

Enfoque terapéutico de algunas enfermedades del tiroides en Pediatría

Therapeutic approach to some thyroid diseases in pediatrics

Dra. Cecilia Pérez Gesen

Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las enfermedades del tiroides ocupan un lugar importante, por su frecuencia y variedad, entre las afecciones endocrinas del niño y el adolescente, y aunque puedan padecer las mismas enfermedades tiroideas del adulto, presentan afecciones específicas de la edad, cuyo diagnóstico y tratamiento adecuado puede prevenir los efectos devastadores e irreversibles que estas pueden producir. Se presenta, con interés de actualizar y establecer consenso, el enfoque terapéutico de algunas tiropatías de la infancia, en orden de importancia y frecuencia, como es el nódulo de tiroides, el bocio y el hipertiroidismo.

Palabras clave: nódulo de tiroides, bocio, hipertiroidismo.

ABSTRACT

Thyroid diseases hold an important place because of their frequency and variety in the endocrine diseases affecting the child and the adolescent. Although both can suffer the same thyroid diseases as the adults, there are specific illnesses of the age, the diagnosis and treatment of which may prevent the devastating and irreversible effects that they can bring. For the purpose of updating information and reaching a consensus, this paper presented the therapeutic approach to some thyroid diseases of the childhood by order of importance and frequency, such as the thyroid nodule, the goiter and the hyperthyroidism.

Key words: thyroid nodule, goiter, hyperthyroidism.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tiroideas, en la niñez y la adolescencia, tienen particularidades que diferencian su diagnóstico, enfoque y terapéutica. Estas particularidades hacen que con frecuencia se pierda el enfoque adecuado para la atención de estas afecciones, lo que dificulta el diagnóstico correcto e impide el tratamiento oportuno y eficaz.¹

Nódulos tiroideos

Los nódulos tiroideos son masas localizadas en el tiroides, de consistencia distinta al resto de la glándula.² Frecuentemente son asintomáticos y pueden presentarse de forma aislada o múltiple, y estar asociados o no a bocio.³ Aun cuando el nódulo tiroideo es poco frecuente en edades pediátricas (1,5 % o menos),⁴⁻⁶ el riesgo de que sea maligno es 5 veces mayor que en el adulto.⁷⁻¹⁰ Su etiología se presenta en el [cuadro](#).³

Conducta terapéutica

Tiroiditis linfocitaria crónica (TLC): el nódulo histológicamente idéntico a un folículo linfocitario indica TLC, y se debe evaluar si existe hipotiroidismo primario para establecer tratamiento con levotiroxina sódica (LT4) a dosis sustitutiva de 1-2 µg/kg/día.^{3,11} Ante un nódulo solitario, la extirpación quirúrgica es lo pertinente por la alta prevalencia de cáncer asociado.^{11,12}

Quistes tiroideos: la citología con aguja fina (CAF) constituye la primera línea de tratamiento diagnóstico y terapéutico, puede curar un NT quístico y desaparecerlo por completo en la mitad de los casos,¹³⁻¹⁵ pero, aquellos que recurren, suelen tener un tamaño superior a 4 cm de diámetro y deben reevaluarse con un intervalo de 3 semanas. La recidiva tiene indicación de extirpación quirúrgica a extensión de lobectomía, que suele ser curativa y no requerir ningún tipo de terapia adicional.^{3,10,16}

Otros criterios de indicación quirúrgica:¹⁶

- Tamaño del quiste grande (mayor a 4 cm).
- Antecedentes de irradiación en cabeza y cuello.
- Citología de células epiteliales con algún signo de sospecha de malignidad.
- Sospecha clínica de malignidad.
- Si lo desea el paciente.

El tratamiento con tiroxina para prevenir las recidivas no es efectivo. El uso de agentes esclerosantes (tetraciclina, alcohol y etanol percutáneo), presentan resultados bastante controvertidos, y es poca la experiencia en edades pediátricas.¹⁷

Nódulo coloide: es necesario seguir de cerca a estos pacientes con revisiones periódicas (ecografía/tirotropina [TSH] semestrales) y repetición seriada de biopsia a intervalos de 1 a 2 años.¹⁸ La terapia de supresión con levotiroxina sódica (2-3 µg/kg/día) ha demostrado que el tejido tiroideo disminuye de tamaño, y si es dependiente de TSH el nódulo debe desaparecer al cabo de 12 meses.¹⁰

Se considera que la terapia de supresión no ha tenido éxito, cuando el nódulo continúa creciendo, cuando la reducción del tamaño es menor del 50 %, cuando la

reducción en la captación de I^{123} o I^{131} es menor del 3 %, y si no hay supresión, se considera que el nódulo es autónomo, y por tanto, requiere su extirpación quirúrgica.¹⁹

Patrones citológicos proliferativos^{10,20-22}

El tratamiento del cáncer de tiroides en los niños siempre es la extirpación quirúrgica; sin embargo, existe cierto grado de controversia con relación con la extensión. En general, se recomienda la tiroidectomía total (TT), porque entre el 60 y el 80 % se encuentra tejido tumoral contralateral. Una alternativa puede ser la tiroidectomía subtotal (TS) con tratamiento posterior de yodo radioactivo para disminuir las posibles lesiones de nervio laríngeo y las glándulas paratiroides. Se ha demostrado un mejor pronóstico y menor riesgo de recaídas.²⁰

- Neoplasias foliculares: se recomienda la extirpación quirúrgica con extensión variable (TT a TS).^{10,21}
- Carcinoma diferenciado (papilar o mixto): lesiones < 2 cm lobectomía con istmectomía y exploración de la cadena ganglionar ipsilateral; lesiones > 2 cm TT con linfadenectomía locoregional de los ganglios clínicamente afectados, sin disección radical del cuello.
- Carcinoma medular: TT y seguimiento evolutivo periódico con calcitonina, y marcadores tumorales (oncogen RET) a edades tempranas para tratamiento quirúrgico precoz.
- Carcinoma anaplásico: tratamiento paliativo.
- Patrón citológico sospechoso: extirpación quirúrgica de extensión variable.¹⁰
- Patrón citológico indeterminado: en aquellos nódulos sin diagnóstico citológico o indeterminado, clasificados como clase 1, debe buscarse la alternativa gammagráfica y ecografía para la evaluación de su tratamiento.^{10,23,24}

Conducta según el resultado de la gammagrafía de tiroides:

- Lesiones nodulares hipocaptantes (gammagráficamente fríos y ecográficamente sólidos) asociadas a condiciones de riesgo: varón, patrón de crecimiento rápido y mantenido, mayor de 4 cm la extirpación quirúrgica es el tratamiento
- Lesiones nodulares hipercaptantes (gammagráficamente calientes):
 - Normofuncionantes (75 %), se realizará vigilancia periódica de 6 a 12 meses con extirpación quirúrgica si en este período no se modifica, excluyendo las hemigenesias tiroideas.
 - Hiperfuncionantes (25 %), siempre tienen indicación de extirpación quirúrgica con uso previo de antitiroideos de síntesis.^{10,11}

Pautas de tratamiento y seguimiento en el carcinoma tiroideo^{10,22,25}

1. TT.
2. Ablación con I^{131} (30-50 mCi) a las 4-6 semanas.
3. Tratamiento frenador con HT (T4).
4. Seguimiento: clínico, hormonal (TSH), marcadores tumorales (tiroglobulina, calcitonina) y evaluar las complicaciones del tratamiento. Seguidos con frecuencia trimestral durante el 1er. año, semestral del 2do. al 5to. año, y anuales desde este momento.
5. Rastreo con I^{131} con periodicidad semestral el 1er. año, anuales entre el 2do. y 5to. años, y luego cada 3-5 años.

Bocio en la infancia

La OMS define el bocio como un agrandamiento de los lóbulos laterales del tiroides superior al tamaño de la falange distal del dedo pulgar del paciente, lo que supone un aumento de 4 a 5 veces el tamaño normal de la glándula, o también, durante la infancia, la presencia de tiroides palpable.²⁵ Su clasificación es endémico o esporádico.²⁷ El origen genético está dado por los defectos enzimáticos, las alteraciones de la tiroglobulina, y la resistencia a HT. El origen adquirido es el bocio simple (coloide y puberal), el inducido por sustancias bociógenas, la enfermedad de Graves Basedow, la tiroiditis de Hashimoto y la subaguda de Quervain.

La conducta terapéutica para el bocio endémico es el tratamiento profiláctico (yodación de la sal), y el sustitutivo con tiroxina, mientras que para el bocio esporádico son:²⁸

- A. Dishormonogénesis y alteraciones de la tiroglobulina glucoproteína tiroidea (Tg): tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica a las dosis establecidas según la edad del niño.
- B. Síndromes de resistencia a hormonas tiroideas (RHT): generalizada (dosis suprafisiológicas de HT) e hipofisaria (liotironina o su análogo [TRIAC]), derivado acético de T3 con poca experiencia de uso en edades pediátricas.
- C. Bocio simple coloide: conducta expectante con vigilancia periódica hasta 2 años, ensayos terapéuticos con dosis supresivas de levotiroxina sódica con poca respuesta, y tiroidectomía subtotal (si hay tendencia al crecimiento del bocio a pesar de estas medidas o presencia de tejido tiroideo endotorácico).
- D. Bocio simple puberal: si existe tratamiento establecido, se recomienda vigilancia periódica. Regresa espontáneamente después de unos años.

Enfermedades inflamatorias del tiroides²⁸

1. Tiroiditis de Hashimoto: en los pacientes eutiroideos, no se recomienda la administración de levotiroxina sódica. En los casos con hipotiroidismo permanente o transitorio debe instaurarse tratamiento sustitutivo con LT4 a razón de 1-5 µg/kg/ día.
2. Tiroiditis silente: remisión espontánea.
3. Tiroiditis subaguda de Quervain: producida generalmente por virus (coxsackie, adenovirus, parotiditis e influenza), sin tratamiento específico.

Hipertiroidismo

Se refiere a las alteraciones del tiroides que determinan una producción aumentada de hormonas tiroideas (HT). La enfermedad de Graves Basedow es responsable de más del 90 % de los casos con hipertiroidismo en los niños, con un máximo entre los 11 y 15 años.²⁹ La conducta terapéutica²⁹⁻³⁶ consta de medidas generales (reposo físico y mental, dieta hipercalórica e hiperproteica y psicoterapia). Las medidas para control inicial de los síntomas son: β bloqueantes (propranolol 2-10 mg/kg/día, con dosis máxima de 120 mg por 2 semanas, contraindicado para el asma bronquial y la insuficiencia cardíaca).

Las opciones terapéuticas específicas son la medicación antitiroidea, o sea, drogas antitiroideas de síntesis (ATS, tionamidas o tioderivados),³⁷ el propiltiuracilo (PTU), 5-10 mg/kg/día, con dosis máxima de 300 mg/d cada 8 horas, el metimazol o carbimazol, 0,5-1 mg/kg/día en dosis única, con un máximo de 30 mg/d, y una duración de 6 a 8 semanas. Si persistieran los síntomas de hipertiroidismo, aumentar la dosis a un 50 % de la inicial; y si se produjera un eutiroidismo, reducir un 50 % la dosis y asociar LT4 de 0,1 a 0,2 mg diarios durante 1 a 2 años.

Los efectos adversos ocurren entre un 5-32 % de los niños, son más frecuentes a dosis altas de metimazol (MTZ), y no hay efectos dosis dependientes con el PTU. Los más frecuentes son la leucopenia y la agranulocitosis, la hepatitis, la trombocitopenia, la anemia aplásica, el rash urticariano, las artralgias, la fiebre y los trastornos gastrointestinales;³⁸⁻⁴¹ mientras que los más graves son el fenómeno *like lupus*, el síndrome de la insulina autoinmune, la hepatotoxicidad y la hepatitis fulminante por PTU. No es recomendado su uso en el bocio multinodular y el nódulo solitario. El pico máximo de respuesta a la medicación se alcanza a las 4-6 semanas. El 30 % de los pacientes pediátricos consiguen remisión después de 2 años de tratamiento.³⁰⁻³²

Radioyodo ¹³¹I⁴²⁻⁵²

El tratamiento con ¹³¹I hoy día se considera la primera línea de tratamiento en el hipertiroidismo (HT). Es la forma posiblemente más segura y económica de tratar el HT. El 30 % de los pacientes se cura, y rara vez los efectos secundarios son graves. Debe usarse a dosis elevadas para asegurar la destrucción de la glándula y minimizar el riesgo de cáncer. Si después 20-24 semanas de tratamiento persiste el hipertiroidismo, se debe repetir el tratamiento. Actualmente no se considera su uso en < de 5 años. Es válido señalar que con oftalmopatía, puede empeorar tras el tratamiento, y que existe gran posibilidad de desarrollo de hiperparatiroidismo

Se indica si hay fracaso del tratamiento con drogas, si se producen recidivas, o si se dan estas luego del postratamiento quirúrgico. El cálculo de la dosis se hará con el empleo de la vida media efectiva y el tamaño del tiroides:

$\frac{\text{Peso del tiroides/g} \times 150 \mu\text{Ci}}{\text{Captación yodo 6-24 horas}}$

Captación yodo 6-24 horas

Cirugía^{29-35,53,54}

Se indica en hipertiroidismos que cursan con bocios enormes, multinodulares, o nódulos autónomos de gran tamaño. La extensión quirúrgica es: tiroidectomía subtotal con residuo de 1 a 2 g de tejido, previa aplicación de yoduros. Los factores relacionados con peores tasas de remisión son:^{33,55-57}

- Sexo masculino.
- Menor edad al diagnóstico.
- Bocio grande.
- Prepúber.
- Menor índice de masa corporal.
- Oftalmopatía.
- Recaída previa.
- Niveles elevados de tiroxina libre (Ft4) o inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guell R. Prólogo. En: Permanyer Publications. Enfermedades del tiroides en niños y adolescentes. Barcelona: Permanyer Publications; 1998. p. 1-2.
2. Morten JD, Woolner LB, Bennet WA. Gross and microscopic findings in clinically hormonal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab. 1955;15:1270-80.
3. Salas M. Nódulos tiroideos. Cáncer de tiroides. En: Pombo M. editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra. ed. Madrid: Mc Graw-Hill; 2002. p. 584-99.
4. Muñoz MT, Argente J. Nódulo tiroideo y carcinoma de tiroides. En: Argente J, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2da. edición. Barcelona: Doyma; 1994. p. 539-48.
5. Scott MD, Crawford JD. Solitary thyroid nodules in childhood: is the incidence of thyroid carcinoma declining? Pediatrics. 1976;58:85-90.
6. Richard M. Familial Thyroid cancer syndrome. Thyroid. 2010;7(7):231-8.
7. Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(12):123-30.
8. Fassina AS, Rupolo M, Pelizzo MR. Thyroid cancer in children and adolescents. Tumori. 1994;80:257-62.
9. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:237-8.
10. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valkavi R, Hegedus R, Vitti P, AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinoli and European Thyroid Association Medical Guidelines for clinical practices for the diagnosis and management of the thyroid nodules. Endocr Pract. 2010;16:468-75.
11. Ares Segura S, Quero Jiménez J, Morreal de Escobar G. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. Rev Pediatr Atenc Primaria. 2009;11 Supl16:173-204.
12. Salas M. Thyroid Nodules in children and adolescent. En: Fima Lifshitz. Clinical Pediatrics/8. A Clinical Guide. Pediatric Endocrinology. 1996;29:415-20.
13. Rosario PW, Santos D, Bessa B. Nodular Thyroid Disease. Natural history of nodules without an initial indication for the cytology. The Endocrinologist. 2010;20:243-4.
14. Hermoso F, Nieto JA, Pastor JA, Rivas F. Bocio y nódulo tiroideo. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Cap 16. Madrid: Ed Díaz de Santos; 2010. p. 3-14.
15. Ardas IS, Yilfrim S, Demirhan B, Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Arc Dis Child. 2001;85(4):313-7.
16. Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. The Endocrine Society. Up to Date in Endocrinology and Diabetes. Thyroid Guidelines in Endocrine Practices. May/Jun 2010;16 (suppl 1):4.
17. Muñoz MT, Argente J. Nodulo Tiroideo y Carcinoma de Tiroides. En: Argente J. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Barcelona: Doyma; 1994. p. 33, 539-48.
18. Mc Caffrey TV. Evaluation of the Thyroid Nodule. Cancer Control. 2000;7:223-8.
19. Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with Lev LaFranchi S, Ana CE. Graves Disease in the neonatal period and childhood. The Thyroid: a fundamental and clinical textbook. 8va. ed. Braverman LE, Utiger RD, eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 983-97.
20. López- Siguero JP, Moreno Molina JA, Martínez García MA. Cáncer de tiroides en la infancia. En: Pombo Areas M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra. ed. Madrid: Ed. Mc Graw-Hill Interamericana; 2002. p. 35,584-99.

21. Hung W. Nodular thyroid disease and thyroid carcinoma. *Pediatr Ann.* 1992;21:50-7.
22. Attie JN. Carcinoma of the thyroid in children and adolescent. En: *Clinical Pediatrics/8. A Clinical Guide.* Edited by Fima Lifshitz. *Pediatric Endocrinology.* 1996;29:415-20.
23. Garib H, Goellner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Int Med.* 1993;118:282-9.
24. Tae Hyuk K, Jung Ah L, Hwa Young A, Eun Kyung L, Hye Sook M, Kium Yun-Hee C, et al. Tumor size and age predict the risk of malignancy in Hürthle Cell neoplasm the thyroid and can therefore guide the extent of initial thyroid surgery. *Thyroid.* 2010;20(11):568-76.
25. American Thyroid Association (ATA), Guidelines Taskforce of Thyroid Nodules and Differentiated Cancer, Cooper DS, Doherty DM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167-214.
26. López-Siguero JP, Moreno Molina JA, Martínez García MA. Bocios. Deficiencia de yodo. En: *Pombo Áreas M. 3ra. ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica.* Madrid: Ed. Mc Graw-Hill Interamericana; 2002. p. 34,570-83.
27. Dallas JS, Thomas P, Foley Jr. Thyromegaly En: *Clinical Pediatrics/8. A Clinical Guide.* Edited by Fima Lifshitz. *Pediatric Endocrinology.* 1996;26:383-7.
28. Botero D. Tiroiditis de la infancia. En: *Pombo Áreas M. 3ra. ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica.* Madrid: Ed. Mc Graw-Hill Interamericana; 2002. p. 33,565-9.
29. Sandrini R, Nesi S, DE Lacerda L. Hipertiroidismo. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* En: *Pombo Áreas M. 3ra. ed. Madrid: Ed. Mc Graw-Hill Interamericana; 2002. p. 32,557-64.*
30. Iglesias Fernández C, Rodríguez Arnao MD. Hipertiroidismo. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:129-40.
31. Andrew J Bauer. Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When is Definitive Therapy Warranted? *J Clin Endocrinol Metab.* March 2011;96(3):580-8.
32. Franklyn JA, Boelaer K. Thyrotoxicosis. *Lancet.* 2012;379:1155-66
33. Bahn (Chair) RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenie MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other cause of Thyrotoxicosis: Management and guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646.
34. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones del tiroides. *Rev Cubana Endocrinol.* 2004;15(1):12-5.
35. Leslie J, De Groot MD. Diagnosis and treatment of Graves' disease [monografía en Internet]. April 2010 [citado 2 de febrero de 2012]. Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/diagnosis-and-treatment-of-graves-disease/>
36. Uricoechea Vargas H. Hipertiroidismo: enfermedad de Graves. *N Engl J Med.* 2008;358:2594-605.
37. Cooper DS. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med.* 2005;352:905-17.
38. Slyper AH, Wyatt D, Boudreau C. Effective methimazole dose for childhood Graves and use of free triiodothyronine combined with concurrent thyroid stimulating hormone level to identified mild hyperthyroidism and delayed pituitary recovery. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:597-602.
39. Andersohn F, Konzen C, Garben E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Inter Med.* 2007;146:657-65.
40. Bauer AJ. Approach to the Pediatric patient with Graves' disease: When is definitive therapy warranted? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):580-8.
41. FDA U.S. Food and drug administration information for healthcare professionals-propyltiouracil-induced liver failure [monografía en Internet]. 2009 [citado 20 de enero de 2012]. Disponible en: http://google2.fda.gov/search?q=www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/Fucm160721.htm+&client=Agov&output=xml_no_dtd&getfields
42. Read C Jr, Tansey M, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;14:229-43.
43. Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves'disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:797-800.
44. Howarths D, Eptein M, Lem L, Barca MS, Gruppi C, Oliveira MT, et al. Determination of the optimal minimum radioiodine dose to patients with Graves'disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1489-95.
45. Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Otsala H, Jaatinen P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer.* 2007;109:1972-9.
46. Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, DietlenM, et al. Graves'disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmedizin.* 2008;47:13-7.
47. Gregory A, Brent MD. Graves'Disease. *N Engl J Med.* 2008;358;24:2594.
48. Godoy C, Acevedo M, Barrera N, Anahí Yismeyián M, Ugarte F. Hipertiroidismo en niños y adolescentes. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80(1):21-9.
49. LaFranchi S, Ana CE. Graves'Disease in the neonatal period and childhood. *The Thyroid: a fundamental and clinical textbook.* 8va. ed. Braverman LE, Utiger RD, eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 989-97.
50. Ma C, Kuang A, Xie J, Liu G. Radioiodine treatment for pediatric Graves'disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;15(2):456-62.
51. Boice JD Jr. Radiation induced Thyroid cancer- what's new? *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:703-5.
52. Sato H, Harada S, Yokoya S, Tanaka T, Asayama K, Mori M, Sasaki N. Treatment for childhood- onset Graves'disease in Japan: result of the nationwide questionnaire survey of pediatric endocrinologists and thyroidologists. *Thyroid.* 2007;17:67-72.
53. Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves'disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:801-3.
54. Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas D, Udelsman N, Ann Sosa J. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children. *Surgery.* 2008;144:869-77.
55. Mussa GC, Corrias A, Silvestro L, Battan E, Mostert M, Mussa F, et al. Factors and onset predictive of lasting remission in pediatric patient with Graves'disease followed for at least three years. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:537-41.

56. Cassio A, Corrias A, Gualandi S, Tato L, Cesaretti G, Volta C, et al. Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: result of a collaborative study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:53-7.
57. Smith J, Brown RS. Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves'disease treated using antithyroid medication. *Thyroid*. 2007;17:1103-7.

Cecilia Pérez Gesen. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: cecilia.gesen@infomed.sld.cu