

## TRATAMIENTO DE LA TIROXICOSIS CON $^{131}\text{I}$

### ESTUDIO DE 124 PACIENTES

A. ORREGO, M. C. ECHEVERRI, B. OROZCO, F. URIBE, G. LA TORRE

Se revisaron las historias de 124 pacientes hipertiroideos tratados con  $^{131}\text{I}$  en la Sección de Medicina Nuclear, Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), desde 1980 hasta octubre de 1985; se incluyeron únicamente las que tenían datos adecuados. Los pacientes pertenecían a la consulta externa del HUSVP y del ISS. La gran mayoría fueron tratados con tapazol y propranolol por semanas o meses, antes de ordenar yodo radioactivo; algunos recibieron propranolol únicamente a dosis altas por no conseguirse tapazol. A todos se les practicó gammagrafía tiroidea y captación a las 4 y 24 horas con  $^{131}\text{I}$  sin estar recibiendo metimazol, previa a la administración de este radioisótopo. Se calculó la dosis en la enfermedad de Graves con base en 80 microcuries por gramo de glándula tiroidea y en el bocio multinodular y adenoma tóxico con base en 100 o 150. El peso de la glándula se calculó por palpación. 91% de los pacientes fueron mujeres y las décadas más comprometidas fueron entre la 3a y la 5a, más tempranamente en la enfermedad de Graves. El 88.7% fue portador de una enfermedad de Graves, el 1.6% de bocio multinodular y el 9.6% de un adenoma tóxico. La dosis promedio de yodo radioactivo de la enfermedad de Graves fue de  $8.42 \pm 1.41$  milicuries y en el adenoma tóxico de  $12.67 \pm 5.15$ . Sin discriminar la variedad de hipertiroidismo, el 60.4% se curó con una dosis única del radiofármaco; el 11.2% necesitó

dos dosis y el 2.4% . tres dosis. No se conoció la evolución final de 32 pacientes. El promedio de la 2a y 3a dosis de  $^{131}\text{I}$  fue  $9.26 \pm 1.87$  milicuries. No se encontró patología en cuatro hijos nacidos de madres tratadas. Como única complicación importante se encontró el hipotiroidismo. El 51% de los pacientes con enfermedad de Graves presentó hipotiroidismo patrón A (TSH elevado con  $T_3$  y  $T_4$  normales), antes del segundo año y los restantes después de dos o más años; 61.5% tuvo deficiencia tiroidea patrón B (TSH elevado con  $T_4$  bajo y  $T_3$  normal), antes del segundo y los restantes dos o más años después; 43% de los que presentaron hipotiroidismo, patrón C (TSH elevado con  $T_3$  y  $T_4$  bajos), comenzaron y presentar sintomatología entre el primero y segundo años. Como consideramos que la única limitación importante en el tratamiento de la tirotoxicosis con  $^{131}\text{I}$  es el hipotiroidismo primario, aconsejamos esta terapia como de elección en la gran mayoría de los adultos y consideramos que puede usarse sin temor en niños y adultos jóvenes.

### INTRODUCCION

Con el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo, introducido por Hertz y Roberts (1), comenzó una nueva era en el manejo de esta enfermedad. Durante las últimas cuatro décadas se ha aceptado ampliamente el uso de  $^{131}\text{I}$  para la terapia del hipertiroidismo y en la práctica médica es el tratamiento de elección en los pacientes adultos (2-8) y cada vez se acepta más como terapia en niños y adultos jóvenes (3, 9, 11).

Recientemente se revisó el resultado de la terapia del hipertiroidismo con yodo radioactivo. Se considera que en general una dosis de  $^{131}\text{I}$  es capaz de curar del 75 al 85% de los casos, del 10 al 20% necesita dos dosis y menos del

---

Dr Arturo Orrego M, Profesor Titular y Jefe de la Sección de Endocrinología; Dra María Cristina Echeverri N, Profesora Asociada, Sección de Medicina Nuclear; Dr Benjamín Orozco P, Jefe Sección de Medicina Nuclear; Dr Federico Uribe L, Profesor Asociado, Sección de Endocrinología; Dr Guillermo Latorre S, Residente de Tercer año, Medicina Interna; Departamento Medicina Interna; Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Solicitud de separatas al Dr Orrego.

5% requiere tres o más dosis. Entre la sexta y la octava semanas después de la primera dosis, del 50 al 75% de los pacientes presenta remisión de sus síntomas y normalización de los estudios funcionales tiroideos (3). La única limitación importante en el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo es la presentación del hipotiroidismo. Al menos el 50% de los pacientes tratados manifiestan hipotiroidismo a los 10 años de recibir una dosis y el 80% a los 20 años. La aparición del hipotiroidismo y la rapidez en su aparición dependen primariamente de la dosis administrada (3). A medida que se han ido empleando métodos más específicos en el diagnóstico del hipotiroidismo cada vez se encuentra más frecuentemente esta entidad como complicación del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . En Boston, en 1974 (12) antes del uso de métodos específicos para medir la concentración de TSH plasmática, la frecuencia del hipotiroidismo era únicamente del 5% en el primer año, pero para 1983, con el empleo de métodos más precisos para medir la tirotrófina plasmática, la incidencia de esta complicación en el mismo lapso alcanzó cifras del 53%. La disminución de la dosis del yodo radioactivo descendió la frecuencia de hipotiroidismo en el primer año, a costa de la efectividad en el tratamiento (13), pero no en los años siguientes (14). Se demostró que las complicaciones graves que se suponían se iban a presentar con la administración de los isótopos de yodo en el tratamiento del hipertiroidismo como: el aumento en la incidencia del cáncer tiroideo, de leucemia o de cáncer en otras regiones del organismo, de daño genético en los hijos de las mujeres tratadas y de esterilidad (3, 15-18), nunca llegaron a materializarse.

El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia de varios años de la Sección de Medicina Nuclear del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia en el tratamiento de la tirotoxicosis con  $^{131}\text{I}$ .

#### MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las historias de los pacientes hipertiroideos tratados con yodo radioactivo en el HUSVP entre 1980 y 1985. Las primeras

dosis fueron administradas por uno de los autores (AOM) y por el Doctor Iván Molina Vélez en 1965 (Sección de Endocrinología), aún antes de que se fundara la Sección de Medicina Nuclear del HUSVP, lo cual ocurrió a mediados de la década del 70. No se pudo localizar el archivo de los pacientes tratados desde la fundación de la Sección de Medicina Nuclear hasta 1980, de este año a 1985 se habían tratado unos 200 pacientes con tirotoxicosis, de acuerdo con un protocolo preestablecido; de éstos se pudieron revisar las historias de 124 pacientes. Los pacientes pertenecían a la consulta externa del HUSVP y del ISS. A todos se les había hecho historia clínica y enfatizado sobre los signos y síntomas de hipertiroidismo y sobre las características de la glándula tiroidea. Una vez comprobado el diagnóstico de tirotoxicosis por laboratorio con medición de  $T_3$ ,  $T_4$  y TSH plasmáticos, se inició el tratamiento con tapazol a dosis de 20 a 60 mg según la gravedad del hipertiroidismo (aproximadamente 1 mg/kg de peso), durante semanas o meses hasta obtener el eutiroidismo: un pulso alrededor de 80 a 90 por minuto. Con frecuencia se administró simultáneamente propranolol durante varias semanas, a la dosis de 120 a 340 mg según el grado de hipermetabolismo. Cuando no se encontró tapazol en el comercio se ordenó únicamente propranolol a dosis altas, de 240 a 320 mg, durante semanas o meses hasta que fuera posible conseguir el  $^{131}\text{I}$ . Se suspendía el tapazol, 8 a 15 días antes de la gammagrafía, de la captación tiroidea y del tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , pero se continuaba con el propranolol hasta un mes después de administrada la terapia.

La dosis de  $^{131}\text{I}$ , administrada en cada paciente se calculó según fórmula conocida (12). Se ordenaron 80 microcuries por gramo de glándula tiroidea en pacientes con enfermedad de Graves y de 100 a 150 en el hipertiroidismo secundario a bocio multinodular o adenoma tóxico. El tamaño de la glándula tiroidea se calculó por palpación. Si el paciente no se curaba de su tirotoxicosis en cuatro a seis meses de administrada la primera terapia de  $^{131}\text{I}$  se ordenaba una nueva dosis; si en el mismo lapso no se obtenía el eutiroidismo se recurría

a una tercera. En los intervalos entre uno y otro tratamiento se ordenaba tapazol o propranolol o ambos. Se administraron en la segunda y tercera dosis dos milicurios más que en la anterior. En la administración de yodo radioactivo se siguieron las recomendaciones y los cuidados que este procedimiento requiere (19).

Después del tratamiento con el radiofármaco se citaba el paciente cada cuatro a seis meses para examen clínico y determinación plasmática de  $T_3$ ,  $T_4$  y TSH. Una vez comprobado el hipotiroidismo, se iniciaba el tratamiento con hormonas tiroideas a dosis adecuadas para suprimir significativamente la TSH sérica.

La presencia de hipotiroidismo se clasificó en tres patrones según el compromiso de la TSH,  $T_3$  y  $T_4$  séricas así:

Patrón A: TSH elevado con  $T_3$  y  $T_4$  normales (Hipotiroidismo subclínico o latente)

Patrón B: TSH elevado con  $T_4$  bajo y  $T_3$  normal

Patrón C: TSH elevado con  $T_3$  y  $T_4$  bajos.

## RESULTADOS

De los 124 pacientes revisados, 110(88.7%) eran portadores de una enfermedad de Graves, dos de un bocio multinodular (1.61%) y los 12 pacientes restantes (9.68%) presentaron un adenoma tóxico. El 91% de los pacientes con tirotoxicosis pertenecía al sexo femenino.

Las décadas más comprometidas con la enfermedad de Graves fueron entre la 3a y la 5a, siendo más común entre los 31 y los 40 años y en menor proporción entre los 41 y 50. Los adenomas tóxicos se encontraron especialmente entre los 41 y 50 años y en menor frecuencia entre los 31 y 40. (Tabla 1).

El 80% o más de los pacientes con enfermedad de Graves y con adenoma tóxico recibieron tapazol, por varios meses, antes del tratamiento con yodo radioactivo y del 75% al 84% aproximadamente de los pacientes con estas variedades de tirotoxicosis recibieron propranolol.

Tabla 1. Medidas estadísticas de la edad\* en 124 pacientes con tirotoxicosis. Hospital Universitario San Vicente de Paúl 1980-1985.

Parámetros	E. Graves	A. Tóxico	Total**
Media Aritmética	36.9	43.5	37.7
Desviación típica	11.9	8.7	11.9
Coefficiente de variación	32.0	20.0	31.6
Mediana	36.0	43.5	36.8

\* La diferencia por sexo no es estadísticamente significativa.

\*\* Incluye 2 casos de bocio multinodular en mujeres de edad  $\bar{X}$  : 46.

Casi en el 11% de los casos no se conoció qué tratamiento recibieron previamente. El tratamiento simultáneo con propranolol y tapazol se realizó especialmente durante los dos primeros meses de la iniciación de la terapia médica. Ninguno recibió yodo inorgánico, previo a la administración de  $^{131}\text{I}$ . 67 (60.9%) de los pacientes con enfermedad de Graves se curaron con una dosis; 13(11.8%) necesitaron dos dosis y los restantes (2.7%), tres dosis. No se pudo seguir la evolución de 27 pacientes (24.5%). La dosis promedio de yodo radioactivo en esta variedad de tirotoxicosis fue de  $8.42 \pm 1.41$  milicurios (Tabla 2).

Tabla 2. Valores estadísticos de la primera dosis de mCi en enfermedad de Graves y adenoma tóxico.

Parámetros	E. Graves n: 97	A. tóxico n: 12
Media aritmética	8.42	12.67
Desviación típica	1.41	5.15
Mediana	8.5	8.5
Coefficiente de variación	16.7%	40.6%

Siete pacientes portadores de adenoma tóxico se curaron con una dosis única y el 8.3% necesitó dos dosis. La dosis promedio de yodo radioactivo en esta clase de pacientes fue de  $12.67 \pm 5.15$  milicurios (Tabla 2). No se conoció la evolución en cuatro. Más de las 2/3 partes de los adenomas tóxicos estuvieron

localizados en el lado derecho de los pacientes con bocio multinodular, únicamente se conoció la evolución en uno, el cual se curó con una sola dosis.

Sin discriminación de la variedad del hipertiroidismo, 75 pacientes (60.4%) se curaron con una dosis única; el 11.2% necesitaron dos dosis y el 2.4%, tres dosis. No se conoció la evolución final de 32 pacientes (25.8%). El promedio de dosis de yodo radioactivo administrado fue de 1.2: no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las tres variedades de tirotoxicosis.

El promedio de la cantidad administrada en la 2a y 3a dosis a los pacientes con enfermedad de Graves fue de  $9.26 \pm 1.87$  milicurios (Tabla 3).

**Tabla 3.** Indicaciones estadísticas de mCi en 2a y 3a dosis de 13 pacientes con enfermedad de Graves.

Media aritmética	9.26
Desviación típica	1.87
Mediana	8.5

Muy pocos pacientes recordaron signos y síntomas de tiroiditis post-irradiación. No hubo que lamentar ninguna crisis de tirotoxicosis post-tratamiento. De las pacientes con enfermedad de Graves cuatro dieron a luz después del tratamiento con el radiofármaco, entre el primero y el cuarto año. Todos los hijos nacieron completamente normales y continúan sin anomalías.

Se encontró que de 68 pacientes con enfermedad de Graves tratados con  $^{131}\text{I}$  que fueron seguidos por varios años: 25 presentaron hipotiroidismo con patrón A; de éstos el 51% antes del segundo año y los restantes después de dos o más; 13 presentaron patrón B, 61.5% entre el primero y segundo y 38.5% después de dos años; 30 presentaron patrón C y de éstos 43% antes de dos años y 57% después (Tabla 4). Se desconoció la evolución en 27 tratados. En cuanto al bocio multinodular y el adenoma tóxico, únicamente se pudieron seguir muy pocos pacientes.

**Tabla 4.** Evolución porcentual y mediana de la aparición de hipotiroidismo en la enfermedad de Graves.

Patrón de Evolución \ Años	A n : 25	B n : 13	C n : 30
< 2	51%	61.5%	43%
2 o más	49%	38.5%	57%
Mediana	2	< 2	2

## DISCUSION

Desde 1942, época en la cual se inició el tratamiento de la tirotoxicosis con  $^{131}\text{I}$  (1), la importancia de este radioisótopo ha ido en aumento en la terapia del adulto (4) y cada vez se acepta más en el adolescente y aún en el niño (3, 9-11).

Se conoce en el momento actual que las tan esperadas posibles complicaciones de la administración de yodo radioactivo nunca se demostraron, tales como aumento del cáncer tiroideo y en otros órganos, de leucemias, de esterilidad en los pacientes tratados y de daño genético en los hijos de las mujeres tratadas (3, 15-18). En nuestra casuística ninguno de los cuatro hijos nacidos de madres tratadas con  $^{131}\text{I}$  nació anormal, ni han presentado hasta el momento patología atribuible al uso de este radiofármaco durante su evolución.

Entre las complicaciones a corto término del tratamiento con  $^{131}\text{I}$  están: la tiroiditis por irradiación que se presenta generalmente en las dos primeras semanas, la cual pasa clínicamente desapercibida, la gran mayoría de las veces, especialmente cuando los pacientes reciben bloqueadores beta durante el tratamiento (4); pero excepcionalmente puede producir una crisis tirotoxicósica (20). En nuestra casuística se presentaron ocasionalmente tiroiditis post-irradiación, pero en ningún caso una tempestad tirotoxicósica probablemente en relación con el uso previo de propranolol y/o tapazol. También como complicación a corto plazo del yodo radioactivo se ha descrito el hipotiroidismo transitorio en el 10 al 15% de los casos (21), entendiendo como tal el que se

presenta de uno a cuatro meses después de la terapia. En nuestra serie únicamente se presentó un caso de hipotiroidismo transitorio, el cual años más tarde se convirtió en definitivo.

En la revisión de la literatura, el 70 al 85% de los casos de tirotoxicosis tratados con  $^{131}\text{I}$  se curan con una dosis (3, 4); 10 a 20% con dos y el 5% con tres o más. El 60.4% de nuestros hipertiroidismos se curaron con una dosis única; el 11.2% necesitaron dos y el 2.4% tres o más. El promedio de dosis de yodo radioactivo fue de 1.2, sin que se encontrara diferencia estadísticamente significativa entre las tres variedades de tirotoxicosis. Cuando se tabularon separadamente los casos de enfermedad de Graves se encontró que el 60.9% se curaron con una dosis única de  $^{131}\text{I}$ , el 11.8% con dos y los restantes con tres o más dosis.

Las dosis promedio de yodo radioactivo requerida en nuestros pacientes con enfermedad de Graves fue  $8.42 \pm 1.41$  (DS) milicuries, similar a las de otras series (3) (Tabla 2). En cambio, en los casos con adenoma tóxico la dosis promedio fue  $12.67 \pm 5.15$  milicuries (Tabla 2), menores que las prescritas en otras series (3). El promedio de la 2a y 3a dosis empleadas en nuestros hipertiroideos no curados con la primera fue de  $9.26 \pm 1.87$  milicuries (Tabla 3).

La complicación más importante en el tratamiento de la tirotoxicosis con  $^{131}\text{I}$  es el hipotiroidismo primario (3, 4). Esta complicación se presenta en la gran mayoría de los pacientes tratados y es posible que en todos sí se evalúan indefinidamente. Se ha demostrado que el 50% de los pacientes llega a presentar esta complicación a los 10 años y el 80% a los 20 años (3, 4). A estas cifras tan alarmantes se ha llegado con el uso de métodos más específicos para la medición de TSH plasmática (12). La rapidez y la probabilidad de desarrollar hipotiroidismo después de  $^{131}\text{I}$  está determinada por la dosis administrada, dentro de ciertos límites (3), pero también por otros factores mal conocidos, como un aumento en la sensibilidad tiroidea de los pacientes a la dosis de yodo radioactivo (22, 23, 24), el tamaño de la glándula, la presencia de anticuerpos antitiroideos, etc. De acuerdo con Von Hofe y asociados (22) un aumento de la

ingestión de yodo inorgánico puede sensibilizar la glándula tiroidea a la acción del yodo radioactivo, aumentando la incidencia de hipotiroidismo en el primer año. En cambio, las tionamidas, como el metiltiouracilo, drogas capaces de depletar la glándula tiroidea de los depósitos de yodo inorgánico, producirán un efecto protector en la presentación de hipotiroidismo temprano, hecho no comprobado por otros (25, 26).

En nuestros pacientes hipertiroideos tratados con una dosis o más de yodo radioactivo se encontró, como en series anteriores (3, 4, 12), una frecuencia marcada de hipotiroidismo (Tabla 4). El 51% de los pacientes con enfermedad de Graves presentó un hipotiroidismo patrón A antes y durante el primer año y los restantes después de dos o más. El 61.5% de los tratados, portadores de patrón B tuvieron deficiencia tiroidea antes del segundo año y los restantes después de dos o más y en los hipertiroideos tratados con  $^{131}\text{I}$  y que fueron clasificados dentro del patrón C se demostró hipotiroidismo en el 43% entre el primero y segundo años y en el 57% después de dos o más. No se pudieron evolucionar 27 pacientes con esta variedad de hipertiroidismo, ni la gran mayoría de los pacientes con adenoma tóxico o bocio multinodular. No podemos descartar que el 100% de nuestros pacientes, después de varias décadas llegue a ser hipotiroideo como se espera en otras series (3, 4, 12). A pesar de que la gran mayoría de nuestros pacientes recibieron tionamidas (tapazol) por meses y algunos hasta por años, antes de recibir el  $^{131}\text{I}$  no se observó la aparente protección de estas drogas en la presentación del hipotiroidismo como invoca Von Hofe (22). Nuestra frecuencia de hipotiroidismo en el primer año es similar a la de otras series (23).

Los autores, pese a la incidencia tan alta de hipotiroidismo post-tratamiento, consideramos que la terapia de elección para la tirotoxicosis en adultos, en la gran mayoría de los casos debe ser el  $^{131}\text{I}$  y que no existen contraindicaciones absolutas para administrarlo a niños y jóvenes con esta enfermedad.

#### SUMMARY

One hundred and twenty four patients

with hyperthyroidism treated with  $^{131}\text{I}$  between 1980 and october 1985 at the hospital San Vicente de Paul of the city of Medellin were retrospectively reviewed and are reported. It was found that 91% of the patients were women; 88.7% had Graves' disease, 9.6% a toxic adenoma and 1.6% a toxic multinodular goiter. Most patients were given methimazole and/or propranolol for weeks to months before  $^{131}\text{I}$ . Patients with Graves' disease were given 80 microcuries per gram of thyroid, while those with toxic adenoma and toxic multinodular goiter were given 100 to 150 microcuries per gram of thyroid. The mean dosage for Graves' disease was  $8.42 \pm 1.41$  millicuries; for the other 2 diseases it was  $12.67 \pm 5.15$  millicuries. Thirty two patients did not have follow up; 60.4% were cured with one single dose; 11.2% required two and 2.4% three doses. Post treatment hypothyroidism was the only complication that deserves mention. Among 68 patients with Graves' disease that were followed 25 were type A hypothyroid (high TSH, normal  $T_3$  and  $T_4$ ) 13 type B hypothyroid (high TSH, low  $T_4$ , normal  $T_3$ ) and 30 type C hypothyroid (high TSH, low  $T_3$  and  $T_4$ ) at the end of the follow-up period. Very few patients with toxic adenoma and toxic multinodular goiter were followed for drawing conclusions.

#### REFERENCIAS

- 1.- HERTZ S, ROBERTS A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J Clin Invest* 1942; 21: 624.
- 2.- SMITH RN, WILSON GM. Clinical trial of different doses of I-131 in treatment of thyrotoxicosis. *Br Med J* 1967; 1: 129-132.
- 3.- BEIERWALTES WH. The treatment of hyperthyroidism with iodine-131. *Sem Nucl Med* 1978; 8: 95-103.
- 4.- COOPER SD, RIDGWAY ECH. Clinical management of patients with hyperthyroidism. *Med Clin North Am* 1985; 69: 953-956.
- 5.- HALNAN EK. Radio-iodine treatment of hyperthyroidism. a more liberal policy. *Clin in Endocrinol Metab* 1985; 14: 467-484.
- 6.- KENDALL-TAYLOR P, KEIR M, ROSS MW. Ablative radio-iodine therapy for hyperthyroidism long term follow up study. *Br Med J* 1984; 289: 361-363.
- 7.- BECKER DV. Choice of therapy for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1984; 311: 464-466.
- 8.- GOOLDEN AW, FRASER TR. Treatment of thyrotoxicosis with low doses of radioactive iodine. *Br Med J* 1969; 36: 340-345.
- 9.- BECKER DW. The role of radioiodine treatment in childhood hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1978; 20: 890-894.
- 10.- HAMBURGER JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1019-1024.
- 11.- DUNN TJ. Choice of therapy in young adults with hyperthyroidism of Graves' disease. A brief, case-directed pool of fifty four thyroidologist. *Ann Intern Med* 1984; 100: 891-891.
- 12.- CEVALLOS JL, HAGEN GA, MALOOF F, et al. Low dosage I-131 therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiter). *N Engl J Med* 1974; 290: 141-143.
- 13.- ROUDEBUSH CP, HOYE KE, DE GROOT JJ. Compensated low dose I-131 therapy of Graves' disease. *Ann Intern Med* 1978; 87: 441-443.
- 14.- GLENNON JA, GORDON ES, SAWIN CT. Hypothyroidism after low-dose I-131 treatment of hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1972; 76: 721-723.
- 15.- DOBYNS BM, SHELINE GW, WORKMAN JB, et al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the Cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol and Metab* 1974; 38: 976-978.
- 16.- HOLM LE, DAHLQUIST I, ISRAELSSON A, et al. Malignant thyroid tumors after iodine 131 therapy. *N Engl J Med* 1980; 303: 188-192.
- 17.- HOLM LE, LINDELL G, WALINDER G. Incidence of malignant thyroid tumours in humans after exposures to diagnostic doses of iodine 131. Retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 1055-1059.
- 18.- POCHIN EE. Leukemia following radio-iodine treatment of thyrotoxicosis. *Brit Med J* 1960; 63: 1545-1550.
- 19.- National Bureau of Standards Handbook 80. Recommendations of the National Committee on radiation protection and measurements NCRP report No. 28, Washington DC, November 20, 1961.
- 20.- MC DERMOTT MT, KIDD GS, DODSON Jr LE, et al. Radioiodine induced thyroid storm: Case report and literature review. *Am J Med* 1983; 75: 353-359.
- 21.- SAWERS JSA, TOFT AD, IRVINE WJ, et al. Transient hypothyroidism after iodine I-131 treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 226-229.
- 22.- VON HOFE SE, DORFMAN SG, CARRETTA RF, et al. The increasing incidence of hypothyroidism within one year after radiiodine therapy for toxic diffuse goiter. *J Nucl Med* 1978; 19: 180-184.
- 23.- CROOKS J, BUCHANAN WW, WAYNE EJ, et al. Effects of pretreatment with methylthiouracil on results of I-131 therapy. *Br Med J* 1960; 1: 150-154.
- 24.- WIENER DJ. Letter to Editor. *J Nucl Med* 1984; 20: 267-268.
- 25.- HAGEN GA, QUELLETTE RP, CHAPMAN EM. Comparison of high and low dosage levels a  $^{131}\text{I}$  in the treatment of thyrotoxicosis. *N Engl J Med* 1967; 277: 559-562.
- 26.- GOOLDEN AWG, FRASER TR. Effect of pretreatment with carbimazole in patients with thyrotoxicosis subsequently with radioactive iodine. *Br Med J* 1969; 3: 443-444.