascularidad también se observa en tiroiditis autoinmunes crónicas y el 10 % de los pacientes tienen un volumen tiroideo normal (1).

TRATAMIENTO

Se cuenta con 3 opciones: fármacos anti-tiroideos, cirugía o yodo radioactivo.

En las últimas guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) hay una sección de niños, que recomienda lo siguiente:

- los niños deben recibir metimazol, yodo terapia o cirugía.
- La yodo terapia no se debe realizar en menores de 5 años, es aceptable en mayores de 5 años, pero la dosis que debe recibir es menor de 10 μCi ; si el paciente tiene más de 10 años debe recibir 150 μCi /gr de tejido tiroideo.
- La tiroidectomía es una opción para el manejo definitivo en pacientes menores de 5 años pero debe ser realizada por un experto.

Anti-tiroideos

Los medicamentos anti-tiroideos son tionamidas que inhiben la síntesis de hormona tiroidea al interferir con la acción de la peroxidasa tiroidea en la yodación de los residuos de tirosina contenidos en la tiroglobulina. El propiltiouracilo bloquea además la conversión de tiroxina a triyodotironina (19).

En la actualidad se cuenta con metimazol (MMI) y con propiltiuracilo (PTU). La ATA recomienda tratamiento de primera línea con antitiroideos por 1-2 años, considerando que MMI es más efectivo que PTU, pero sugiere que si no hay remisión en este lapso, debe considerarse manejo definitivo.

La dosis que se debe usar de metimazol es de 0,5 mg/kg/día a 1 mg/kg/día con una dosis máxima de 30mg al día (1), y una vez se normalice la función tiroidea (lo que se espera en las primeras 2-4 semanas) se debe reducirse la dosis en 30-50% o más para mantener ese estado eutiroideo (1). Algunos grupos prefieren continuar con dosis altas y suplementar con levo-tiroxina es decir, “bloquear y remplazar”, a pesar de que algunos meta análisis han demostrados una alta

prevalencia de efectos adversos (16).

Se recomienda que antes de iniciar el uso de medicamentos anti-tiroideos, se realicen algunos estudios de laboratorio, particularmente biometría hemática, bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina.

Además se debe alertar a los padres sobre posibles efectos adversos para que informen de forma temprana a su médico, particularmente ante la aparición de rash purpúrico, ictericia, acolia, orina oscura, artralgia, dolor abdominal, náuseas, fatiga, fiebre o faringitis ya que si aparece se deben suspender los anti-tiroideos.

Una vez iniciado el tratamiento con el MMI, la función tiroidea (TSH, T4L y T3T) deben ser monitorizadas cada mes en los primeros 2-4 meses dependiendo de la severidad del hipertiroidismo (16).

Los efectos adversos observados con los medicamentos anti-tiroideos se relacionan sobre todo con la dosis, pero en términos generales el MMI es más seguro que el PTU. Los efectos adversos con el uso de MMI en niños ha sido reportada del 6-35%, entre efectos mayores y menores, los más frecuentes son reacciones alérgicas, rash, mialgias y artralgia que aparecen por lo general en los primeros 6 meses de tratamiento, aunque también puede ocurrir de forma tardía. En los primeros 100 días del inicio del tratamiento es cuando mas agranulocitosis ha sido descrita, sin embargo la prevalencia en niños es baja. La colestasis y la lesión hepatocelular también son mucho menos frecuentes que en adultos (16). En general se consideran efectos adversos menores el rash, prurito, pérdida de pelo, náuseas, disminución del gusto, y artralgia, en tanto que los efectos adversos son agranulocitosis, neutropenia, trombocitopenia, síndrome de Steven Johnson, hepatitis, colestasis e ictericia (18).

Si bien en México no existe PTU, y por lo tanto no hay posibilidades de su uso en el Instituto Nacional de Pediatría, vale la pena señalar que produce falla hepática fatal de evolución muy rápida en 1 de cada 2000-4000 (16).

Hay algunos factores que están asociado a menor remisión, como tamaño de la tiroidea más de 2,5 veces por arriba de lo normal para la edad, ser menor de 12

años, no ser caucásico, T4 libre al inicio del tratamiento mayor de 4 ng/dl o 50 pmol/l y niveles de anticuerpos altos mientras recibe tratamiento (aunque hay que considerar que no todo los anticuerpos son estimuladores y que existen recaídas con anticuerpos negativos) (18)

Una de las mayores controversias en el tratamiento médico es la duración de este. La ATA recomienda como primera línea el metizamol en un curso por 1 a dos años, luego debe ser discontinuado, o reducida la dosis para determinar si el paciente está en remisión. La tasa de remisión en este periodo de tiempo es del 20-30%, se considera remisión el estar eutiroideo por 1 año después de suspender el tratamiento (16).

Sin embargo existen múltiples estudio que reportan diferentes tasas de remisión con el uso de anti-tiroideos (25-65%) y duraciones variables del tratamiento (16,18).

Algunos estudios demuestran que el uso de antitiroideos por 3 cursos seguidos cada uno de 2 años disminuye la tasa de recaída, y que el 50% de los pacientes tuvieron remisión posterior a discontinuar anti-tiroideos, lo que concluye que los niños pueden utilizar tratamientos largos antes del tratamiento definitivo. Particularmente en Japón, donde la incidencia de patología tiroidea autoinmune es alta y no utilizan en niños yodo radioactivo, el uso prolongado de anti-tiroideos se asocia con una tasa acumulativa de remisión de 46,2% posterior al tratamiento hasta por 5 años (20).

También se ha descrito que la tasa de remisión aumenta en 25% por cada 2 años de tratamiento continuo hasta por una duración total de 8-10 años, con una tasa de recaída entre 36 y 47% (21).

Si las condiciones culturales, económicas o clínicas del paciente sugieren una probabilidad baja de remisión debe considerarse yodo o cirugía como primera opción (16).

Manejo complementario

El uso de betabloqueadores se recomienda en niños con frecuencia cardíaca por encima de 100 x min, palpitaciones o temblor. Se puede usar propranolol en dosis de 1-2 mg/kg/día o atenolol 0,5 mg-1 mg/kg/día. Si el paciente es asmático se recomienda utilizar un beta-bloqueador cardio-selectivo (16,18).

El tratamiento se puede administrar cada 12 horas y se debe suspender una vez el paciente esté eutiroides (19).

Yodo

La yodoterapia se usa más que la cirugía en niños en América que en Asia (18). La terapia con yodo¹³¹ es muy efectiva, y la tasa de recaídas es baja, pero si el paciente persiste hipertiroideo por más de 6 meses se recomienda repetir la dosis. En pacientes menores a 6 años de edad el uso de I¹³¹ se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer (1).

A pesar de la falta de estudios prospectivos en los pacientes tratados con yodo, y que solo se tienen datos retrospectivos, no hay evidencia de disminución de la fertilidad, de anomalías congénitas ni aumento en la pérdida de embarazos en mujeres que recibieron I¹³¹ o de incremento de malignidad comparando con la población general (18).

El objetivo del yodo es eliminar un porcentaje suficiente de células tiroideas funcionales para que la hiperproducción de las restantes mantenga concentraciones normales de hormonas tiroideas en sangre, pero es muy frecuente que a mediano y largo plazo el daño acumulativo a las células tiroideas ocasione hipotiroidismo.

La ATA recomienda que se use más de 150 µCi de yodo por gramo de tiroides. Pero cuando la tiroides pesa más de 50-80 gramos se recomienda 200-300 µCi de yodo por gramo. En tiroides mayores de 80 gramos se recomienda cirugía. Algunos centros utilizan dosis fijas de 15mCi en todos los niños, y si bien no hay estudios de cuál sea la mejor opción, con las dos opciones se obtiene una respuesta adecuada.

La radioactividad del yodo es excretada por saliva, orina, y materia fecal, por lo que se debe informar a los familiares para evitar la exposición con yodo.

Una vez se ha realizado la yodoterapia, se debe tener un perfil tiroideo mensual, ya que se espera que entre el 2 y 3 meses posteriores a la administración de I^{131} el paciente se encuentre eutiroideo o hipotiroideo (16).

En algunos pacientes con oftalmopatía, sobre todo cuando ésta es severa y/o en los adolescentes, se ha visto que pueden ser benéfico el uso de glucocorticoides (dexametasona, prednisona o prednisolona), iniciándose 1 día posterior a la ablación y durante un período de 1 a 3 meses (18).

Los efectos adversos del yodo son en general leves y poco frecuentes. Menos del 10% de los pacientes refieren molestias leves en la zona tiroideas (que se pueden manejar con analgésicos), sialorrea o disminución de la producción de saliva, ardor de la mucosa oral, sensación de calor o cefalea.

Algunos estudios han relacionado la presencia de cáncer tiroideo con exposiciones de I^{131} entre 0,1-25 Gy o 0,09-30 $\mu\text{Ci}/\text{gr}$, sobre todo en población con ingesta insuficiente de yodo (16).

Cirugía

Se recomienda como tratamiento definitivo en menores de 5 años o cuando el volumen tiroideo es mayor a 80 gramos. Se requiere una preparación previa a la tiroidectomía que consisten en recibir de 1-2 meses anti-tiroideos, y 10 días previos a la cirugía se debe administrar yoduro potásico 50 mg de yodo/gota (Lugol[®]), 3-7 gotas tres veces día, para disminuir la vascularidad de la glándula (16,21).

La tiroidectomía puede ser total o parcial (16). Aunque algunas publicaciones recomiendan total para disminuir el riesgo de recurrencia del hipertiroidismo, en caso de presentar nuevamente hipertiroidismo se recomienda que se utilice yodoterapia dado el aumento del riesgo de complicaciones quirúrgicas (19).

Las complicaciones quirúrgicas más comunes son hipoparatiroidismo, parálisis de

cuerdas vocales por lesión del nervio laríngeo recurrente, lesiones a los vasos del cuello (arterias, venas y circulación linfática), así como cicatrización queloide. El riesgo es mucho menor si es el cirujano es experto en cuello (19).

PRONOSTICO

Se considera remisión de la enfermedad cuando el paciente tiene función tiroidea normal posterior a un año de suspensión de antitiroideos. Y se define recaída como la presencia de hipertiroidismo posterior a disminución de la dosis o suspensión de los anti-tiroideos (16).

En el grupo pediátrico a pesar de ser una patológica infrecuente, se ha referido que existe una tasa baja de remisión y una alta de recaída, siendo peor en el grupo prepuberal. El 75% de los pacientes recaen 6 meses posteriores a la interrupción de tratamiento y el 10% a los 18 meses (19).

La existencia de auto-anticuerpos tiroideos como factor predictivo es difícil de analizar, ya que algunos estudios describen que los niños tienden a tenerlos negativos o con valores bajos, en tanto que otros refieren que los niveles de anticuerpos son más altos en menores de 5 años (19).

La tasa de remisión durante 2 años en niños tratados con anti-tiroideos por un período de 2 años, es menos del 30%, significativamente menor que en adultos, observando el mayor porcentaje de recaída en los primeros 6 meses de haber suspendido el tratamiento (1).

2. JUSTIFICACION

A pesar de ser una enfermedad infrecuente tiene impacto importante en la salud. Ya que puede ser una enfermedad mortal si no se trata; y se asocia a comorbilidades serias multisistemicas, que impactan no solo en la salud, si no en gastos elevados de estancias hospitalarias e incapacidades permanentes.

Hasta el momento no se conoce ni la prevalencia, ni el curso clínico de la enfermedad en los niños mexicanos; lo cual podría favorecer a un abordaje inadecuado de la enfermedad; es por eso tan importante conocer el comportamiento de la enfermedad, su evolución, la respuesta al manejo y el pronóstico de la población a la que nos enfrentamos. Ya que el comportamiento puede variar en diferentes grupos poblacionales y es fundamental tener datos propios de la enfermedad para aplicar o rechazar las recomendaciones actuales

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Graves es una patología infrecuente, la cual puede aparecer en cualquier edad; corresponde cerca del 15% de las alteraciones tiroideas en niños, es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes y su incidencia aumenta anualmente (2).

Tiene una incidencia de 0,1 por 100,000 al año en preescolares, que aumenta paulatinamente con la edad, mostrando un pico en la adolescencia de 3 por 100,000 al año (1).

Las hormonas tiroideas están implicadas en la función normal de todos los órganos del cuerpo, la alteración de estas sea por hiperfunción o hipofunción impactan de forma negativa en la calidad de vida, incluso poniendo en riesgo de muerte al paciente.

En el grupo pediátrico se ha documentado una baja tasa de remisión, menos del 30% tratados durante 2 años con antitiroideos y una alta tasa de recaídas en comparación con los adultos (1). El 75% de los pacientes recaen 6 meses posterior a la interrupción del tratamiento con antitiroideos y el 10% a los 18 meses (19).

Actualmente se cuenta con 2 opciones de tratamiento: los antitiroideos que es la opción inicial en todos los pacientes; y la definitiva en la que se utiliza Yodo o cirugía. Respecto al tratamiento con antitiroideos, existen controversias en la duración del tratamiento, ya que actualmente no se cuentan con guías propias del

paciente pediátrico, y las recomendaciones son extrapoladas de adultos, sin embargo no se siguen por parte de la mayoría de los endocrinólogos pediatras lo cual es descrito en múltiples serie de casos en la literatura en donde se dan manejos prolongados con antitiroideos a pesar de altos riesgos de recaídas. Es un reto encontrar la mejor opción terapéutica en todos los pacientes ya que existen múltiples factores que afectan la respuesta al tratamiento, entre estos la adherencia la cual puede estar afectada por los altos costos de la medicación, la forma de administración, la disponibilidad de los medicamentos y el entendimiento de la enfermedad por el paciente y la familia.

Respecto a las opciones definitivas, no se acepta su uso en menores de 5 años por el riesgo de cáncer tiroideo, siendo una limitante en el uso de esta opción (1). Actualmente no se cuenta con datos del curso de la enfermedad en la población pediátrica mexicana ni de la adherencia al tratamiento, es indispensable contar con datos propios para mejorar la practica medica, y a pesar de ser una patología infrecuente tiene consecuencias graves en muchos casos irreversibles.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes en el momento del diagnostico de los pacientes con enfermedad de Graves que asisten al INP?

¿Cuál es el tratamiento mas utilizado, la duración, los efectos adversos; y cuantos pacientes terminan en tratamiento definitivo y porque?

¿Cuál es la frecuencia de remisión y recaída de los pacientes con enfermedad de Graves?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir el curso clínico de los pacientes con enfermedad de Graves que acuden al Instituto Nacional de Pediatría durante el período 2004-2014.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las principales manifestaciones clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico.
- conocer el tipo de tratamiento mas utilizado, indicación, la duración y los efectos adversos.
- Observar el porcentaje, la causa de la recaída y los factores mas comunes descritos en la bibliografía para recaída.

6. HIPOTESIS

- Las manifestaciones mas comunes serán: diarrea 10-30%, palpitations 65-90%, perdida de peso 50-85%, diaforesis en un 50-90%, taquicardia 86%, bocio en el 100% y exoftalmos el 50%.
- El tratamiento mas utilizado como primera opción será antitiroideos, la duración de antitiroideos se espera que sea aproximadamente entre 2-4 años dado el tipo de población tratada. Los efectos adversos de tratamiento con antitiroideos se esperan alrededor del 5-25%, entre estos los mas frecuentes serán rash, urticaria, artralgia y problemas gastrointestinales. El tratamiento de primera elección en recaída se esperaba que fuera yodo.
- La frecuencia de remisión será menos de 30% posterior al primer ciclo de 2 años de antitiroideos. La frecuencia de recaída será alta entre el 70-80% posterior al primer curso de antitiroideos, el 75% será en los primeros 6 meses y el 10% será posterior a 18 meses de la suspensión del tratamiento con antitiroideos.
- En general se esperaba que la población mestiza estudiada con enfermedad de Graves tuvieran similares frecuencias a las descritas en población caucásica.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Clasificación de la investigación

7.1.1 Diseño de estudio: Cohorte histórica de pacientes menores de 18 años que

asistan a controles en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y hayan sido tratados en esta institución en el período de 2004 a 2014.

7.1.2 Población: pacientes menores de 18 años con diagnóstico de enfermedad de Graves que tengan manejo y seguimiento en el INP durante el 2004 al 2014. El diagnóstico de enfermedad de Graves estuvo basado en cuadro clínico de hipertiroidismo, niveles altos de T4L y T3L con TSH suprimida, presencia de anticuerpos positivos contra algún antígeno tiroideo, inmunoglobulina estimulante tiroidea, o por alteración gamagráfica.

7.1.3 Criterios de inclusión

Expedientes clínicos de:

- Paciente con enfermedad de Graves que hayan sido tratados en el INP
- Menores de 18 años
- Que no tengan otra causa de hipertiroidismo.
- Tiempo de seguimiento entre los años 2004 al 2014.

7.1.4 Criterios de exclusión

Expedientes clínicos de:

- Seguimiento extrahospitalario
- Hipertiroidismo neonatal

7.1.5 Criterios de eliminación

- Expedientes clínicos incompletos, que no tuvieron el 50% de la información necesaria para cubrir los objetivos de esta investigación.

Se obtuvo la información a través de una búsqueda en archivo médico de los expedientes que tuvieran el diagnóstico de enfermedad de Graves e hipertiroidismo de los pacientes que asistieron a consulta de endocrinología en los años mencionados. Se revisaron 150 expedientes y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Los expedientes elegidos fueron 87 revisados y consignada su información en un cuestionario el cual se diseñó especialmente para este

estudio. Se organizó la información de las variables en Excel y se analizó en SPSS versión 20.

El cuestionario constaba de las siguientes variables

- Numero de expediente
- Edad del paciente en el momento del diagnóstico, en la recaída si la presentó, en el tratamiento con yodo, y en su última consulta de seguimiento. Se dividió las edades de los pacientes según las revisiones bibliográficas teniendo en cuenta en la severidad y el mayor riesgo de recaídas en tres grupos: menores de 5 años; pacientes entre 5,1 años -10 años; y en mayores de 10 años. (19).
- Sexo: se definió como femenino o masculino según las características clínicas.
- Historia familiar de patología tiroidea consignada en la historia clínica de ingreso, definida esta variable como si o no, además se tendrá en cuenta cual patología y que miembro de la familia la presentó.
- Historia familiar y personal de autoinmunidad consignada en la historia clínica de ingreso, definida esta variable como si o no y cual.

Se consignaron las manifestaciones clínicas asociadas a severidad del hipertiroidismo en niños en el momento del diagnóstico y en el momento de la recaída si llegara a presentarla, entre estas:

- La presencia de oftalmopatía se tomó en cuenta según el diagnóstico emitido por Oftalmología .
- Si presentó diarrea según las características de la materia fecal consignadas en la historia clínica las cuales tendrán que corresponder a la definición de Bristol 7: materia fecal acuosa sin ningún sólido que una pieza de materia fecal. (27).
- En la historia de pérdida de peso, se consignaron los kilos perdidos según lo refirió el paciente en su primera consulta de endocrinología.
- Alteraciones en el ánimo, se tomó en cuenta irritabilidad, labilidad emocional, nerviosismo, alteraciones en la concentración con mal desempeño escolar y alteraciones en el sueño. Todo referido por el familiar o el mismo paciente.

- Otros síntomas como diaforesis y temblor.

De los datos auxológicos se tomo en cuenta

- Peso del paciente al momento del diagnostico, que se tomo en cuenta sobre todo para la realización del índice de masa corporal.
- Talla del paciente al momento del diagnostico y en el momento de la ultima consulta de seguimiento; la cual se sacaron desviaciones estándar utilizando los valores de la organización mundial de la salud, para el diagnostico de talla según la población. Siendo diagnosticando como normal la talla que estuviera entre 2 y -2 desviaciones estándar para la población general, talla a pacientes con talla mas de -2 desviaciones estándar debajo de la media poblacional y talla alta a los pacientes con talla por encima de 2 desviaciones estándar de la media población.
- Se realizo diagnostico de desnutrición, peso normal, sobrepeso y obesidad. Percentilando el índice de masa corporal (IMC) y se utilizo la definición del centers fordisease control and prevention (CDC).
- La talla blanco parental consignada en la historia de ingreso de endocrinología y en la ultima consulta del seguimiento, comparándola con la talla del paciente y se definió si el paciente tenia talla baja respecto a su familiar, considerándose anormal mas o menos 4 cm.
- Se tomaron el registro de los signos vitales al momento del diagnostico consignado en la valoración de Endocrinología Pediátrica (frecuencia cardiaca y tensión arterial) , en el momento de la recaída si la presentó y en su ultima consulta. Se analizaron de acuerdo a las definiciones de Consensos del Pediatrics 2004 y de American HeartAssociation (AHA) 2006-2007 . (25,28). Las tensiones arteriales se percentilaron de acuerdo a su talla, si presenta tensión arterial mayor de la centila 95 definió en la base de datos como hipertenso. Respecto a la frecuencia cardiaca se tomo las definiciones normal o taquicardia según la AHA.
- la presencia de bocio definido como aumento del tamaño de la glándula tiroides al momento del diagnósticos y en el seguimiento.
- Estadio puberal: se utilizo para definir la clasificación de Tanner, definiéndose

estadio prepuberal al paciente sin ninguna característica sexual secundaria. Y puberal la presencia como mínimo de botón mamario en niñas y aumento de volumen testicular mayor de 3 ml en varones. (26).

De las herramientas diagnosticas se consigno:

- Bioquímicos: valores de TSH, T4L Y T3T al inicio del diagnostico, durante el recaída y en la ultima consulta de seguimiento. Niveles de anticuerpos al momento del diagnostico y al momento de la recaída, el tipo de anticuerpo.
- Radiología: se tuvo en cuenta los datos gamagráficos tiroideos.
- Tratamiento: se obtuvo la opción terapéutica mas frecuentemente utilizada en los pacientes, y entre las opciones estaban divididas como anti-tiroideos, yodoterapia o cirugía.

Respecto a los anti-tiroideos se evaluó tiempo de utilización; tiempo de remisión, el promedio de la dosis utilizada, eventos adversos y el apego.

De Yodoterapia se mirara la indicación, la edad, si hubo recaída posterior a yodoterapia, y los eventos adversos.

Cirugía se reviso si algún paciente había requerido cirugía, pero dado que no, no se analizo nada adicional.

- Se hallo la frecuencia de remisión, se observo en que grupo de edad era mas frecuente y en que sexo.
- Recaída se definió según la academia americana de tiroides como presencia de hipertiroidismo posterior a disminución de la dosis o suspensión de los anti-tiroideos. Se evaluó la frecuencia, la media de la edad de la recaída, la causa mas común, el tiempo del uso de anti-tiroideos, y el perfil tiroideo.

Del seguimiento aparte de lo ya mencionado se documento la edad de menarca con el fin de detectar menarca temprana definida como menarca antes de las 9 años, se evaluó la regularidad de los ciclos menstruales según lo referido por las pacientes en el expediente considerando normal los ciclos entre 28-45 días con duración de 8 días. Se registro el tratamiento actual.

Una vez recogidos los datos serán organizados y tabulados en Excel para luego

hacer el análisis estadístico.

7.2 VARIABLES. (VER ANEXO 1)

7.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue a conveniencia porque se revisaron los expedientes de todos los pacientes que asistieron a control al INP en los años referidos.

8.ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó el análisis descriptivo de acuerdo a las variables evaluadas; en caso de ser variables cualitativas se utilizaron análisis de frecuencias y porcentajes; para variables continuas, se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó el programa SPSS versión 20.

9.CONSIDERACIONES ETICAS

La ley general de salud en materia de investigación, define el artículo 17 las investigaciones sin riesgo, el cual por el tipo de estudio se clasifica como estudio sin riesgo.

Esta investigación fue realizada con datos tomados al paciente no generó ningún tipo de riesgo, además los investigadores en todo momento guardaron la información recogida con confidencialidad y que solo se usó para fines investigativos. Teniendo en cuenta que el estudio es retrospectivo, y los datos son tomados de historias clínicas, el paciente no estará expuesto a daño ni a riesgos.

Los investigadores guardaremos la información recogida con confidencialidad y solo se usarán para fines investigativos. No se tienen datos de identificación, por lo cual están protegidos los pacientes estudiados.

Todo el proceso de la investigación estuvo en permanente seguimiento y se revisó por el tutor clínico de la investigación que aseguró que se cumplan las consideraciones éticas previamente discutidas.

10. RESULTADOS

La población estudiada en total fueron 87 pacientes mestizos mexicanos, las características sociodemográficas están resumidas en la tabla 1.

Tabla 1.
Características sociodemográficas

Parámetro	Al diagnóstico	n (%)	Remisión n:29	Recaída n:20	Al final del seguimiento
Edad n:87	<5 años	3 (3,4%)		1(5%)	1(1,2%)
	5 años 1 mes- 10 años	27 (31%)		7 (35%)	8(9,8%)
	>10 años	57 (65,5%)		12 (60%)	73 (89%)
Sexo	Femenino	64(73,6%)	22 (75,8%)	13 (65%)	
	Masculino	23 (26,4%)	7 (24,13%)	7 (35%)	
Desarrollo puberal	Prepuberales	35/86(40,7%)	14/28 (50%)	11/19 (57,89%)	10 (11,9%)
	Puberales	51/86(59,3%)	14/28(50%)	8/19 (42,10%)	74 (88,1%)
Historia familiar de autoinmunidad	Si	5/86 (5,8%)	1/5 (3,44%)	1/5(5%)	
Historia familiar de patología tiroidea	Si	17/87(19,5%)	4 (13,79%)	4 (20%)	

La media de la edad al momento del diagnóstico era 11 años 1 mes. Los pacientes no tenían antecedentes personales de autoinmunidad. Los antecedentes de patologías autoinmunes familiares de primer grado referidas fueron 3 con vitíligo, 2 tiroiditis autoinmune y 1 hepatitis autoinmune. Uno de los pacientes tenían referidas dos patologías autoinmunes familiares (tiroiditis y vitíligo).

Los familiares de primer grado con historia de patología tiroidea, entre estas: enfermedad de graves en 7 pacientes, hipertiroidismo no especificado en 3

pacientes, bocio 1 paciente, hipotiroidismo en 1 paciente y cáncer tiroideo 1 paciente.

Las manifestaciones y signos clínicos fueron evaluadas al momento del diagnóstico, recaída y en el seguimiento. Son resumidas en la tabla 2.

Al momento del diagnóstico las manifestaciones más comunes fueron bocio, exoftalmos y pérdida de peso. Y en la recaída fueron empeoramiento del exoftalmos, alteración bioquímica sin síntomas y pérdida de peso.

La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico fueron puberales siendo el estadio puberal Tanner 4 el más común en 27/51 (52,9%), seguido por el estadio puberal Tanner 3 en total fueron 15/51 (29,4%) pacientes, Tanner 2 fueron 7/51(13,7%) pacientes y en Tanner 5 fueron 2/51 (3,9%) pacientes.

Tabla 2.

Manifestaciones clínicas

Manifestación clínica y signos clínicos	Al diagnóstico	Al final del seguimiento	Recaída
Taquicardia	33/86(38,4%)	1 /83(1,2%)	
Hipertensión arterial sistólica	12/84 (14,3%)	3 /82(3,7%)	1/20 (5,6%)
Hipertensión arterial diastólica	5 /84(6%)		
Diaforesis	26/87(29,9%)		
Exoftalmos	59/86(68,6%)		3/20(16,7%)
Retracción ocular	10/86 (11,6%)		
Temblor	56/86(65,1%)		
Alteraciones del ánimo	49/86 (56,3%)		
Diarrea	13/87 (14,9%)		1/20 (5,6%)
Bocio	86/87 (98,%)	24/84(28,6%)	
Pérdida de peso	57/87(65,5%)		2/20 (11,1%)
Asintomático			3/20 (16,7%)

De las características auxológicas se evaluaron al momento del diagnóstico y al final del seguimiento. Tabla 3.

Al momento del diagnóstico comparando con la población general la mayoría tenían talla normal, pero los pacientes que tenían consignada la talla media parental (46 pacientes) tenían talla alta al momento del diagnóstico. La talla final solo se valoro en pacientes que ya finalizaron crecimiento y se clasifico según la talla medio parental, viéndose que al final la mayoría superaron la talla medio parental.

Tabla 3.

Tallas de los pacientes

Parámetro	Al diagnóstico n:86	talla Medio parental (n:46) relacionada con la talla al diagnóstico*	Talla final ** n: 44
Talla Normal	80 (93%)	13 (28,3%)	18 (40,9%)
Talla Alta	1 (1,2%)	32 (69,6%)	20 (45,5%)
Talla Baja	5 (5,8%)	1 (2,2%)	6 (13,6%)

*talla al momento del diagnóstico relacionada a talla medio parental

** La talla final se vio solo en pacientes que ya finalizaron crecimiento y se relaciono con la talla medio parental.

Respecto al estado nutricional de los pacientes, al diagnóstico la mayoría tenían un índice de masa corporal normal al momento del diagnóstico seguido por desnutrición. Al final del seguimiento la mayoría continuaba teniendo un índice de masa corporal normal pero seguido de obesidad.

Tabla 4.

Estado nutricional

Estado nutricional	Al Diagnóstico N:86	Al final N:85
Desnutrición	28 (32,6%)	2 (2,4%)
Normal	41 (47,7%)	62 (72,9%)
Sobrepeso	10 (11,6%)	10 (11,8%)
Obesidad	7 (8,1%)	11 (12,9%)

De las ayudas diagnósticas bioquímicas resumidas en la tabla 5. Al momento del diagnóstico se le tomo perfil tiroideo a todos los pacientes con hipertiroidismo severo en la mayoría; solo a 30 pacientes se le tomo inmunoglobulina estimulante

tiroidea (TSI) de los cuales 28 fueron positivos. La mayoría de los pacientes tenían positivos otros anticuerpos siendo de predominio antiperoxidasa seguido de antitiroglobulina. De imágenes diagnosticas a la mayoría se le tomo gammagrafía tiroideo siendo positiva en la mitad de la población.

Tabla 5.

Ayudas diagnosticas

Laboratorios	Al diagnostico	Remisión	Recaída
Media de TSH μ U/ml	0,015		0,013
media			
Media T4L ng/dl	5,31		4,22
Media T3L pg/ml	17,55		13
TSI >140%	28/30 (93,3%)	13/26 (50%)	5/19 (26,3%)
Media de los títulos TSI	343,76		
TPO positivos	71/76 (93,4%)		
Media de los títulos TPO	592,16		
AgTG positivos	50/72 (69,4%)		
AgTG media de los títulos	213,11		
Gammagrafía Compatible con enf. Graves	43/86 (49,4%)		

TSH (Hormona estimulante tiroidea), T4L (Tiroxina), T3L (triyodotironina), TSI (inmunoglobulina estimulante tiroidea, TPO(anticuerpos antiperoxidasa,) AgTG (Anticuerpos antitiroglobulina)

La opción terapéutica utilizada como primera línea de manejo fue antitiroideo el cual el mas usado es tiamazol con una media de dosis de 0,7mg/kg/día, y viéndose una respuesta terapéutica con una media de 3 meses posterior al inicio.

La media de la duración del tratamiento con tiamazol fue de 2 años 4 meses.

Se agrupo los pacientes según la duración del tratamiento con tiamazol en 5 grupos; en el grupo1, 41/64 (64,06%) pacientes recibieron menos de 2 años de tiamazol, 9/64 (14%) pacientes recibieron entre 2,1 años y 4 años; 8/64 (12,5%) recibieron tiamazol durante 4,1 a 6 años; 5/64 (7,8%) pacientes recibieron tiamazol entre 6,1 a 8 años, y 1/64 (1,5%) paciente recibió tiamazol durante 8,1 a 10 años.

Se presentaron efectos adversos asociados al uso de tiamazol en 4 (4,6%)

pacientes, los cuales fueron rash en 2 pacientes y neutropenia en los otros 2 pacientes. Estos pacientes se les suspendió el tratamiento con tiamazol y se utilizó yodo para el manejo de la enfermedad de Graves. Ningún evento adverso fue mortal. El resumen de las opciones terapéuticas aparecen en la tabla 6.

Tabla 6.

Opciones terapéuticas

Tratamiento	Al diagnóstico	Seguimiento
Tiamazol	64 (73,5%)	
Yodo	23 (26,4%)	50 (61,7%)
Cirugía	0%	0%
Tiamazol y Levotiroxina	54/73 (74%)	25 (28,7%)
Levotiroxina		58 (66,7%)
Propanol	100%	0%
Ninguno	0	4 (4,6%)

Todos los pacientes recibieron manejo con propanolol para el control de los síntomas, no están registrados eventos adversos. El 74% recibió manejo bloqueo remplazo, que es la combinación de levotiroxina y tiamazol. No hubo eventos adversos importantes asociados a este tratamiento.

La segunda opción más usada fue el yodo radioactivo, en total se utilizó en 50/87(61,7%)pacientes, La indicación más común del tratamiento de Yodo fue asociado a factores sociales que no permitían asegurar el tratamiento con antitiroideo en 28 (56%) pacientes, 11 (22%) pacientes por no tener apego con el tratamiento con tiamazol , 7 pacientes (14%) por recaída, y 4 (8%) por efecto adversos asociados al tiamazol.

En 23/87 pacientes se utilizó como primera opción el yodo por problemas sociales. La media de la edad fue 12,9 años.

Del grupo de edad entre 5 años 1 mes a 10 años fueron 8/50 (16%), y del grupo

de mayores de 10 años fueron 42/50 (85%), ningún paciente menor de 5 años recibió tratamiento con yodo.

La dosis de Yodo mas utilizada fue de 15mCi en 45 (90%) y 5 (10%) pacientes recibieron dosis de 10 mCi debido a que tenían menos de 10 años.

La respuesta al yodo con la primera dosis fue adecuada 44 (88%) pacientes, en 6 (12%) requirieron segunda dosis, solo en 1 paciente no tuvo buena respuesta a pesar de dosis de yodo de 15mCi en las dos ocasiones, la primera vez por no tener remisión con tiamazol y luego por presentar recaída a la dosis de yodo. Este paciente era masculino con TSI positivos en 177% en el momento del diagnostico, sin antecedentes familiares de importancia ni personales.

Respecto a la recaída, la media de la edad de recaída fue de 13 años 6 meses. El 90% eran mayores de 10 años. La causa mas común de recaída fue no respuesta al tiamazol 14 (70%) y 6 (30%) por no tener apego al tratamiento. La manifestación clínica mas común de la recaída fue taquicardia, fue mas común en mujeres, prepuberales. Fue mas común la recaída en prepuberales 11/19 (55%), 1 paciente no tenia consignado estadio puberal.

La mayoría de los pacientes que cursaron con recaída 11/19 (55%) llevaban de tratamiento con tiamazol entre 0-2 años , 4/19(20%) llevaban mas de 2 años hasta los 4 años, 3/19 (15%) mas de 4 años hasta 6 años, y 2/19 (10%) llevaban entre 6 años a 8 años de tratamiento con tiamazol. Ver tabla 1.

La media de los años del seguimiento fue de 3 años 6 meses, aun hay pacientes en seguimiento. La mayoría de los pacientes son mayores de 10 años; 78 (89%) pacientes tenían mas de 10 años, 8 (9.1%) tenían mas de 5 años y menos de 10 años, y 1 (1,1%) paciente era menor de 5 años.

Solo 1 (1,1%) paciente continuaba con taquicardia, 3 (3,4%) pacientes estaban hipertensos, 24 (28,6%) persistían con bocio. De las mujeres 45 (51,7%) tuvieron menarca en edad normal, solo 1 (1,1%) curso con menarca temprana. Los ciclos

fueron regulares en 39(86,7%) y 6 (13,3%) tenían ciclos irregulares.

Actualmente 25 pacientes continúan en manejo de su enfermedad de Graves con tiamazol-levotiroxina, no han terminado su seguimiento.

11. DISCUSION

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune asociada a hipertiroidismo mediado por anticuerpos estimulantes del receptor de TSH.

Es infrecuente en la edad pediátrica tiene una incidencia anual variable desde 0,1 por 100.000 niños al año y aumenta a 3 por 100.000 adolescentes al año en los Estados Unidos. La afección pediátrica es del 1-5% de todos los pacientes con enfermedad de Graves. Esta reportado en la cohorte de Kaguelidou F, las características demográficas mas comunes de la presentación de la enfermedad de Graves son mujeres caucásicas, puberales, con historia personal o familiar de autoinmunidad (22). Nuestro estudio es una cohorte de 87 pacientes con enfermedad de graves diagnosticado en menores de 18 años, quienes fueron seguidos desde los años 2004 a 2014. De los pacientes estudiados se evidencio un predominio de la enfermedad en mujeres puberales, todas mexicanas, solo el 5,8% con historia familiar de primer grado de autoinmunidad, siendo la mas común vitíligo y 19,5% con historia de familiar de primer grado de patología tiroidea, siendo la mas común hipertiroidismo sin causa especificada.

Las manifestaciones clínicas del la enfermedad de Graves, son variables en los pacientes pediátricos, C Iglesias Fernández reporto la frecuencia de las manifestaciones en niños al momento del diagnostico encontrándose dentro de las mas comunes en orden de frecuencia el bocio 98%, taquicardia 82%, nerviosismo 82%, hipertensión arterial 71%, exoftalmos 65%, perdida de peso 60%, temblor 52% y diarrea 13% (23). En nuestra cohorte las manifestaciones clínicas en orden de importancia fueron bocio 98%, exoftalmos diagnosticado por examen físico de oftalmología 68,8%, perdida de peso 65,5%, temblor 65,1%, alteraciones del

animo 56,3% y diarrea 14,9%. No fueron comunes las manifestaciones cardiovasculares respecto a lo reportado en el estudio de Iglesias Fernández, solo el 38,4% cursaron con taquicardia, hipertensión arterial sistólica en el 14,3% e hipertensión arterial diastólica en el 6%. Llama la atención que aunque el 65,5% tuvo historia de pérdida de peso solo el 32,6% tenía desnutrición, sobrepeso el 11,6%, obesidad 7% y peso normal 47,7% al momento del diagnóstico. Posterior al tratamiento del hipertiroidismo hay mejoría del estado nutricional encontrándose normal en el 72,9%, desnutrición 2,4%, sobrepeso similar en el 11,8%

Llama la atención que la segunda manifestación clínica más común en nuestros pacientes fue el exoftalmos el cual fue diagnosticado con el examen físico de oftalmología; si bien las anomalías oftalmológicas en niños son frecuentes pero menos severas que en los adultos, el verdadero exoftalmos es raro en el grupo pediátrico. Según lo referido en el estudio de J. Léger. Las manifestaciones oculares más comunes en los pacientes pediátricos son la retracción ocular, la apertura palpebral amplia, proptosis y alteración de los movimientos oculares. (1).

Este mismo estudio refiere que los pacientes con enfermedad de Graves tienen aceleración de la velocidad de crecimiento y edad ósea adelantada (1); en nuestro estudio se encontró que el 93% de los pacientes tenían talla normal para la población general; de los pacientes que contaban con talla medio parental el 69,6% tenían talla alta y cursaron con talla baja el 2,2% al momento del diagnóstico. Sin embargo durante el seguimiento se evidenció que en los pacientes que finalizaron su crecimiento aumentó la frecuencia de talla baja a un 13,6%, disminuyó la frecuencia de talla alta a un 45,5% y de talla normal a un 40,9%.

Ningún paciente estudiado cursó con tormenta tiroidea, sin embargo la mayoría de los pacientes cursaron con una presentación clínica inicial severa, la cual es descrita por J. Léger, como la presencia de 2 de los siguientes hallazgos: taquicardia, hipertensión arterial, pérdida de peso y anomalías oftalmológicas

(1).

El diagnóstico del hipertiroidismo se confirma con perfil tiroideo, y otras pruebas bioquímicas más específicas para la etiología autoinmune por ejemplo la presencia de anticuerpos contra peroxidasa, tiroglobulina y el más específico para enfermedad de Graves son los anticuerpos estimuladores del receptor de TSH(TSI) y la presencia de estos soporta el diagnóstico de enfermedad de Graves.

Sin embargo no en todos los pacientes pediátricos los TSI son positivos, los reportes en la literatura son muy variables; Samar N y colaboradores reportan que los TSI fueron negativos en el 43% de los pacientes pediátricos con enfermedad de Graves, a diferencia del grupo de adultos en quienes en más del 90% los casos los TSI se encontraron positivos(24). Botero et al. Menciona 91% de TSI positivos en enfermedad de Graves en pediatría (25); T. Diana y colaboradores encontraron en un reciente estudio multicéntrico de 82 niños con enfermedad de Graves, una sensibilidad del 100%, especificidad de 92,68%(26). La causa de esta variabilidad es desconocida.

De nuestros pacientes Solo se tomó en 30 pacientes en la inmunoglobulina estimulante tiroidea (TSI), en laboratorios independientes del hospital porque no se cuenta con este estudio, de estos pacientes fue positivo en el 93,3%, en mayor concordancia con el reporte de Botero.

Dentro de las herramientas radiológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Graves se tiene la Gammagrafía de tiroides con Tecnecio 99 y captación de yodo. En la actualidad la única indicación de realizarla es cuando se tiene un diagnóstico dudoso; por ejemplo en síndrome de McCune Albright y en algunos casos de hashitoxicosis. Baskaran C (27), refiere que tiene una sensibilidad y especificidad del 100% para el diagnóstico de enfermedad de Graves en casos en los que se tiene duda. Sin embargo en nuestra población fue tomado en 86/87 de los

pacientes y solo en el 49,4% fue compatible con Enfermedad de Graves. Hay que tener en cuenta que al ser un estudio retrospectivo no estaba consignado las condiciones en las que fue tomado el gammagrama, si el paciente ya tenia tratamiento. Lo cual puede falsear los resultados. Pero independiente de esto, la gammagrafía de la tiroides es un procedimiento en el cual se expone a radiación al paciente así sea mínima, es mas costoso y aunque en el reporte de Baskaran C. muestra sensibilidad y especificidad alta, la población estudiada mostro una frecuencia alta de positividad de los TSI los cuales no son invasivo. Sin embargo se tendrá que evaluar en un estudio prospectivo la utilidad de la gammagrafía de tiroides en los pacientes mexicanos pediátricos con enfermedad de Graves.

En la actualidad no se cuenta con guías de manejo en pacientes pediátricos con enfermedad de Graves, existen dos opciones terapéuticas. La primera es bloquear la producción hormonal con antitiroideos y prevenir el hipotiroidismo con levotiroxina, sin embargo varios reportes en la literatura consideran que esta opción terapéutica aumentan los eventos adversos y disminuye la adherencia al tratamiento. (1,23). La otra opción terapéutica es tratar con antitiroideos y ajustar la dosis para que el paciente este eutiroideo, con esta opción se requiere de mas controles médicos. (23).

Otras de las controversias en el manejo es la duración del tratamiento con antitiroideo. Léger y colaboradores reportan un aumento de la tasa de remisión entre mas dure el tratamiento con antitiroideos, vieron que a pesar de tratamientos hasta 10 años con carbamazepil, presentaron baja frecuencia de eventos adversos. Sin embargo de los 152 pacientes de dicho estudio solo 44 terminan el ciclo de 10 años, con una alta deserción en el tratamiento típica de los pacientes pediátricos. (21). Otros recientes reportes en la literatura, Jevalikar comparan la duración del tratamiento con la tasa de recaída y la tasa de remisión en pacientes que recibieron manejo con antitiroideos por 2 años y por ciclos mayores de 2 años, comparando las tasas de recaída y de remisión, con un seguimiento a largo plazo,

concluyendo que la tasa de recaída y la falta de remisión en los pacientes que recibieron ciclos de antitiroideos por largo periodo de tiempo es similar a la de los pacientes que recibieron tratamiento por dos años. (28).

En nuestros pacientes la primera opción de manejo fue Tiamazol, con una media de tratamiento de 2 años 4 meses, el principal factor para esta duración fue la falta de apego y no por decisión medica. La respuesta al tratamiento con antitiroideo fue similar a la registrada en la literatura en nuestros pacientes. A los 3 meses la mayoría de las pacientes ya se encontraban eutiroideos. La dosis utilizada fue una dosis adecuada, la literatura recomienda entre 0,5-1 mg/kg/día de tiamazol y la que recibió la mayoría de nuestras pacientes fue de 0,7 mg/kg/día. (1).

Léger y colaboradores reportaron eventos adversos asociados al tratamiento con antitiroideos entre 5-25%.(1). En nuestra población la frecuencia de eventos adversos fue de el 4.6%. la mayoría fueron leves y no comprometieron la vida del paciente, no estaban asociados a la dosis del tiamazol ni a enfermedades de base de los pacientes. Los 4 eventos adversos que presento nuestra población estudiada fueron 2 pacientes con rash y 2 pacientes con agranulocitosis y fueron manejados con la suspensión del tiamazol y posterior se indico tratamiento definitivo con Yodo radioactivo.

Todos nuestros pacientes recibieron betabloqueador para el manejo de los síntomas y no cursaron con eventos adversos.

El 74% de los pacientes recibió tratamiento de inhibición-supresión con combinación de tiamazol y levotiroxina, no cursaron con eventos adversos asociados a esta combinación. La literatura no lo recomienda ya que no ha visto ningún beneficio, y en publicaciones recientes se ha asociado a peor pronostico y al aumento de la necesidad de tratamiento definitivo con yodo. (28).

La segunda opción mas usada fue el yodo radioactivo, en total se utilizo en

50/87(61,7%) pacientes, La indicación mas común del tratamiento de Yodo fue asociado a factores sociales que no permitían asegurar el tratamiento con antitiroideo en 28 (56%) pacientes, el resto de los pacientes que recibieron yodo las causas fueron: 11 (22%) pacientes por no tener apego con el tratamiento con tiamazol , 7 pacientes (14%) por recaída, y 4 (8%) por efecto adversos asociados al tiamazol. La media de la edad fue de 12 años 9 meses. Tal como refiere la bibliografía la mayoría tuvo adecuada respuesta al tratamiento con la primera dosis, solo un paciente requirió 2 dosis de yodo. No se documento ningún efecto adverso durante el tiempo de seguimiento. El efecto evidenciado en todos los pacientes fue hipotiroidismo permanente en los pacientes que recibieron yodo, tal como esta descrito en la literatura. (1).

La frecuencia de remisión en pacientes pediátricos es del 30%, en la población estudiada fue de 33% la cual fue similar a la descrita en serie de estudios. (1)

La remisión fue mas común en mujeres. No hubo diferencia según el estadio puberal; 13/26 pacientes tenían TSI positivos.

Se conocen unos factores predictores de menor remisión, entre estos son: la severidad bioquímica del hipertiroidismo, iniciar la enfermedad en edades tempranas, bocio grande, no ser caucásico y no tener apego al tratamiento con antitiroideos (1). Si describimos estos factores predictores para pobre respuesta en nuestra población, encontramos varios factores de riesgo para tener menos remisión, entre estos que la población era mestiza mexicana, todos tenían bioquímicamente hipertiroidismo severo, presentación en edades tempranas, bocio severo, mala adherencia al tratamiento. A pesar de esto se esperaba menor frecuencia de remisión, sin embargo es un valor que podría estar sobreestimado, ya que aun hay pacientes en tratamiento por mas de dos años y no se ha podido evaluar si hubo o no remisión, además varios pacientes por mayoría de edad ya no continuaron seguimiento en nuestra institución y se desconoce la evolución y el manejo actual.

Kaguelidou F y colaboradores reportan una tasa de recaída del 75% de los pacientes a los 6 meses posteriores a la interrupción de tratamiento y el 10% a los 18 meses. La frecuencia de nuestro estudio de recaída fue del 28,9%, es posible que sea mayor, ya que no se ha suspendido el tratamiento con tiamazol en 25 pacientes.

La recaída fue más común en mujeres pero hay que tener en cuenta que la mayoría de la población eran mujeres, la media de la edad de recaída fue de 13 años 6 meses. El 90% eran mayores de 10 años pero prepuberales. La causa más común de recaída fue no respuesta al tiamazol 14 (70%) y 6 (30%) por no tener apego al tratamiento. La manifestación clínica más común de la recaída fue taquicardia. La recaída fue más frecuente en pacientes que llevaban menos tiempo de tratamiento, pero hay que tener en cuenta que muchos de los pacientes con tratamientos prolongados se desconoce su evolución porque ya tienen seguimiento por mayoría de edad con endocrinólogo de adultos.

La media del seguimiento fue de 3 años 6 meses. Si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes eran mayores de 10 años al momento del diagnóstico, el periodo de seguimiento es corto.

Llama la atención que durante el seguimiento aumentó la frecuencia de obesidad y persistió la talla alta en el 45,5% de los pacientes que finalizaron crecimiento. Jevalikar y colegas reportan la persistencia de bocio en un 19,3%, y en nuestra población se evidenció una persistencia del bocio en el 28,6%.

Una limitación importante de este estudio es que se desconoce la evolución a largo plazo de los pacientes, ya que la mayoría eran mayores de 10 años al momento del diagnóstico y la media de seguimiento es muy corta para determinar frecuencias de recaída y de remisión más confiables, ya que si tenemos en cuenta varios pacientes se les dio egreso con tratamiento con antitiroideos.

12. CONCLUSIONES

La población mestiza mexicana estudiada tenían características demográficas, manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento, frecuencias de remisión y frecuencias de recaída similares que los pacientes pediátricos caucásicos.

Si bien la mayoría de los pacientes mexicanos estudiados tienen presentación clínica severa al momento del diagnóstico al parecer tienen frecuencia de remisión y recaída similar a las descritas en la literatura. Sin embargo se requiere de estudios de seguimiento más largos posterior a la suspensión del tratamiento para estimar de forma más confiables estas frecuencias. Teniendo en cuenta que en nuestra población hubo una alta frecuencia de tratamiento con yodo radioactivo y en la mayoría de los paciente no se siguieron las pautas para evaluar remisión.

El exoftalmos fue un hallazgo muy común en la población estudiada, se requiere de estudios prospectivos para evaluar si los paciente mexicanos tiene predisposición para tener exoftalmos, y adicionalmente ya que el diagnóstico es clínico en esta cohorte, podría ser de utilidad el uso de herramientas más objetivas para el diagnóstico de exoftalmos.

Hay que vigilar de forma más estricta el índice de masa corporal y hábitos de vida en los pacientes pediátricos ya que al momento del control de la enfermedad de Graves aumentó la frecuencia de obesidad.

Se deben realizar estudios prospectivos en los cuales se enfoque más al tratamiento y al seguimiento en edades adultas, con el fin de ofrecer la mejor opción en estos pacientes, ya que se conoce que tienen una baja frecuencia de remisión y alta frecuencia de recaída típica de paciente pediátrico.

Dada la baja frecuencia de remisión de estos pacientes, y alta frecuencia de mal apego, se sugiere estudios prospectivo para evaluar diferentes opciones terapéuticas, tiempo de tratamiento más cortos para mejorar apego y calidad de

vida

13. Cronograma

Actividad	Semestre					
	1m	2m	3m	4m	5m	6m
Anteproyecto y proyecto <ul style="list-style-type: none">- Búsqueda bibliografía- Elaboracion del protocolo- Elaboracion de la base de datos- Aprobacion	X	X	X			
Recolecciones de base de datos <ul style="list-style-type: none">- Tabulación de los datos				X		
Análisis estadístico					X	
Conclusiones					X	
Publicación						X

14. ANEXO 1

NOMBRE	DEFINICION	CATEGORIA	TIPO DE VARIABLE
Enfermedad de Graves	paciente con hipertiroidismo asociado a anticuerpos positivos contra el receptor de tirotropina.	-Con la enfermedad -Sin la enfermedad.	Cualitativa nominal.
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta la consulta, expresada en años.	Se dividirá en grupos de edades: -0 a 5 años -5,1 a 10 años -mayores de 10 años	Cuantitativa continua
Raza	Grupo de características biológicas que comparte un mismo grupo poblacional	-Caucásico -No caucásico	Cualitativa nominal
Sexo	Combinación de rasgos genéticos que resulta en especialización de organismos.	-Femenino -Masculino	Cualitativa nominal
Talla	Medida de estatura. Se evaluara al momento del diagnostico y al final del seguimiento.	En centímetros	Cuantitativa continua

Índice de masa corporal	<p>relación de peso y talla al cuadrado.</p> <p>en el que se considerará:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Desnutrición en centila menor del 6, -Normal entre >6 y centila 85. -Sobrepeso entre las centilas 85 y 95, -Obesidad centila mayor de 95. <p>Se evaluara al momento del diagnostico y al final del seguimiento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Desnutrición -Normal -Sobrepeso -Obesidad 	Cualitativa ordinal
Peso	<p>Fuerza gravitacional que actúa sobre un objeto. En este caso sobre el paciente.</p> <p>Se evaluara al momento del diagnostico y al final del seguimiento.</p>	Será expresado en kilogramos	Cuantitativa continua
Talla blanco familiar	<p>Es el promedio de tallas de los padres. Se observara al final del seguimiento si el paciente la alcanzo al finalizar crecimiento.</p>	-Centímetros	Cuantitativa continua
Estadio puberal	<p>Clasificación de caracteres sexuales secundarios.</p> <p>según la clasificación de Tanner, se definirá como paciente prepuberal quien no tenga ninguna característica sexual secundaria. Y puberal la presencia como mínimo de botón mamario en niñas y aumento de volumen testicular mayor de 3ml en varones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Puberal -Prepuberal 	Cualitativa nominal

Frecuencia cardiaca	Numero de latidos cardiacos por minuto. Taquicardia: frecuencia cardiaca en niños menores de 10 años mayor de 150 latidos por minutos y en niños mayores de 10 años mayor de 100 latidos por minutos en reposo	-Taquicardia - Normal	Cualitativa nominal
Tensión arterial	Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias . Se clasifica como normal, hipotensión e hipertensión, la cual es definida con tensión arterial sistólica o diastólica por encima de la centila 95 para género, edad y talla en 3 ocasiones	-Normotenso -Hipertenso	Cualitativa nominal
Historia de patología tiroidea familiar	La presencia de cualquier enfermedad que comprometa la glándula tiroides en alguno de sus familiares de primer grado.	-Presencia -Ausencia	Cualitativa nominal
Historia de autoinmunidad	La presencia de cualquier enfermedad generada por autoanticuerpos, en familiares de primer grado.	-Presencia -Ausencia	Cualitativa nominal

Manifestaciones clínicas	La presencia de signos y síntomas comunes con la enfermedad Graves.	-Diaforesis -Oftalmopatía -Temblor -Animo -Diarrea -Pérdida de peso -Bocio -Alteraciones del ciclo menstrual	Cualitativa nominal
Perfil tiroideo	Hormonas que reflejan la función del eje hipotálamo hipófisis tiroides. Siendo normal TSH 0,400-400 μ U/ml, T4L 0.8-1.9ng/dl, T3L 1.8-6 pg/ml, T4T 4.5-12.5 μ g/dl y T3T 70-180 ng/dl.	-Eutiroideo -Hipotiroideo -hipertiroideo	Cuantitativa continua.
Hipertiroidismo	TSH indetectable < 0,3 μ U/ml con T4L y T3L altas	Si No	Cualitativa nominal

Anticuerpos antitiroideos	<p>Son glicoproteínas que atacan antígenos mas comunes a nivel tiroideo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) -Anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb) -Inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (TSI) son autoanticuerpos contra los receptores de TSH que simulan el efecto estimulador de la TSH sobre el crecimiento tiroideo y la producción hormonal y causan hipertiroidismo en la enfermedad de Graves 	Títulos de los anticuerpos.	Cuantitativa discreta
Gamagrama Tiroideo con I 131	Aunque cada vez menos utilizada como ayuda diagnostica en Enfermedad de Graves hay unos hallazgos sugestivos de la enfermedad como el aumento del tamaño de La glándula y el aumento de la captación del medio de contraste.	<ul style="list-style-type: none"> -Compatible con Enfermedad de Graves. -No compatible 	Cualitativa nominal
Ultrasonido Tiroideo	Sugestivo de enfermedad de graves con la presencia de: Aumento de la vascularidad. Aumento del tamaño Aumento de la ecogenicidad.	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento de la vascularidad -Aumento del tamaño -Aumento de la ecogenicidad 	Cualitativa nominal

Tratamiento	Opciones terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Graves, se describirá dosis, el tiempo de uso, la indicaciones, los efectos adversos. Además se describirá si se uso el tratamiento supresor con levotiroxina ya que esta revaluado.	-Tionamidas -Yodo -Cirugia -Levotiroxina	Cualitativa nominal
Remisión	Paciente con función tiroidea normal posterior a un año de suspensión de antitiroideos.	Si No	Cualitativa nominal
Recaída	Definida como presencia de hipertiroidismo posterior a disminución de la dosis o suspensión de los anti-tiroideos. Se evaluara la edad de la recaída, la causa, el tiempo del uso de anti-tiroideos y el tratamiento despues de la recaida.	- si - no	Cualitativa nominal
Edad de menarca	Edad de la primera menstruacion	Años	Cuantitativa continua

15. BIBLIOGRAFIA

1. Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Elsevier Ltd; 2014 Mar;28(2):233–43.
2. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):398–402.
3. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(3):358–63.
4. Smith BR, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* 1974; 2:427.
5. Adams DD, Fastier FN, Howie JB. Stimulation of the human thyroid by infusions of plasma containing LATS protector. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:826.
6. Brix TH, Hansen PS, Hegedüs L, Wenzel BE. Too early to dismiss *Yersinia enterocolitica* infection in the a etiology of Graves' disease: evidence from a twin case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:491.
7. Menconi F, Hasham A, Tomer Y. Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α . *J Endocrinol Invest* 2011; 34:78.
8. Da silva JA. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:6.
9. Gershengorn MC, Neumann S. Update in TSH receptor agonists and antagonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4287–92.
10. Lafit R, Morshed SA, Zaidi M, Davies TF. The thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38-319.
11. Shimojo N, Kohno Y, Yamaguchi K. Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:11074.

12. Lohr J, Knoechel B, Abbas AK. Regulatory T cells in the periphery. *Immunol Rev* 2006; 212:149.
13. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983; 2:1115.
14. Chen QY, Huang W, She JX, et al. HLA-DRB1*08, DRB1*03/DRB3*0101, and DRB3*0202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB1*07 is protective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3182.
15. Ando T, Davies TF. Clinical Review 160: Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2965.
16. Bahn R, Burch H, Cooper D. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *THYROID* Volume 21, Number 6, 2011.
17. Lazar, o. Kalter-leibovici, a. Pertzalan, n. Weintrob, z. Josefsberg, and m. Phillip. Thyrotoxicosis in Prepubertal Children Compared with Pubertal and Postpubertal Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3678–3682, 2000.
18. Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):580–8.
19. Kaguelidou F, Carel JC, Léger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res*. 2009 Jan;71(6):310–7.
20. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, et al. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid*. 2014 Feb;24(2):2007.
21. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C. Positive impact

- of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):110–9.
22. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3817–26.
 23. Iglesias C, Rodríguez A. Hipertiroidismo. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:129-40.
 24. Rahhal SN, Eugster EA. Thyroid Stimulating Immunoglobulin is Often Negative in Children with Graves' Disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008; 21, 1085-1088.
 25. Botero D, Brown RS 1998 Bioassay of thyrotropin receptor antibodies with Chinese hamster ovary cell transfected with recombinant human thyrotropin receptor: clinical utility in children and adolescents with Graves' disease. *J Pediatr* 132:612–618.
 26. Diana T, Brown R, Bossowski A, Segni M, Niedziela M, König J, Bossowska A, Ziara K, Hale A, Smith J, Pitz S, Kanitz M, Kahaly G 2014 Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1648–1655.
 27. Baskaran C, Misra M, Levitsky LL. Diagnosis of pediatric hyperthyroidism: technetium 99 uptake versus thyroid stimulating immunoglobulins. *Thyroid*. 2015;25(1):37-42.
 28. Jevalikar G, Solis J, Zacharin M. Long-term outcomes of pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocr Met* 2014; 27(11-12): 1131–1136