

## TERAPIA DEL HIPERTIROIDISMO

J. J. AHUMADA

El hipertiroidismo, bien sea ocasionado por la enfermedad de Graves o por un bocio nodular hiperfuncionante, produce en el paciente síntomas y signos tan severos en la mayoría de los casos que, a pesar de no ser una entidad muy frecuente, su terapia ha ocupado siempre un lugar importante en las publicaciones endocrinológicas. De las tres modalidades terapéuticas actualmente en uso, el yodo radiactivo  $^{131}\text{I}$  es la más escogida para el tratamiento de los pacientes adultos. Su eficacia es ampliamente aceptada y los 46 años transcurridos desde las primeras aplicaciones (1), han permitido acumular suficiente información sobre la seguridad de su empleo (2-4).

Entre las ventajas de este tipo de terapia se cuentan: su relativa sencillez, el costo permisible, el manejo fácil y la ausencia de complicaciones significativas. Sin embargo, con el correr del tiempo ha quedado establecido plenamente que el tratamiento ocasiona un alto índice de hipotiroidismo (5-8). En esto radica la discrepancia frecuente entre las conductas terapéuticas de los diversos centros hospitalarios, pues es obvio que se desee ofrecer al hipertiroideo la respuesta más adecuada a su problema.

Desde que el yodo radioactivo fue introducido entre nosotros por Cortázar, en el Instituto Nacional de Cancerología en 1955, se ha acumulado suficiente experiencia para corroborar lo dicho anteriormente (9-13). La relación de los primeros casos tratados con  $^{131}\text{I}$  fue publicada en 1958 (9). Adicionalmente, en el presente número, el grupo de Orrego y colaboradores, de Medellín, presenta una excelente revisión de su casuística (14), la cual presta definido apoyo a la terapia isotópica.

La terapia antitiroidea con tionamidas continúa empleándose ampliamente como primera opción en el hipertiroidismo (15), pero el bajo porcentaje de remisiones (15-17), las frecuentes recidivas y las reacciones colaterales indeseables (3), no la convierten en la alternativa de elección en la actualidad. Algunos autores consideran que debe emplearse inicialmente en pacientes jóvenes, en manifestaciones leves de la enfermedad y glándulas pequeñas (4) y sugieren que la falla en la terapia en épocas recientes probablemente radica en el aumento de la ingesta de yodo en la población general (15). Tratando de mejorar los resultados de los escasos índices de remisión del hipertiroidismo, que están alrededor del 30-50% (15, 16) y del hipotiroidismo observado después de muchos años de finalizada la terapia con los antitiroideos, lo cual es probablemente debido al curso natural de la enfermedad (18), se ha adicionado un bloqueador beta-adrenérgico tipo propranolol, el cual ha disminuido la sintomatología de los pacientes (19), pero sin producir, por sí solo, una remisión satisfactoria de la enfermedad (20); sin embargo, su empleo como adyuvante en la preparación del paciente para cirugía o como complemento de la terapia con yodo radioactivo o antitiroideos, es ampliamente reconocido. Se le contraindica en la embarazada hipertiroidea por provocar disminución del tamaño de la placenta, retardo del crecimiento fetal, depresión respiratoria, hipoglucemia y bradicardia neonatal (21).

A partir de la introducción de la terapia con yodo radioactivo la cirugía del hipertiroidismo comenzó a hacerse cada vez menos frecuente, hasta el punto de que una de las razones para no efectuarla era la falta de cirujanos calificados en vista de la poca experiencia en este tipo de cirugía (22). Se alude, por otra parte, la necesidad de preparar adecuadamente al paciente, tiempo durante el cual se demora la mejoría satisfactoria de su enfer-

---

Dr Jaime J. Ahumada, Jefe Sección de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.E.

Solicitud de separatas al Dr Ahumada

edad (23, 24); el riesgo operatorio es alto en los pacientes con enfermedad de Graves, aun con buena preparación y las complicaciones postoperatorias no son raras, como la hipocalcemia, la parálisis de cuerda vocal y la hemorragia (4, 22). Sin embargo, con base en la elevada incidencia de hipotiroidismo provocado por el  $^{131}\text{I}$  y en la forma rápida como regresa al eutiroidismo el paciente operado, actualmente la tiroidectomía subtotal gana terreno en algunas áreas geográficas. En los centros especializados las complicaciones quirúrgicas son prácticamente nulas y se informan curaciones en un porcentaje elevado (22). Quienes promueven el regreso de la cirugía como terapia del hipertiroidismo, la recomiendan en pacientes jóvenes, en aquellos con bocios grandes o medianos, con hipertiroidismo severo o moderado, dejando el yodo radioactivo para pacientes mayores o aquellos en quienes se contraíndica la cirugía. Los anti-tiroideos estarían reservados para casos de hipertiroidismo leve, embarazo o bocio pequeño (22). La experiencia japonesa ha encontrado eco entre los ingleses quienes justifican el retorno de la cirugía en manos de cirujanos expertos (25).

Las razones presentadas para evitar en lo posible la terapia con  $^{131}\text{I}$ , por parte de quienes prefieren otro tipo de tratamiento, están relacionadas con las posibilidades de daño local por la radiación, la carcinogénesis, la leucemia, las alteraciones genéticas en las mujeres jóvenes con el riesgo de procrear hijos con malformaciones congénitas, la exacerbación de la tirotoxicosis y el hipotiroidismo, bien sea de aparición temprana o tardía (3)

La tormenta tirotóxica provocada por la terapia es una complicación temprana que se observaba, aunque raramente, en los comienzos de las experiencias con el  $^{131}\text{I}$  (2). Se debe a una tiroiditis por radiación con destrucción de folículos tiroideos y liberación de cantidades elevadas de hormonas tiroideas y tiroglobulina a la circulación. Las pocas observaciones se han hecho en pacientes que han recibido dosis grandes de  $^{131}\text{I}$  y/o con bocio nodular tóxico (4.26). Es conveniente, sin embargo, preparar adecuadamente a los pacientes con enfermedades cardíacas con-

mitantes, en vista de la remota posibilidad de esta complicación (3). Se ha mencionado, por otra parte, que la radiación local podría provocar lesiones a las paratiroides con hipofunción permanente de éstas; sin embargo, las bases para esta afirmación se han tomado de experiencias con irradiación externa y aún así se ha observado tanto la hiperfunción como la tetania en ambas modalidades de radiación, de forma que es probable que coexistan condiciones predisponentes o latentes en las paratiroides para desarrollar la disfunción (27-29). Ocasionalmente se ha observado sintomatología de tiroiditis subaguda alrededor de las 48 horas de administrada la terapia y hasta una semana después, pero esto ha ocurrido con dosis elevadas de  $^{131}\text{I}$  y cede espontáneamente en pocos días (2, 14).

Se ha comprobado que una dosis de radiación externa, usualmente de más de 50 rads, provoca un aumento en la incidencia de leucemia con un pico a seis años después de la exposición (4,30). Una dosis de 5.000 a 12.000 rads provocada por la terapia con  $^{131}\text{I}$ , produce una radiación a la sangre del orden de ocho a 16 rads. El estudio del Grupo Cooperativo para el Seguimiento de la Terapia de la Tirotoxicosis iniciado y auspiciado por el Centro de Sanidad Radiológica de los Estados Unidos en 1961 y terminado en parte en 1968, con el objeto de definir la incidencia de leucemia en los pacientes hipertiroideos tratados con  $^{131}\text{I}$ , cirugía o anti-tiroideos, reunió datos de 36.000 individuos, 22.000 de los cuales recibieron  $^{131}\text{I}$  y 14.000 cirugía o tionamidas. El análisis demostró que no hubo diferencias entre estos tres grupos en relación con la incidencia de leucemia, hecha la corrección por edad, sexo y tipo de leucemia. Pero sí se observó una mayor frecuencia de esta patología en los hipertiroideos evaluados, sin importar el tipo de tratamiento, en comparación con la población general, especialmente si la tirotoxicosis tenía una larga duración (3). La revisión completa de los casos de 1.005 mujeres que recibieron terapia con  $^{131}\text{I}$ , hecha por el grupo de la Clínica Mayo (31), no demostró aumento de la frecuencia de las principales causas de mortalidad general, constituidas por las enfermedades renales, cardí-

cas o cerebrovasculares, ni de cáncer. Tampoco se ha comprobado la aparición de cáncer de tiroides como resultado de la terapia (32). Las dosis de irradiación corporal total estimadas para esta población, estuvieron alrededor de 10 rads, lo cual no constituye un riesgo predisponente al aumento de enfermedad maligna. Con base en este tipo de experiencias y en los factores radiobiológicos y genéticos ampliamente investigados por muchos autores, se decidió incluir a los niños y adolescentes como candidatos a la terapia del hipertiroidismo con  $^{131}\text{I}$ . Desde un comienzo hubo diferencias notorias entre diversos autores, con la formación de grupos que han preferido la cirugía y/o los antihipertiroides para esta población específica, presentando resultados satisfactorios con esta modalidad terapéutica (33). Otros han administrado el  $^{131}\text{I}$  a pacientes en edades comprendidas entre los siete y los 18 años, incluyendo nuestro grupo del Instituto Nacional de Cancerología, con resultados muy favorables; en estos pacientes no se ha observado aumento de riesgos para cáncer, anomalías genéticas u otro tipo de alteraciones (34-36). Se ha preferido esta terapia en vista de las dificultades experimentadas en muchos centros por el procedimiento quirúrgico en tejidos tan frágiles como los del cuello del niño y la experiencia general de efectos colaterales indeseables con los antihipertiroides. En el presente la contraindicación del  $^{131}\text{I}$  como tratamiento del hipertiroidismo ya no incluye a la población infantil (37) sino exclusivamente a las mujeres embarazadas.

El hipotiroidismo, como secuela de la terapia del hipertiroidismo con yodo radioactivo, se ha observado desde las primeras experiencias con este tratamiento (38, 39). En vista del creciente número de informes sobre el aumento del índice de acúmulo anual de este trastorno, se han emprendido importantes revisiones de la numerosa casuística de pacientes tratados (5,7,8,40-41), con el fin de determinar las posibles causas del problema. Esto, partiendo del hecho de que la terapia se administra teniendo en cuenta todos los parámetros biológicos y matemáticos que se han recomendado, tales como la captación del yodo por tiroides a las 24 horas, su vida media

biológica, su vida media efectiva, el volumen y morfología de la glándula, así como el tipo de distribución del trazador (4). Sin embargo, aun en el cumplimiento de estos factores, existen discrepancias metodológicas, al desconocerse todavía muchos aspectos de la microdosimetría del folículo tiroideo (41), lo cual resulta en diferencias en los procedimientos para determinar el horario de la captación tiroidea del yodo radioactivo (42), en los conceptos sobre la importancia de la gammagrafía previa a la administración de la terapia (43), la cantidad de radiación que se debe administrar por gramo de tejido y la mejor forma de medir el volumen de la glándula. Sólo en este último punto pueden existir tantos métodos como investigadores del tema, ya que algunos aluden que sólo es posible hacerlo con sofisticados medios ultrasónicos de alta resolución (44,45), por tomografía computarizada (46), por resonancia magnética (47), por medio de la aplicación de fórmulas de regresión (48) o por la simple palpación del cuello comparando los datos apreciativos con una gammagrafía tiroidea (49). Esto ha dado como resultado que algunos autores consideren que el hipotiroidismo se produce como consecuencia de una dosis demasiado alta de radiación a la glándula causada por imprecisión en los cálculos y se ha propuesto el empleo de dosis menores o de otro isótopo el  $^{125}\text{I}$  (50,51). La disminución de la dosis ha tenido como consecuencia un aumento de recidivas, persistencia del estado hipertiroides y también, a la larga, un porcentaje de hipotiroidismo no despreciable (50). Igual afirmación podría hacerse en relación con el  $^{125}\text{I}$ , ya que se conjugan dos factores como la baja radiación de sus fotones gamma con una vida física media de 60 días, resultando en irradiación significativa a la célula folicular o ineficacia de la terapia en glándulas de tamaño mayor. También se ha intentado combinar la terapia fotónica con los antihipertiroides (52) o con el yodo estable (53), con mejoría sintomática rápida, acortándose el período entre la terapia y la aparición del eutiroidismo.

La génesis del hipotiroidismo yatrogénico es un punto de gran interés, ya que involucra hallazgos importantes, como el de la influen-

cia de la determinación de TSH en la frecuencia de su diagnóstico (8) o la etiología claramente autoinmune de la enfermedad de Graves (54-57). Se ha demostrado que el hipotiroidismo se produce con más frecuencia en pacientes con hipertrofia difusa de la glándula que en aquellos con bocios nodulares o nodulaciones hiperfuncionantes (7). En la enfermedad de Graves se ha encontrado un defecto en los linfocitos T supresores, que permitiría la formación de anticuerpos contra los receptores de TSH, provocando la excesiva producción hormonal sin ningún control por parte de la hipófisis o de la tiroides misma (54-57). Esta característica especial de la enfermedad podría influir en el aumento de la radiosensibilidad de la glándula (4, 58). Por otra parte se ha demostrado que el estrés, bien sea de tipo emocional o biológico (una infección viral, por ejemplo), puede causar una descompensación de este tipo de linfocitos y el estrés se encuentra muy frecuentemente relacionado con el inicio de la sintomatología del hipertiroidismo y puede acelerar la aparición del hipotiroidismo (59, 60). Estos hallazgos se han hecho tanto en animales de experimentación (61) como en humanos víctimas de los campos de concentración (59), aquellos que han perdido un ser querido (62) o sufren situaciones de incertidumbre e inestabilidad (63). Con estas bases algunos han sugerido que la enfermedad de Graves es autolimitada y que por los factores inmunológicos, posiblemente llegará en forma espontánea al hipotiroidismo (4).

Ya que el hipotiroidismo parece una secuela casi definitiva del tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo y aunque quizá en menor grado, con cirugía (3), su creciente frecuencia en la población tratada puede significar un problema de salud pública (4). La deficiencia tiroidea, sin embargo, es una circunstancia seria únicamente si no se trata de forma adecuada. La terapia implica la advertencia clara a los pacientes sobre la posibilidad significativa de la hipofunción a mediano o largo plazo y consecuentemente la necesidad de un seguimiento estricto por tiempo indefinido; esto con el objeto de que el paciente sepa lo que puede seguramente suceder y per-

sista en su terapia crónica de suplencia.

Comprobada la eficacia del tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo es preciso continuar haciendo lo posible, tanto desde el punto de vista clínico como investigativo, por seguir todas las normas de su aplicación con el fin de prevenir las posibles complicaciones. Con unos márgenes de curación alrededor del 80% con una sola dosis (3,4,11,49,64), se puede estar seguro de que se trata de una terapia efectiva. Si a esto se añade la confianza que amerita en vista de la experiencia de largos años, es posible concluir que el yodo radioactivo continúa siendo la terapia de elección para el hipertiroidismo tanto en adultos como en niños. Sin embargo, como en todo tipo de patologías, es preciso individualizar cada caso, ya que algunos podrán merecer un tratamiento con antitiroideos, especialmente si se trata de hiperfunción leve y glándulas pequeñas, o mediante cirugía, como en los bocios de gran tamaño o nodulaciones que presenten alteraciones gammagráficas sospechosas de malignidad concomitante (65,66). Como aconseja la Dra. Hays en un excelente editorial (41), de acuerdo con la severidad del proceso, es posible asumir una actitud de expectativa, en cuyo caso se administrarán antitiroideos y se observará al paciente por largo tiempo; una conducta intermedia, ofreciendo yodo radioactivo a bajas dosis al tiempo con antitiroideos y manteniendo la observación del enfermo; y una actitud agresiva, administrando dosis altas o suficientes de yodo radioactivo, previniendo al paciente sobre el inminente hipotiroidismo. La cirugía se contemplará en casos muy específicos: los bocios grandes y/o las nodulaciones frías, empleando obviamente, la preparación más adecuada.

#### REFERENCIAS

- 1.- HERTZ S, ROBERTS A. Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' disease. *J Clin Invest* 1942; 21: 624.
- 2.- BECKER DV, HURLEY JR. Complications of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Semin Nucl Med* 1971; 1: 442-460.
- 3.- BEIERWALTES WH. The treatment of hyperthyroidism with iodine <sup>131</sup>I. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 95-103.
- 4.- BECKER DV, HURLEY JR. Current status of radioiodine (<sup>131</sup>I) treatment of hyperthyroidism. In *Nuclear*

- Medicine Annual; FREEMAN LM, WEISSMANN HS, eds. New York: Raven Press 1982; 265-290.
- 5.- VON HOFE SE, DORFMAN SG, CARRETTA RF, et al. The increasing incidence of hypothyroidism within one year after radioiodine therapy for toxic diffuse goiter. *J Nucl Med* 1978; 19: 180-184.
  - 6.- CUNNIEN AJ, HAY ID, GORMAN CA, et al. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: Factors associated with the increasing incidence. *J Nucl Med* 1982; 23: 978-983.
  - 7.- HOLM LE, LUNDELL G, ISRAELSSON A, et al. Incidence of hypothyroidism occurring long after <sup>131</sup>I therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1982; 23: 103-107.
  - 8.- HOLM LE. Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine <sup>131</sup>I therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1982; 23: 108-112.
  - 9.- CORTAZAR J. Terapia mediante yodo radioactivo. *Rev Soc Colomb Endocrinol* 1959; 2: 53-60.
  - 10.- CORTAZAR J, AHUMADA JJ, OTERO E. Tratamiento del hipertiroidismo. Yodo Radioactivo en fisiología y patología tiroideas. *Rev Soc Colomb Endocrinol* 1966; 4: 9-54.
  - 11.- WAHNER HW, GAITAN JE, ESCALLON H. El tratamiento del hipertiroidismo con bocio nodular y enfermedad de Graves' con yodo radioactivo. *Rev Soc Colomb Endocrinol* 1968; 6: 25-30.
  - 12.- REYES B, BERNAL E, GUARDIOLA O. Hipertiroidismo. La tiroidología en Colombia. JACOME A ed. Bogotá: Ediciones Avanzada 1978; 83-90.
  - 13.- JACOME A. Terapéutica para el hipertiroidismo: nuevas observaciones en fisiopatología tiroidea. Editorial. *Rev Soc Colomb Endocrinol* 1979; 12: 5-11.
  - 14.- ORREGO A, ECHEVERRI MC, OROZCO P, et al. Tratamiento de la tirotoxicosis con <sup>131</sup>I. Estudio de 124 pacientes. *Acta Med Col* 1988; 13: 7-12.
  - 15.- SOLOMON BL, EVAUL JE, BURMAN KD, et al. Remission rates with antithyroid drug therapy: Continuing influence of iodine intake? *Ann Intern Med* 1987; 107: 510-516.
  - 16.- WARTOFSKY L. Low remission after therapy for Graves' disease: possible relation of dietary iodine with antithyroid therapy results. *JAMA* 1973; 226: 1083-1088.
  - 17.- GREER MA, KAMMER H, BAUMA JD. Short term treatment of antithyroid drug for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N Engl J Med* 1977; 297: 173-177.
  - 18.- WOOD LC, INGBAR SH. Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents. *J Clin Invest* 1979; 64: 1429-1436.
  - 19.- CROXSON MS, HALL TD, NICOLOFF JT. Combination drug therapy, for treatment of hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 623-630.
  - 20.- BLANC P, ROULIER R, PUGEAT M, et al. Follow-up of patients under long-term propranolol therapy for Graves' disease. In *Frontiers in thyroidology*, MADEIROS-NETO G, GAITAN E, eds. New York: Plenum Medical Book Co 1986; 1 133-1 136.
  - 21.- BURROW GN. Hyperthyroidism during pregnancy. *N Engl J Med* 1978; 298: 150-153.
  - 22.- HARADA T, SHIMAOKA K, MIMURA T, et al. Current treatment of Graves' disease. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 299-314.
  - 23.- BERGFELT G, LJUNGGREN J, HEDBERG K. Preoperative treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs and thyroxine. *J Clin Endocrinol* 1961; 21: 72-79.
  - 24.- LEE TC, COFFEY RJ, MACKIN J, et al. The use of propranolol in the surgical treatment of thyrotoxic patients. *Ann Surg* 1977; 177: 643-647.
  - 25.- MICHIE W. Whither thyrotoxicosis? *Br J Surg* 1975; 62: 673-682.
  - 26.- AACH R, KISSANE J. Thyroid storm shortly after I-131 therapy of a toxic multinodular goiter. *Am J Med* 1972; 52: 786-796.
  - 27.- TISELL LE, CARLSSON S, FJALLING M, et al. Hyperparathyroidism subsequent to neck irradiation. *Cancer* 1985; 56: 1529-1533.
  - 28.- BURCH WM, POSILLICO JT. Hypoparathyroidism after I-131 therapy with subsequent return of parathyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 398-401.
  - 29.- PRINZ RA, PALOYAN E, LAWRENCE AM, et al. Unexpected parathyroid disease discovered at thyroidectomy in irradiated patients. *Am J Surg* 1981; 142: 355-357.
  - 30.- BRILL AB, TOMANAGA M, HEYSELL RM. Leukemia in man following exposure to radiation: A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. *Ann Intern Med* 1962; 56: 590-609.
  - 31.- HOFFMAN DA, McCONAHEY WM, DIAMOND EL. Mortality in women treated for hyperthyroidism. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 243-254.
  - 32.- SPENCER RP, CHAPMAN CN, RAO H. Thyroid carcinoma after radioiodide therapy for hyperthyroidism. Analysis based on age, latency and administered dose of I-131. *Clin Nucl Med* 1983; 8: 216-219.
  - 33.- KOGUT MD, KAPLAN SA, COLLIP PJ, et al. Treatment of hyperthyroidism in children. *N Engl J Med* 1965; 272: 217-221.
  - 34.- FREITAS JE, SWANSON DP, GROSS MD. Iodine-131: Optimal therapy in children and adolescents? *J Nucl Med* 1979; 20: 847-850.
  - 35.- HAYEK A, CHAPMAN EM, CRAWFORD JD. Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1970; 283: 949-953.
  - 36.- HAMBURGER JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1010-1024.
  - 37.- WATANABE T, DE GROSSI OJ. Tratamiento del hipertiroidismo. En *Medicina Nuclear. Aplicaciones Clínicas*. GOTTA H ed. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano SA 1981; 69-75.
  - 38.- CHAPMAN EM, EVANS RD. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *JAMA* 1946; 131: 86-89.
  - 39.- CHAPMAN EM, MALOOF F. The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism. Ten years' experience. *Medicine (Baltimore)* 1955; 34: 261-265.
  - 40.- CONNELL JMC, HILDITCH TE, McCRUDEN DC, et al. Transient hypothyroidism following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Br J Med* 1983; 57: 250-253.
  - 41.- HAYS MT. Hypothyroidism following iodine-131 therapy. Teaching Editorial. *J Nucl Med* 1982; 23: 176-179.
  - 42.- COWAN RJ, BALL JD, WATSON NE. Efficacy of the four-hour radioiodine uptake determination prior to radioiodine therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1986; 27: 309.
  - 43.- RIPLEY SD, FREITAS JE, NAGLE CE. Is thyroid scintigraphy necessary before <sup>131</sup>I therapy for hyperthyroidism? Concise communication. *J Nucl Med* 1984; 25: 664-667.
  - 44.- YOKOHAMA N, NAGAYAMA Y, KAKEZONNO F, et al. Determination of the volume of the thyroid gland by a high resolution ultrasonic scanner. *J Nucl Med* 1986; 27: 1475-1479.
  - 45.- JACOBSON HG. New high-resolution ultrasonic evaluation of disorders of the thyroid gland. *JAMA* 1984; 249: 2941-2944.
  - 46.- RADEKI PD, ARGER PH, ARENSON RL, et al. Thyroid imaging. Comparison of high-resolution ultra-

- sound and computed tomography. *Radiology* 1984; 153: 145-147.
- 47.- SANDLER MP, PATTON JA. Multimodality imaging of the thyroid and parathyroid glands. *J Nucl Med* 1987; 28: 122-129.
- 48.- DU CRET RP, CHOI RE, ROES SJ, et al. Improved prediction of thyroid lobar mass from parameters obtained by routine thyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1987; 12: 436-439.
- 49.- RENDA F, HOLMES RA, NORTH WA, et al. Characteristics of thyroid scan in normal person, hyperthyroidism and nodular goiter. *J Nucl Med* 1968; 9: 156-159.
- 50.- SRIDAMA V, McCORMICK M, KAPLAN EI, et al. Long-term follow-up study of compensated low-dose 1-131 therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984; 311:426-432.
- 51.- GLANZMANN CH, HORST W. Iodine-125 and iodine-131 in the treatment of hyperthyroidism. *Clin Nucl Med* 1980; 5: 325-333.
- 52.- STEINBACH JJ, DONOGHUE GD, GOLDMAN JK. Simultaneous treatment of toxic diffuse goiter with <sup>131</sup>I and antithyroid drugs: prospective study. *J Nucl Med* 1979; 1263-1267.
- 53.- ROSS DS, DANIELS GH, DE STEFANO P, et al. Use of adjunctive potassium iodide after radioactive iodine (<sup>131</sup>I) treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 250-253.
- 54.- SOLOMON DH, KLEEMAN KE. Concepts of pathogenesis of Graves' disease. In *Advances in Internal Medicine*, vol 22. Stollerman GH, ed. Year Book Medical Publishers, Inc. 1976, 273-299.
- 55.- VOLPE R. The pathogenesis of Graves disease. An overview. In *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. Volpe-R ed. Philadelphia: WB Saunders Ltd 1978; 3-29.
- 56.- STRAKOSCH CR, WENELL BE, ROW VV, VOLPE R. Immunology of autoimmune thyroid diseases. *N Engl J Med* 1982; 307: 1499; 1507.
- 57.- GOSSAGE AAR, CRAWLEY JCW, COPPING D, et al. Graves' disease: thyroid function and immunologic activity. *J Nucl Med* 1982; 23: 973-977.
- 58.- MALONE JF, CULLEN MJ. Two mechanisms for hypothyroidism after 1-131 therapy. *Lancet* 1976; 2: 73-75.
- 59.- WEISMAN JF. Incidence of thyrotoxicosis among refugees from Nazi prison camps. *Ann Intern Med* 1958; 48: 747-752.
- 60.- STEWART T, RONCHON J, LENFERTY R, et al. Correlation of stress with outcome of radioiodine therapy for Graves' disease. *J Nucl Med* 1985; 26: 592-599.
- 61.- MONJAN AA, COLLECTOR MI. Stress-induced modulation of the immune response. *Science* 1977; 196: 307-308.
- 62.- BARTROP PW, KUCKHURST E, LAZARUS L, et al. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1977; 1: 834-836.
- 63.- FLETCHER PE, ISAACS F, LASSO R, et al. Revision de 644 casos de tirotoxicosis. *Rev Soc Colomb Endocrinol* 1974; 10: 50-56.
- 64.- HAMBURGER JI, HAMBURGER SW. Diagnosis and management of large toxic multinodular goiters. *J Nucl Med* 1985; 26: 888-892.
- 65.- LIVADAS DP, PSARRAS A, KOUTRAS DA. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br J Surg* 1976; 726-730.
- 66.- LIVADAS, DP, KOUTRAS OB, BOUROPOULOU V, et al. The coexistence of thyroid malignancy with autonomous hot nodules of the thyroid. *Clin Nucl Med* 1977; 2: 350-356.