

Factores pronósticos de recidiva, presentes en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow tratada con antitiroideos

C. ALAMEDA HERNANDO, S. MONEREO MEGÍAS, R. ELVIRO PEÑA, B. VEGA PIÑERO, A. MONEREO ALONSO e I. PAVÓN DE PAZ

Sección de Endocrinología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Introducción. En el hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow (EGB), un elevado porcentaje de pacientes no entran en fase de remisión o recidivan tras tratamiento con fármacos antitiroideos y requieren tratamiento definitivo. En este estudio intentamos identificar los factores, presentes en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo, que pudieran predecir la ausencia de curación de la enfermedad tras tratamiento médico.

Pacientes y método. Se estudió de forma retrospectiva a los pacientes diagnosticados de hipertiroidismo por EGB de la consulta de endocrinología de una población del sur de Madrid (Getafe). Se utilizó para su búsqueda un fichero de diagnósticos. Se seleccionaron a los pacientes que habían recibido tratamiento antitiroideo durante más de 12 meses y con un seguimiento superior a un año tras suspenderlo, que tenían estudio autoinmunitario en el momento del diagnóstico (anticuerpos antimicrosomales [AAM] y anticuerpos antirreceptor de TSH [TRAb]) y que presentaban positividad de TRAb (≥ 9 U/l). Se estudió la posible influencia del sexo, edad, T4 libre, AMM, TRAb, oftalmopatía y tamaño del bocio, en el momento del diagnóstico del primer brote de hipertiroidismo, sobre la evolución de la enfermedad.

Resultados. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad, sexo, T4 libre o grado de oftalmopatía inicial entre los pacientes que no presentaron recidiva y los que la presentaron. Se observó una asociación significativa de menor probabilidad de curación con AAM > 3.000 U/ml, TRAb > 80 U/l y grado de bocio II-III. En el estudio multivariante, únicamente el grado de bocio se asoció de forma independiente a la aparición de recidiva.

Conclusiones. La presencia de bocio grado II-III y títulos elevados de AAM o de TRAb, en el momento del diagnóstico de la EGB, predicen una escasa remisión del hipertiroidismo, por lo que, en estos casos, se podría plantear desde el inicio un tratamiento definitivo.

Palabras clave: Enfermedad de Graves-Basedow. Anticuerpos antimicrosomales. Anticuerpos antirreceptor de TSH. Bocio.

PROGNOSTIC FACTORS OF HYPERTHYROIDISM OF DIAGNOSIS OF GRAVES-BASEDOW'S DISEASE TREATED WITH ANTITHYROID DRUGS

Introduction. A high proportion of patients with hyperthyroidism due to Graves Basedow disease (GBD) do not achieve remission or hyperfunction recurs after antithyroid treatment withdrawal, and a definitive treatment is needed. In the present study we attempt to identify factors present at the diagnosis of hyperthyroidism that may predict a relapse after antithyroid withdrawal.

Patients and method. We retrospectively study patients with hyperthyroidism due to GBD followed at an endocrinology clinic in the south of Madrid (Getafe). A clinical diagnosis file was used to identify the study patients. Patients with the following criteria were included: more than 12 months of antithyroid treatment, more than one year of follow up after treatment withdrawal, immunological study available at diagnosis (antimicrosomal antibodies [AMA] and TSH receptor antibodies [TRAb]), and a title of TRAb ≥ 9 U/l. The association with the final thyroid function status of factors like sex, age, freeT4, AMA, TRAb, presence of ophthalmopathy and the degree of goitre was studied.

Results. No significant differences were found in sex, age, freeT4, TRAb or the degree of ophthalmopathy at presentation between the group of patients that normalised thyroid function and the group of patients that did not. We observed a significant association with a lower probability of remission in patients with TRAb title > 80 U/l, AMA $> 3,000$ U/ml and goitre degree II-III. In the multivariate study, the degree of goitre was the only factor independently associated with treatment failure.

Conclusions. The presence of goitre degree II-III, high title of AMA or TRAb at the diagnosis of GBD were found to predict a low probability of remission. A definitive treatment could be the first treatment choice in these patients.

Key words: Graves-Basedow's disease. Microsomal antibodies. TSH receptor antibodies. Goiter.

Correspondencia: Dra. C. Alameda Hernando.
Sección de Endocrinología. Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. de Toledo, km 12,5. 28905 Getafe. Madrid.

Manuscrito recibido el 15-05-2001 y aceptado para su publicación el 15-10-2001.

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es un trastorno tiroideo de naturaleza autoinmunitaria, caracterizado por la presencia de anticuerpos antirreceptor de la TSH (TRAb), aunque en un 10-20% de pacientes con EGB de reciente diagnóstico estas inmunoglobulinas no se detectan^{1,2}. Existen anticuerpos antimicrosomales (AAM) en un 50-76,5% de los casos de EGB³⁻⁵. En los EE.UU., menos de un 20% de pacientes con EGB son tratados con antitiroideos a largo plazo⁶, reservándose esta práctica para los pacientes más jóvenes. En España, como en otros países europeos, el tratamiento habitual del hipertiroidismo por EGB consiste en la administración de terapia antitiroidea durante un período variable de tiempo, que suele oscilar entre 6 meses y 2 años, y, si el paciente recidiva tras la suspensión de la misma, se plantea tratamiento definitivo con yodo-131 o cirugía. Debido al elevado porcentaje de pacientes en los que no se puede retirar la medicación antitiroidea, o que presentan recurrencia del hipertiroidismo algún tiempo después de abandonar los antitiroideos (pacientes no curados), se han buscado factores pronósticos de la enfermedad, con el fin de aplicar precozmente el tratamiento definitivo y así acortar el tiempo de tratamiento y el coste en el manejo de estos pacientes.

Entre los factores estudiados en la EGB que podrían ser pronósticos de recidiva se ha debatido mucho el valor que podrían tener los TRAb. La persistencia de un título alto de TRAb tras la suspensión de los antitiroideos parece ser un buen predictor de recidiva de la enfermedad⁷⁻¹⁵, aunque algunas publicaciones están en desacuerdo con esta afirmación¹⁶⁻²⁰. Los TRAb en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo han aportado menos información pronóstica. El aumento de tamaño tiroideo parece ser otro factor importante asociado a recidiva en distintos estudios²¹⁻²³. Se ha estudiado menos el posible valor de los AAM en la predicción de recurrencias^{6, 14, 18, 24}.

Se han descrito otros factores predictores de recidiva en la EGB, aún más controvertidos. Así, la presencia de oftalmopatía a una edad ≤ 20 o ≥ 40 años, un cociente T3/T4 > 20 y el sexo varón han sido considerados como factores de mal pronóstico en algunos estudios.

En resumen, a pesar de la existencia de numerosos estudios sobre factores pronósticos en la EGB, existe una gran controversia en cuanto a su capacidad para predecir la evolución, lo que justifica las diferentes actuaciones terapéuticas ante un paciente individual.

El objetivo de este estudio es valorar la influencia de parámetros clínicos y analíticos, presentes en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo por EGB, en la probabilidad de remisión tras la suspensión de la medicación antitiroidea.

PACIENTES Y MÉTODO

Se analizó de forma retrospectiva a todos los pacientes con hipertiroidismo por EGB atendidos en la consulta de endocrinología de una población del sur de Madrid (Getafe, área 10). Se utilizó para su búsqueda un fichero de diagnósticos. De entre todos los casos identificados, se seleccionaron los que cumplían los siguientes criterios: tratamiento con antitiroideos al menos durante 12 meses y seguimiento superior a un año tras suspenderlos, estudio autoinmunitario (AAM y TRAb) al diagnóstico del primer brote de hipertiroidismo y título de TRAb ≥ 9 U/l. Fueron excluidas las pacientes que estuvieron embarazadas durante el período de estudio. Todos los enfermos presentaban hipertiroidismo en su primer brote, con elevación de T3 y/o T4 libre (T4l), TSH indetectable y gammagrafía con ⁹⁹Tc con hipercaptación difusa. Se estudió la influencia sobre la evolución de la enfermedad de diferentes variables: sexo, edad, T4 libre, AAM, TRAb, oftalmopatía y tamaño del bocio. El tamaño del bocio se valoró por inspección y palpación y se clasificó en grados I (fácilmente palpable), II (visible en la inspección), o III (visible a distancia), siguiendo la clasificación de la OMS²⁵. La

presencia de oftalmopatía fue valorada clínicamente y se agrupó según la clasificación de la American Thyroid Association²⁶: ausente (clase 0), leve (clases 1 y 2), moderada (clases 3 y 4) o grave (clases 5 y 6). La valoración en casos leves fue realizada por endocrinólogos, y en el resto de los pacientes por oftalmólogos.

Todos los pacientes fueron tratados con metimazol, la mayoría con una dosis inicial de 30 mg/día aunque algunos recibieron dosis menores o mayores según la gravedad del hipertiroidismo; se ajustó la dosis según los controles hormonales tiroideos.

Al final del seguimiento, los pacientes fueron clasificados de la siguiente forma: a) no remiten: aquellos en los que no se pudo suspender la medicación antitiroidea por hipertiroidismo o en los que la T4 libre y/o T3 seguían elevada a las 6 semanas de la suspensión de la medicación; b) remiten y recidivan: pacientes que presentaron T4 libre y/o T3 normales a las 6 semanas tras el abandono de los antitiroideos, pero que recidivaron posteriormente; c) remiten y no recidivan: los pacientes que presentaron T4 libre y/o T3 normales, con TSH normal durante todo el período de seguimiento. Estos últimos se consideraron en remisión, y los grupos a y b se englobaron como "no curados".

Las concentraciones séricas de T4l se midieron por radioinmunoanálisis (RIA) (INCSTAR Corporation Stillwater, Minnesota, E.E.U.U.), con un intervalo de normalidad de 0,7-2,01 ng/dl y una sensibilidad de 0,08 ng/dl. La T3 se midió por RIA (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, E.E.U.U.), con intervalo de normalidad de 86-187 ng/dl y sensibilidad de 7 ng/dl. La TSH fue medida por método inmunoradiométrico (INCSTAR Corporation Stillwater), con un intervalo de normalidad de 0,4-4 μ U/ml y una sensibilidad de 0,013 μ U/ml.

Se midieron los AAM por RIA (BRAHMS Diagnostica GMBH, Berlin, Alemania), considerándose positivos los valores > 60 U/ml. El título de anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAb) se determinó mediante RIA (BRAHMS Diagnostica GMBH, Berlín, Alemania) y se consideraron positivos los valores iguales o superiores a 9 U/l. La captación tiroidea de ⁹⁹Tc realizada en el momento del diagnóstico, se midió entre 15-30 min después de la administración intravenosa de 185 Mbq (5 mCi) de ⁹⁹Tc-pertecnetato.

Se valoró la influencia de varios parámetros (edad, sexo, grado de bocio, oftalmopatía, T4 libre, AAM y TRAb) en el momento del diagnóstico, en la remisión un año después de la suspensión de la medicación antitiroidea.

En el estudio estadístico se utilizó la prueba de la t de Student para variables cuantitativas y de la χ^2 y test exacto de Fisher para las cualitativas. El nivel de confianza se estableció en $p = 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 68 pacientes (51 mujeres y 17 varones) con una edad de $36,8 \pm 12$ años (intervalo, 16-64 años). El tiempo de seguimiento tras la retirada del tratamiento fue de 33 ± 20 meses. El seguimiento de los pacientes en remisión fue de 26 ± 18 meses.

Las características clínicas y analíticas de los pacientes se resumen en la tabla 1. El valor medio de T4l fue de $5,15 \pm 2,32$ ng/dl. Los TRAb en el momento del diagnóstico oscilaron entre 10 y 665 U/l.

En 29 pacientes (43%) la enfermedad no remitió; en 26 casos (38%) la enfermedad tuvo un período de remisión pero recidivó; ambos grupos suman un total de 55 pacientes "no curados" (81%). En 13 pacientes (19%) no hubo recidiva en al menos un año tras abandono de los antitiroideos. En los pacientes que remitieron y recidivaron, el 88% de las recidivas se produjo antes de un año, y en todos, antes de los 18 meses.

Comparando a los pacientes en remisión con los que recidivaron, ambos grupos fueron similares en cuanto a edad, sexo, concentraciones de T4l o grado de oftalmopatía en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Si hemos encontrado diferencias respecto al tamaño del bocio, AAM y TRAb. Respecto al bocio, observamos una menor frecuencia de remisión en pacientes con mayores grados de bocio. Siguen en remisión ocho de 19 pacientes con bocio grado I

TABLA 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes del estudio

	n.º	% (de los evaluados)
Sexo		
Mujer	51	75
Varón	17	25
Total	68	
Bocio		
Grado I	19	31
Grado II	31	50
Grado III	12	19
No evaluado	6	
Total	68	
Oftalmopatía		
Ausente	41	64
Leve	18	28
Moderada	5	8
No evaluada	4	
Total	68	
AAM		
Negativos	23	34
Menor de 3.000 U/ml	21	31
Mayor de 3.000 U/ml	24	35
Total	68	
TRAb		
Menor de 80 U/l	45	75
Mayor de 80	15	25
Positivo, sin cifra	8	
Total	68	

(42%), cuatro de 31 con bocio grado II (15%) y uno de 12 con bocio grado III (9%), con significación estadística ($p = 0,007$). Respecto al título de AAM, se observa una mayor frecuencia de remisión entre aquellos pacientes con AAM negativos o positivos a menores títulos que en aquellos con títulos más altos. Así, seguían en remisión 8 pacientes de 23 con AAM negativos (34%), cinco de 21 con AAM positivos en título inferior a 3.000 U/ml (21%) y ninguno de los 24 pacientes con un título de AAM superior a 3.000 U/ml. Las

diferencias fueron en la probabilidad de remisión en las tres categorías fueron significativas ($p = 0,003$). Respecto al título de TRAb, observamos una menor frecuencia de remisión en pacientes con títulos muy elevados de TRAb (> 80) respecto a aquellos con títulos menores. Siguen en remisión 11 de 45 pacientes con TRAb ≤ 80 U/l (24%) y ninguno de los 15 que tenían títulos de TRAb > 80 U/l (fig. 1).

DISCUSIÓN

La identificación de factores pronósticos que permitan establecer la posibilidad de recidivas en la enfermedad de Graves-Basedow ha sido objeto de numerosos estudios. La utilización del tamaño del bocio en el momento del diagnóstico de la EGB como indicador de mal pronóstico en cuanto a la recidiva ha sido descrito por varios autores y supone, además, un indicador de bajo coste en el manejo de estos pacientes. En el estudio español de Goñi²¹ se describe un 100% de recidivas en pacientes con bocio \geq grado II, similar al 91% hallado en nuestro estudio. Otros trabajos también lo propugnan como un buen indicador²²⁻²⁴.

El valor pronóstico de los AAM en la EGB está menos estudiado. En los pacientes con hipertiroidismo autoinmunitario se ha descrito que un 57-83% presentan infiltración linfocítica o folículos linfoides, siendo esta infiltración muy acusada hasta en el 20% de ellos²⁷. Algunos autores describen una mayor incidencia de recidivas en los pacientes con AAM elevados; según el estudio de Rubio et al⁶, los pacientes con AAM superiores a 1/6.400 U/ml presentan el triple de recidivas que los que no alcanzan esas cifras; Okamoto et al²⁷ encuentran que el número de recidivas en los pacientes que tienen AAM $\geq 1/3.200$ U/ml se multiplica por 3,8 respecto a los que los tienen $\leq 1/1.600$ U/ml. Otros estudios no confirman estos resultados: Schleseuner et al¹⁸ comparan los AAM con punto de corte en 1/1.600 U/ml al final del tratamiento antitiroideo con el número de recidivas sin que encuentren ninguna relación. Tampoco Bo Youn Cho et al¹⁴ hallaron relación alguna al comparar los AAM al inicio de la enfermedad. En este estudio tampoco encontraron un valor predictivo en el bocio, para el que describen un valor de

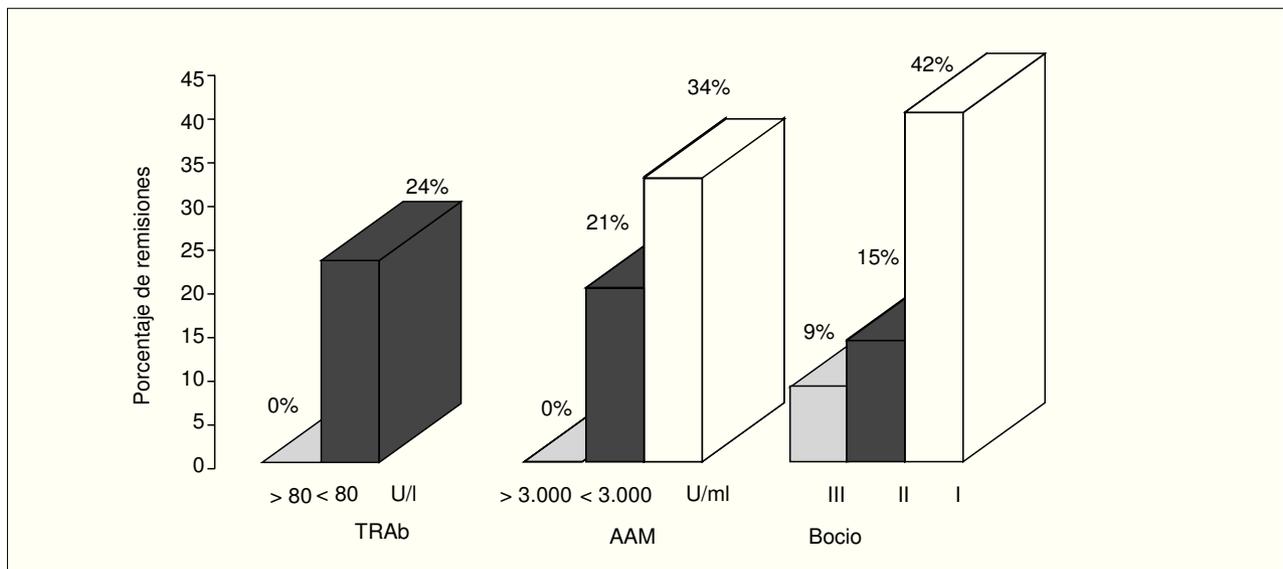


Fig. 1. Porcentaje de pacientes que no presentaron recidiva según títulos de TRAb y AAM y tamaño del bocio en el momento del diagnóstico de la enfermedad; TRAb: anticuerpos antirreceptor de TSH; AAM: anticuerpos antimicrosomales.

recidivas del 36%, muy inferior a los porcentajes de otros estudios, quizá por tratarse de poblaciones muy distintas. La heterogeneidad en las poblaciones de pacientes hipertiroides estudiadas puede ser una de las causas de las controversias halladas en las distintas publicaciones.

Según algunos autores, la determinación de AAM en un paciente hipertiroides con elevada captación gammagráfica tendría también utilidad diagnóstica, al asegurar la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad con menos coste que la determinación de TRAb¹, pero, según nuestro estudio, un 34% de pacientes no presentaría AAM, por lo que esta determinación sería menos sensible y específica que la de TRAb para el diagnóstico etiológico del hipertiroidismo.

El valor pronóstico de los TRAb ha sido el aspecto más estudiado en la bibliografía acerca de las recidivas del hipertiroidismo de la EGB. La presencia de TRAb al final del tratamiento anti-tiroideo predice recidiva, según algunos autores⁷⁻¹⁵, pero no según otros¹⁶⁻²⁰. Los distintos hallazgos probablemente pueden justificarse por las diferentes metodologías empleadas en la detección de anticuerpos y por las diferencias en las poblaciones estudiadas, con distintos factores genéticos y factores externos (p. ej., ingesta de yodo). El déficit de yodo dificulta la acción estimulante de títulos bajos de TRAb, y algunos estudios se han efectuado en países con deficiencia leve de yodo. Incluso dentro del mismo país se ha descrito una amplia variabilidad en las características de la población hipertiroides, como la gran diferencia de porcentaje de EGB con TRAb positivos entre las poblaciones de Preston (35%) y Southampton (92%)^{27,28}. En diferentes trabajos, el porcentaje de pacientes con TRAb positivos al final del tratamiento anti-tiroideo es muy dispar: desde 1,6% en algunos estudios²⁹ al 36% en otros¹⁸. Con estas diferencias, no es extraño que las conclusiones no sean homogéneas. Tampoco se ha dado valor, en la mayoría de las publicaciones, al título de TRAb, comparándose sólo su posibilidad o negatividad, con lo que se engloban para las conclusiones concentraciones *borderline* con títulos muy elevados. En nuestro estudio, un título elevado de TRAb sí fue importante para la probabilidad de remisión.

Los estudios tampoco son homogéneos en cuanto a los criterios de remisión (TSH normalizada), ni a los criterios diagnósticos de EGB. Aunque un porcentaje de pacientes con EGB no presentan TRAb detectables, en nuestro estudio sólo se incluyó a pacientes con TRAb positivos en el momento del diagnóstico, para asegurar la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad, ya que algunos autores afirman que algunos de los pacientes con EGB y TRAb negativos no cursan EGB¹.

Aunque los títulos de TRAb al inicio de la enfermedad no se han estimado como buenos indicadores de recidiva³⁰, se ha descrito que tienen una alta especificidad (87%), pero baja sensibilidad (42%)³¹ lo que indica que, aunque su ausencia no excluye recidivas, su presencia en un paciente individual podría proporcionar orientaciones pronósticas, como ocurre en nuestro estudio con los pacientes que presentan las cifras más altas de TRAb. Para algunos autores, la determinación de TRAb no parece ser superior a la posibilidad de control con dosis bajas de anti-tiroideos para la predicción de recidivas¹.

A la vista de la disparidad de resultados publicados en la bibliografía sobre factores pronósticos de recidiva en la EGB, se debe actuar con cautela al extrapolar conclusiones a poblaciones distintas a las de un estudio determinado, por lo que, respecto a los datos obtenidos en este trabajo, sólo serían aplicables para EGB con TRAb positivos (ya que no hemos incluido a los pacientes con EGB en los que no se detectaban) y para una población homogénea a la nuestra.

En nuestra población, el tamaño del bocio y las características autoinmunitarias (título de AAM y TRAb) que presenta el paciente en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow se asocian a la probabilidad de recidiva de la enfermedad. Según nuestro estudio, debido al elevado porcentaje de recidiva (91%) en los pacientes con bocio grados II-III y en los que presentan AAM positivos (89%) podría recomendarse un tratamiento definitivo en cuanto se consiguiera el eutiroidismo con anti-tiroideos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iliki A, Gamstedt A, Karlsson FA. Hyperthyroid Graves' disease without detectable thyrotropin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1090-4.
2. Mukuta T, Tamai H, Oshima A, Morita T, Matsubayashi S, Fukata S, et al. Immunological findings and thyroid function of untreated Graves' disease patients with undetectable TSH binding inhibitor immunoglobulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:215-9.
3. Engler H, Riesen WF, Keller B. Antithyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in thyroid diseases, non-thyroidal illness and controls. Clinical validity of a new commercial method for detection of anti-TPO (thyroid microsomal) autoantibodies. *Clin Chim Acta* 1994;225:123-36.
4. Gauna A, Segura G, Sartorio G, Soto R, Segal-Eiras A. Immunological aspects of Graves' disease patients in different clinical stages. *J Endocrinol Invest* 1989;12:671-7.
5. Rubio JA, Gómez M, Rubio M, Durán M, Martínez-Salinas A, Cabranes, JA. Hashitoxicosis: criterios diagnósticos y evolución a los diez años de seguimiento. *Rev Clin Esp* 1996;196:217-22.
6. Davies T, Roti E, Braverman L, Degroot L. Thyroid controversy-stimulating antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;11:3777-85.
7. Wilson R, McKillop JH, Pearson DW, Cuthbert GF, Thomson JA. Relapse of Graves' disease after medical therapy: predictive value of thyroidal technetium-99m uptake and serum thyroid-stimulating hormone receptor antibody levels. *J Nucl Medicine* 1985;26:1024-8.
8. Zararija M, McKenzie JM, Banovac K. Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody in Graves' disease. *Ann Intern Med* 1980;93:28-32.
9. Teng CS, Yeung RTT. Changes in thyroid-stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drug and its relationship to relapse: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:144-7.
10. Edan G, Massart C, Hody B, Poirier JY, Le Reun M, Hespel JP, et al. Optimum duration of antithyroid drug treatment determined by assay of thyroid stimulating antibody in patients with Graves' disease. *BMJ* 1989;298:359-61.
11. Schleusener H, Finke R, Kotulla P, Wenzel KW, Meinhold H, Roedler HD. Determination of thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) during the course of Graves' disease. A reliable indicator for remission and persistence of this disease? *J Endocrinol Invest* 1978;2:155-60.
12. Karlsson FA, Dahlberg PA. Thyroid stimulating antibodies (TSAb) in patients with Graves' disease undergoing antithyroid drug treatment: indicators of activity of disease. *Clin Endocrinol* 1981;14:579-85.
13. Wilson R, McDillop JH, Henderson N, Pearson DW, Thompson JA. The ability of the serum thyrotropin receptor antibody (TRAb) index and HL status to predict long-term remission of thyrotoxicosis following medical therapy for Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1986;25:151-6.
14. Cho B, Shong MH, Yi DH, Lee HK, Koh C-S, Minard K. Evaluation of serum basal thyrotropin levels and thyrotropin receptor antibody activities as prognostic markers for discontinuation of antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1992;36:585-90.
15. Rapoport B, Greenspan F, Filetti S, Pepitone M. Clinical experience with a human thyroid bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:332-8.
16. Young ET, Steel NR, Taylor JJ, Stephenson AM, Stratton A, Holcombe M, et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med* 1988;250:175-89.
17. Madec AM, Laurent MC, Lorcy Y, Le Guerrier AM, Rostagnat-Stefanutti A, Orgiazzi J, et al. Thyroid-stimulating antibodies: and aid to the strategy of treatment of Graves' disease? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21:247-55.
18. Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhop K, et al. Prospective multicenter study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:689-701.
19. De Bruin TW, Bolk J, Bussemaker J. Graves' disease: immunological and immunogenetic indicators of relapse. *BMJ* 1988;296:1292-5.
20. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:98-102.

Alameda Hernando C, et al. Factores pronósticos de recidiva presentes en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow tratada con anti-tiroideos

21. Goñi MJ, Forga L, Iriarte A, Anda E, Rodríguez R, Menéndez R. Recidivas en la enfermedad de Graves-Basedow: influencia de la pauta de tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1995;104:11-4.
22. Glinoe D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;285(Supl.):9-37.
23. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. Controversies in the treatment of thyrotoxicosis. *Adv Endocrinol Metab* 1994;5:429-60.
24. Lucas A, Salinas I, Rius F, Pizarro E, Granada ML, Foz M, et al. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2410-3.
25. Delange F, Basteni S, Benmiloud M. Definitions of endemic cretinism and goiter. Classification of goiter size and severity of endemias and survey techniques. In: Dumm JT, Pretela EA, Daza CH, Viteri FE, editors. *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism and iodine deficiency*. Washington: PAHO Sci Pub, 1986; p. 373-6.
26. Classification of eye changes of Graves disease. *Thyroid* 1992;2:235-6.
27. Okamoto T, Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Aiba M. Retrospective analysis of prognostic factors affecting functional status after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *World J Surg* 1992;16:690-6.
28. Rees S, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 1988;9:106-21.
29. Murakami M, Koizumi Y, Aizawa T. Studies of thyroid function and immune parameters in patients with hyperthyroid Graves' disease in remission. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:103-8.
30. Talbot JN, Duron F, Feron R, Aubert P, Milhaud G. Thyroglobulin, thyrotropin, and thyrotropin-binding inhibiting immunoglobulins assayed at the withdrawal of antithyroid drug therapy as predictors of relapse of Graves' disease within one year. *J Endocrinol Invest* 1989;12:589-95.
31. Vittù P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiori E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997;7:369-75.