

Dragan Zdravković, Tatjana Milenković, Katarina Mitrović

TERAPIJA HIPERTIRODIZMA U DETINJSTVU I ADOLESCENCIJI

Sažetak: Većina bolesnika pedijatrijskog uzrasta sa hipertiroidizmom ima autoimunsku bolest tiroidne žlezde. Oko 95% bolesnika ima Gravesovu bolest u kojoj je hipersekrecija tiroidnih hormona posledica stimulacije receptora za TSH prouzrokovana autoantitelima. Dugoročna spontana remisija Gravesove bolesti nastaje kod manje od 30% dece. Antitiroidni lekovi – tionamidi, tiroidektomija ili radioaktivni jod se koriste u lečenju hipertiroidizma u Gravesovoj bolesti kod dece, adolescenata i odraslih već duže, četiri decenije. Uprkos raširenoj primeni različitih načina lečenja, još uvek postoje kontroverze u pogledu korisnosti svakog od tih načina lečenja posebno u pogledu primene radioaktivnog joda. Nema dokaza da terapija antitiroidnim lekovima – tionamidima duže od jedne ili dve godine povećava verovatnoću nastanka spontane, dugoročne remisije. Primena antitiroidnih lekova je povezana sa jasno definisanim rizicima od neželjenih delovanja. Otuda, većina dece sa Gravesovom bolešću zahteva definitivnu, kurativnu terapiju. Totalna tiroidektomija dovodi do izlečenja hipertiroidizma kod najvećeg procenta operisanih bolesnika. Kada se operacija izvodi u specijalizovanim centrima učestalost komplikacija kao što je hipoparatiroidizam i paraliza glasnica je mala. Ovaj način lečenja se preporučuje za bolesnike sa velikom strumom i bolesnike s oftalmopatijom. Primena u dovoljnoj dozi radioaktivni jod je veoma efikasan metod lečenja hipertiroidizma u Gravesovoj bolesti i praćen je malom učestalošću neželjenih delovanja. Potencijalna dugoročna neželjena delovanja, koja obuhvataju karcinom tiroidne žlezde ili genetske poremećaje kod potomaka, zahtevaju praćenje osoba koje su u detinjstvu ili adolescenciji lečene sa ¹³¹I. Zbog povećanog rizika od tiroidnog karcinoma udruženog sa zračenjem tiroidne žlezde u malim dozama, u terapiji Gravesove bolesti preporučuje se davanje većih umesto manjih doza radioaktivnog joda.

Ključne reči: hipertiroidizam, deca, adolescenti, lečenje.

* **Dr Dragan Zdravković**, redovni profesor pedijatrije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, 11070 Beograd, Radoja Dakića 8. E-mail: majkaidete@ptt.yu

Abstract: Most pediatric patients with hyperthyroidism have autoimmune thyroid disease. Around 95% of patients have Graves's disease in which case excess thyroid hormone is the result of thyrotropin (TSH) receptor stimulation by autoantibodies. Long-term, spontaneous remission of Graves' disease occurs in less than 30% of children. Antithyroid medications, surgery, and radioactive iodine have been used for more than five decades for treatment of hyperthyroidism due to Graves' disease in children, adolescents, and adults. Despite the widespread use of these different approaches, controversy still exists relative to the merits of each treatment, especially regarding the use of radioactive iodine. There is little evidence that use of antithyroid medications beyond 1 or 2 years increases the likelihood of spontaneous, long-term remission. Although the use of antithyroid medications is standard practice, the use of antithyroid medications involves definitive risks. Thus, the majority of children with Graves' disease will need definitive, curative therapy. Thyroidectomy achieves high rates of remission. Complications such as long-term hypoparathyroidism and vocal cord palsy are uncommon when the operation is conducted in specialised centre by an experienced surgeon. When used at sufficient doses, radioactive iodine is an effective cure for Graves' disease and is associated with few acute side effects. Potential long-term adverse effects, including thyroid cancer and genetic damage, have yet to be observed in individuals treated as children or adolescents with ^{131}I . Because of increased risk of thyroid cancer associated with low-dose thyroid irradiation in children, larger than smaller, doses of ^{131}I should be given.

Key words: hyperthyroidism, children, adolescents, management.

Etiologija hipertiroidizma u detinjstvu i adolescenciji

Većina bolesnika pedijatrijskog uzrasta sa hipertiroidizmom ima autoimunsku tiroidnu bolest. Kod 95% dece i adolescenata uzrok dugotrajnog hipertiroidizma je Grave-sova (Basedowljeva) bolest u kojoj je hipersekrecija tiroidnih hormona posledica stimulacije tiotropinskog (TSH) receptora autoantitelima. Relativno čest uzrok hipertiroidizma prolaznog toka je Hashimotova bolest, a posledica je oslobađanja tiroidnih hormona usled destrukcije inflamirane žlezde i nije rezultat stimulacije receptora za TSH (1).

Toksični adenomi i multinodozna struma su retki uzroci hipertiroidizma kod dece. Jedan od retkih uzroka je McCune-Albrightov sindrom u kome mutacije receptora za TSH prouzrokuju difuznu hiperplaziju i toksične noduse. Tumori hipofize koji sekretuju TSH su ekstremno redak uzrok tirotoksikoze (2, 3).

Incidencija

Godišnja incidencija hipertiroidizma kod dece i mladih osoba iznosi 1 : 100.000. Ona raste sa 0,1 : 100.000 kod male dece na 3 : 100.000 u adolescenciji. Prevalencija

kod devojaka je 6-8 puta veća u odnosu na mladiće. Gravesova bolest je znatno češća kod dece s drugim autoimunskim bolestima kao što je dijabetes melitus tipa 1 (1,3).

Specifičnosti kliničke slike kod dece i adolescenata

Početak Gravesove bolesti je često podmucao kod dece prepubertetskog uzrasta od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze bolesti u proseku protekne 8, a kod pubertetske dece pet meseci. Kod dece dominiraju gubitak u težini i učestale stolice, a u pubertetu razdražljivost, nervoznost, nepodnošenje toplote, popuštanje u školi i otok na vratu. Tiroidna žlezda u Gravesovoj bolesti je obično (ali ne uvek) difuzno uvećana, glatke površine, čvrsta i neosetljiva. Piramidni lobus se često može palpirati, a iznad žlezde se čuje šum prouzrokovan povećanim protokom krvi (4).

Iako je Gravesova bolest multisistemska bolest, ekstratiroidni znaci na koži su retki dok je oftalmopatija manje izražena nego kod odraslih. Prilikom otkrivanja bolesti telesna visina je znatno iznad genetskog potencijala rasta, a koštana zrelost je uznapredovala posebno u hipertiroidizmu dužeg trajanja. Ubrzano rastenje verovatno odražava veću sekreciju hormona rasta i direktno stimulaciono delovanje tiroidnih hormona na hrskavicu rasta (1).

Suprimovani nivoi TSH kod odraslih su povezani s povećanim mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti (5). Uticaj trajanja hipertiroidizma u detinjstvu i adolescenciji na srce i druge sisteme je danas nepoznat (1).

Oftalmopatija

U pedijatrijskoj literaturi navodi se učestalost okularnih manifestacija Gravesove bolesti od 25 do 60% (6). Kod većine bolesnika se nalaze blago izraženi znaci kao što je retrakcija kapaka i umerena proptoz koja se pripisuje pseudosimpatičkoj aktivnosti tirotoksikozе pre nego pravoj infiltrativnoj bolesti struktura orbite (7). Ovi znaci se poboljšavaju kod većine bolesnika posle uspostavljanja eutiroidnog stanja.

Laboratorijska dijagnoza

Nivoi TSH su suprimovani, a koncentracije ukupnog i slobodnog tiroksina su jasno visoke. Nalaz niskih nivoa TSH s normalnim koncentracijama tiroidnih hormona mogu biti odraz sindroma eutiroidne bolesti ili tirotoksikozе koja se tek razvija (1). Razlikovanje Gravesove bolesti od Hashimotovog tiroiditisa je važno zbog različite prognoze. Scintigrafija tiroidne žlezde pokazuje difuzno povećano prihvatanje izotopa u Gravesovoj, a smanjeno prihvatanje izotopa (^{123}I ili $^{99\text{m}}\text{Tc}$) u Hashimotovoj bolesti. Ultrazvučni pregled omogućuje procenu veličine strume dok karakteristike ehogeno-

sti tiroidnog tkiva mogu sugerisati Gravesovu, odnosno Hashimotovu bolest. Nalaz izolovanog nodusa u tiroidnoj žlezi prilikom pregleda ili scintigrafije kod deteta s tiro-toksikozom treba da uputi i na mogućnost McCune-Albrigtove sindroma (1).

Antitela na receptor za TSH se nalaze kod 75-90% bolesnika sa Gravesovom bolešću dok se tiroidna peroksizomalna (TPO) ili tiroglobulinska (Tg) antitela nalaze kod približno 68% bolesnika pedijatrijskog uzrasta (8,9). Za razliku od antitela na tiroidnu peroksidazu ili tiroglobulin, antitela na receptor za TSH su specifična za Gravesovu bolest i ne nalaze se u eutiroidnoj populaciji. Autoimunski proces u Hashimotovoj bolesti nije usmeren na receptor za TSH i obično dovodi do znatno veće destrukcije tiroidnog tkiva. Otuda bolesnici sa Hashimotovom bolešću koji se otkrivaju u stanju hipertiroidizma, mogu postati eutiroidni, a zatim hipotiroidni u relativnom kratkom vremenskom periodu. Ipak, postoje i jasne sličnosti između Gravesove i Hashimotove bolesti – postojanje limfocitne infiltracije i antitela na druge antigene osim receptora za TSH. Postojanje tih antitela u Gravesovoj bolesti objašnjava činjenicu da ti bolesnici mogu razviti hipotiroidizam posle dužeg trajanja bolesti (1).

Medikamentna terapija Gravesove bolesti

U dečijem uzrastu, kao i kod odraslih, lečenje Gravesove bolesti se najčešće počinje primenom antitiroidnih lekova – tionamida metimazola (MMI) ili propiltiouracila (PTU). Oba leka blokiraju biosintezu tiroidnog hormona, a PTU, kada se primeni u dozama većim od 450-600 mg na dan, inhibiše konverziju T_4 u T_3 . Preporučena početna dnevna doza MMI je 0,5-1,0 mg/kg, a PTU 5-10 mg/kg telesne mase (10,11).

Zahvaljujući dužem polu-životu MMI se može davati jedanput ili dva puta dnevno, dok se PTU daje uvek tri puta dnevno. U specifičnim situacijama kao što je težak oblik hipertiroidizma ili tiroidna oluja, preporučuje se davanje PTU jer taj lek blokira konverziju T_4 u T_3 putem inhibicije aktivnosti tipa 1 jodotironin dejodinaze (10).

Pojedini autori preporučuju davanje antitiroidnih lekova u relativno visokoj dozi (u cilju potpune supresije endogene sekrecije tiroksina) u kombinaciji sa supstitucionom dozom tiroksina („blokiranje i supstitucija“) (12). Iako je u jednoj studiji opisana niža učestalost recidiva bolesti na ovom terapijskom režimu (13), u studijama kasnijeg datuma to zapažanje nije potvrđeno (11). Takođe, kombinovani terapijski režim pruža izvesne prednosti u vidu manje učestalosti nastanka jatrogenog hipotiroidizma, odnosno zahteva ređe posete lekaru i manje često vađenje krvi (1).

Ipak, brojni autori navode da kombinovana terapija nema prednosti nad terapijom s jednim antitiroidnim lekom. Primena jednog antitiroidnog leka s postepenim smanjivanjem (po potrebi povećavanjem) dnevne doze u cilju održavanja eutiroidnog stanja („titracija doze“) smanjuje rizik za nastanak neželjenih delovanja terapije (10,14).

Kada koncentracija slobodnog T_4 ili T_4 padne na približno gornju granicu normale, dnevna doza antitiroidnog leka treba da se smanji za jednu polovinu ili jednu trećinu

(10). Dalje prilagodavanje doze se obavlja na osnovu serijskog praćenja tiroidne funkcije. Posle oporavka sekrecije TSH iz hipofize, cilj terapije održavanja je i normalizacija koncentracije TSH (1).

Deca i mladi najčešće dobro tolerišu kardiovaskularne znake hipertiroidizma. Iako se i kod dece mogu primeniti beta adrenergički antagonisti u dodatku antitiroidnom leku, ova terapija se uglavnom koristi kod bolesnika koji imaju izražene palpitacije (1).

Prvi klinički znaci oporavka mogu se zapaziti 2-4 nedelje posle uvođenja antitiroidnog leka. Obično prestaje gubitak, a zatim dete počinje da napreduje u težini.

Antitiroidni lekovi se najčešće dobro podnose, ali neželjena delovanja su češća kod dece nego kod odraslih. Neželjena delovanja su nešto češća kod dece prepubertetskog uzrasta u odnosu na adolescente. Više od 25% dece lečene sa PTU ili MMI razvija minorne komplikacije koje obuhvataju porast nivoa hepatičnih enzima (28%), leukopeniju (25%), ospu po koži (9%), granulocitopeniju (4,5%), artritis (2,4%) i limfadenopatiju (2%). Ozbiljne komplikacije obuhvataju agranulocitozu (0,4%) i hepatitis (0,45%) (15,16).

U slučaju pojave blagih neželjenih delovanja može se primeniti alternativni antitiroidni lek često bez pojave naknadnih neželjenih delovanja.

Agranulocitoza (definiše se ukupnim brojem granulocita manjim od $500/\mu\text{l}$) je ozbiljna imunska reakcija koja može nastati tokom davanja MMI ili PTU. Pre početka primene antitiroidnog leka potrebno je da se učini leukocitarna formula, odnosno odredi apsolutni broj neutrofila. Naime, kod bolesnika sa Gravesovom bolešću može postojati blaga neutropenija i pre početka lečenja. Navodi se da je pojava agranulocitoze povezana sa dozom MMI dok takvo zapažanje nije potvrđeno u toku davanja PTU (10). U svakom slučaju, roditelji i lekari treba da znaju da pojava visoke temperature, gušobolje ili drugih infekcija može biti znak agranulocitoze što zahteva prekidanje davanja antitiroidnog leka, obaveštavanje lekara i pregled krvne slike, odnosno leukocitarne formule. Agranulocitoza je obično reverzibilna kada se davanje leka obustavi i retko dovodi do smrtnog ishoda (1,10).

Hepatitis može biti težak i fulminantnog toka. Češće nastaje pri primeni PTU. Bolesnike i roditelje treba upozoriti da pojava žutice, tamnog urina ili bele stolice zahteva neodložno prekidanje terapije. Teški oblici hepatitisa mogu da napreduju do terminalne insuficijencije jetre koja zahteva transplantaciju (17).

Verovatnoća nastanka remisije Gravesove bolesti na medikamentnoj terapiji

Opisuje se veoma različita učestalost dugoročne remisije kod dece sa hipertiroidizmom prouzrokovanim Gravesovom bolešću (15,16,18). Učestalost remisije se u različitim studijama kreće u rasponu od 30% do 60%. Učestalost remisije bolesti je

znatno niža kod dece prepubertetskog uzrasta (17%) u poređenju sa decom pubertetskog (30%) uzrasta. Dugoročna remisija čak i posle dugoročne medikamentne terapije kod bolesnika s velikim tiroidnim žlezdama i visokim nivoima tiroidnih stimulišućih antitela je manja od 20%. U slučaju da je žlezda manjih dimenzija, a nivoi tiroidnih stimulišućih antitela normalni, remisija nastaje kod više od 30% dece (16,20).

Smatra se da duža primena antitiroidne terapije povećava učestalost dugoročne remisije – kod 38% lečenih antitiroidnim lekom 3,3 godine u proseku (16). U jednoj studiji starijeg datuma navodi se da je učestalost remisije kod dece posle dve godine terapije 25%, odnosno da je za postizanje remisije kod 50% bolesnika potrebno davati antitiroidne lekove četiri godine (19). Ipak, prema iskustvima drugih autora ishod medikamentnog lečenja Gravesove bolesti je znatno nepovoljniji (16).

Pokušaj prekidanja medikamentne terapije može se preduzeti kada je za održavanje eutiroidizma tokom šest meseci do godinu dana dovoljno 5 mg MMI ili 50 mg PTU, a koncentracija TSH u serumu normalna (10). Posle prekidanja antitiroidnog leka koncentracija TSH treba da se prati u razmacima od mesec dana. U sklučaju ponovnog razvoja hipertiroidizma, na šta obično ukazuje supresija TSH, antitiroidni lek se ponovo uvodi ili se preduzimaju definitivne mere za izlečenje hipertiroidizma (10).

Definitivna terapija Gravesove bolesti

Definitivno izlečenje hipertiroidizma može se postići tiroidektomijom i primenom radioaktivnog joda. Oba načina kod većine lečenih dovode do trajnog hipotiroidizma. Danas još uvek postoje jasna neslaganja u literaturi pogledu indikacija za primenu hirurške terapije ili davanja radioaktivnog joda. Imajući u vidu činjenicu da remisija Gravesove bolesti nastaje u značajnom procentu dece, danas većina pedijatrijskih endokrinologa preporučuje lečenje Gravesove bolesti antitiroidnim lekom pri čemu se ova terapija sprovi dugoročno, najčešće do kraja perioda rastanja i polnog sazrevanja (1,10).

Osnovne indikacije za primenu hirurške terapije ili radioaktivnog joda kod dece i mladih sa Gravesovom bolešću su: 1. bolesnici sa recidivom bolesti koji ne žele ponovo da uzimaju medikamentnu terapiju, 2. bolesnici koji ne podnose antitiroidne lekove i 3. bolesnici koji neredovno uzimaju medikamentnu terapiju. Čini se razumnim stav da adolescent koji ima recidiv bolesti ili zahteva definitivnu terapiju treba da dobije informacije o prednostima i nedostacima hirurškog lečenja ili lečenja radioaktivnim jodom i od hirurga i od radioterapeuta (1).

Tiroidektomija

Danas se i kod dece i adolescenata u cilju redukovanja rizika od recidiva hipertiroidizma najčešće preduzima totalna tiroidektomija kojom se postiže visok nivo remi-

sija (21). U toku pripreme za operaciju dete treba da bude eutiroidno ili hipotiroidno (1). Ovo se postiže primenom antitiroidnih lekova. Nedelju dana pre operacije počinje se sa davanjem joda koji smanjuje vaskularizaciju žlezde i time olakšava hiruršku intervenciju. Ne postoje razlike u učestalosti komplikacija između subtotalne i totalne tiroidektomije. U literaturi se iznosi da je intrahospitalni mortalitet kod dece posle tiroidektomije 0,08% (jedan smrtni ishod na približno 1000 operacija). Najčešće komplikacije posle operacije su bol i tranzitorna hipokalcemija. Manje česte komplikacije (1 – 4%) obuhvataju krvavljenje, permanentni hipoparatiroidizam, paralizu glasnica i ožiljak na koži (22).

Tiroidektomija je posebno pogodna za bolesnike sa velikim tiroidnim žlezdama (mase veće od 100 g), za osobe na medikamentnoj terapiji koje ne ulaze u remisiju, a ne žele lečenje radioaktivnim jodom. Preporučuje se da operaciju preduzme hirurg s iskustvom u tiroidektomijama kod dece (1).

Lečenje radioaktivnim jodom

Ishod terapije Gravesove bolesti radioaktivnim jodom prikazan je kod više od 1000 dece (16, 22). Remisija je postignuta u više od 95% dece sa veoma malo komplikacija (22).

Poseban problem kod odraslih lečenih radioaktivnim jodom je rizik od razvoja ili pogoršanja oftalmopatije. Za razliku od odraslih, deca retko ispoljavaju tešku oftalmopatiju, a proptoza je obično blago izražena. Od 87 dece lečene ^{131}I u jednom centru, znaci na očima su se poboljšali kod 90% dece, ostali neizmenjeni kod 7,5%, a pogoršali se kod 3%. Sličan ishod u pogledu oftalmopatije je registrovan u grupi dece na medikamentnoj terapiji (23).

Veoma su značajni rezultati studije Reada i saradnika (24) koja pruža važne informacije o dugoročnom ishodu terapije radioaktivnim jodom. Kod više od 100 osoba koje su praćene skoro četiri decenije posle primanja radioaktivnog joda u uzrastu od 3 do 19 godina, nisu registrovana neželjena delovanja ili smrtni ishod koji se mogao pripisati terapiji radioaktivnim jodom (^{131}I). Takođe, nije registrovan porast incidencije kongenitalnih anomalija kod njihove dece. Nijedan od bolesnika nije razvio tiroidni karcinom ili leukemiju.

U poređenju sa odraslim, tiroidna žlezda dece i adolescenata je mnogo osetljivija na destruktivna delovanja radiojoda. Ishod lečenja zavisi od veličine štitašte žlezde. Odgovor na primenu ^{131}I je manje povoljan kod bolesnika sa velikim tiroidnim žlezdama.

Studije koje su obuhvatale i decu sa Gravesovom bolešću pokazuju da rizik od karcinoma tiroidne žlezde nije povećan kada se koriste adekvatne doze radioaktivnog joda. U slučaju davanja malih doza, rizik od tiroidne neoplazije je veći u odnosu na bolesnike koji dobiju veće doze radioaktivnog joda (22).

Zaključak

Najčešći uzrok hipertiroidizma u detinjstvu i adolescenciji je Gravesova bolest. Većina pedijatrijskih endokrinologa lečenje ove bolesti počinje antitiroidnim lekovima – tiona- midima. Uprkos raširenoj primeni u pedijatrijskoj populaciji medikamentna terapija Gravesove bolesti dovodi do trajne remisije bolesti kod relativno malog broja bolesni- ka i praćena je visokom incidencijom neželjenih delovanja. Tiroidektomija pruža mo- gućnost postizanja trajne remisije bolesti kod većine operisanih bolesnika, ali predsta- vlja složenu hiruršku intervenciju koja može dovesti do hipoparatiroidizma ili disfonije zbog oštećenja rekurentnog larinskog živca. Primena radioaktivnog joda omogućuje visok procenat remisije bolesti, ali i danas predstavlja predmet rasprava zbog mogu- ćeg uticaja na pojavu tumora štitaste žlezde ili potencijalnog rizika za pojavu genetskih poremećaja kod potomaka osoba lečenih u detinjstvu ili adolescenciji.

Literatura

1. Birrel G, Cheetham T. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? Arch Dis Child 2004; 89:745-50.
2. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:109-25.
3. Lavard L, Ranlov R, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyroto- xicosis in Denmark, 1982-1988, A nationwide study. Eur J Endocrinol 1994; 130:565-8.
4. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyroto- xicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3678-82.
5. Parle JV, Maisonneuve P, Shepard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10- year cohort study. Lancet 2001; 358:861-5.
6. Gruters A. Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107:(suppl 5):S 172-4.
7. Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JS. Ophthalmopathy in children in childhood Graves' disease Br J Ophthalmol 2002;86:740-2.
8. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, et al. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and response to medical therapy. Thyroid 1997; 7:755-60.
9. Takasu N, Oshiro C, Akamine H, et al. Thyroid stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves' patients and 686 normal subjects. J Endocrinol Invest 1997; 20:452-61.
10. Huang SA, Reed Larsen P. Autoimmune thyroid disease. In: Radovick S, MacGillivray MH, eds. Pediatric Endocrinology – A Practical Clinical Guide, Totowa: Humana Press, 2003. p. 291.

11. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease: *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27:225-47.
12. Perrild H, Gruters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, et al. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood. A European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 1994; 131:467-73.
13. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991; 324:947-53.
14. Grebe SKG, Feek CM, Ford HC, et al. A randomised trial of short-term treatment of Graves' disease with high dose carbimazole plus thyroxine versus low dose carbimazole. *Clin Endocrinol* 1998; 48:585-92.
15. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:1019-24.
16. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3767-76.
17. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: What have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1727-33.
18. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine – a prospective, randomised study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2986-93.
19. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1241-5.
20. Witte J, Goretzki PE, Dotzenrath C, et al. Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2000; 24:1303-11.
21. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1719-26.
22. Rivkees S. Editorial: Radioactive iodine use in childhood Graves' disease: Time to wake up and smell the I-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4227-8.
23. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975; 292:167-71.
24. Read CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves's patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4229-33.