

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE AVTOIMUNE HIPERTIROZE PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI - IZKUŠNJE ZADNJIH 10 LET KLINIČNEGA ODDELKA ZA ENDOKRINOLOGIJO, DIABETES IN PRESNOVNE BOLEZNI PEDIATRIČNE KLINIKE V LJUBLJANI

MANAGEMENT OF HYPERTHYROIDISM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS - TEN YEARS EXPERIENCE

Nevenka Bratanič¹, Marjeta Maroša-Meolic², Nives Hočevar³, Mojca Žerjav-Tanšek¹, Nataša Uršič-Bratina¹, Ciril Kržišnik¹, Tadej Battelino¹

¹Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

²Zdravstveni dom Murska Sobota, Arhitekta Novaka 2B, 9000 Murska Sobota

³Zdravstveni dom Novo mesto, Kandijska 4, 8000 Novo mesto

Prispelo 2002-04-03, sprejeto 2003-02-07; ZDRAV VESTN 2003; 72: 141-4

Ključne besede: hipertiroza; Basedova bolezen; otrok; zdravljenje

Key words: hyperthyrosis; Mb. Basedow; child; treatment

Izveček – Izhodišča. Avtoimuna hipertiroza (AH) je najpogostejši vzrok hipertiroze pri otrocih in mladostnikih. Diagnoza bolezni je hitra in zanesljiva, če le pomislimo nanjo. Bolezen poteka s pogostimi relapsi in recidivi. Mnenja o optimalnem načinu zdravljenja se še vedno razhajajo. Po navadi pričnemo zdravljenje s tirostatiki z ali brez dodatka tiroksina, ob neuspehu pa nadaljujemo s kirurškim zdravljenjem ali radioterapijo z ¹³¹I.

Abstract – Background. Graves disease is the most common cause of hyperthyrosis in children and adolescents. The optimal treatment for children with AH remains controversial. The patients are usually treated with antithyroid drugs in combination with thyroxine, followed by definitive treatment with either surgery or radio-iodine if stable remission with antithyroid drug can not be achieved.

Pacienti in metode. V zadnjih desetih letih se je na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni PeK v Ljubljani zaradi AH zdravilo 45 otrok (41 deklic), starih od 0,5-17,5 leta.

Patients and methods. Between 1991 and 2000, 45 children (41 girls) from 0.5 to 17.5 years were treated at the University Childrens Hospital Ljubljana.

Rezultati in zaključki. Trajno remisijo je po uvedbi medikamentoznega zdravljenja doseglo 14 (31,1%) otrok. Po enem ali več relapsih je evtirotično stanje doseglo 18 (40%) otrok, le eden (2,2%) ni dosegel remisije in še prejema terapijo z metimazolom in tiroksinom. Dvanajst (26,7%) otrok je zaradi nedosežene remisije potrebovalo dodatno zdravljenje, pri šestih otrocih (50%) je bila ščitnica odstranjena operativno, 6 (50%) pa jih je prejelo zdravljenje z ¹³¹I.

Results and conclusions. Fourteen (31.1%) patients achieved long-term remission with antithyroid drugs alone. 12 (26.7%) of children needed further therapy. Surgery was carried out in 6 (50%), ablation therapy with ¹³¹I was successfully used in other six patients.

Uvod

Hipertiroza je hipermetabolno stanje, nastalo zaradi pretirane količine ščitničnih hormonov, ki so na razpolago tarčnemu tkivu. Bolezen se lahko pojavlja v vseh starostnih obdobjih, najpogosteje pa okrog 30.-40. leta. Mlajših od 15 let je 5%

bolnikov. V otroškem obdobju se bolezen najpogosteje začne pri mladostnikih in je 5-krat pogostejša pri deklicah kot pri dečkih (1, 2).

Najpogostejši vzrok hipertiroze pri otrocih in mladostnikih je avtoimuna hipertiroza (Basedowova bolezen, Gravesova bo-

lezen, difuzna toksična golša), ki predstavlja 10–15% vseh ščitničnih bolezni pri otrocih. Med redkejšimi vzroki izstopata še toksična nodozna golša in hipertirotično obdobje Hashimotovega tiroiditisa (1–4).

Začetek bolezni pri otrocih po navadi ni tako buren kot pri odraslih (1). Simptomi se razvijajo postopno. Otroci oziroma mladostniki so na začetku pogosto le čustveno labilni, razdražljivi, hiperaktivni, imajo motnje koncentracije in slabši učni uspeh, kar lahko zmotno pripišemo težavam v zvezi z odraščanjem (1). Slabo prenašajo toploto, se čezmerno znojijo, so utrujeni, hujšajo ob dobrem apetitu. Ob pregledu ugotovimo toplo in vlažno kožo, pogosto tremor rok, skoraj vsi imajo povečano ščitnico. Pogosto sta prisotna tudi tahikardija in povišan sistolni tlak. Eksoftalmus opazimo pri večini bolnikov, a je običajno blag (1).

Bolezen potrdimo z laboratorijskimi preiskavami. Vedno sta povišana prosta T4 in T3, TSH je zavrt. Večinoma so prisotna TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulin) protitelesa, lahko tudi antiperoksidazna (antiTPO) in antitiroglobulinska protitelesa (antiTgA).

Ultrazvok (UZ) ščitnice v primeru avtoimune hipertiroze kaže povečana režnja, ki sta nehomogeno hipoehogeno lista do transonična, občasno s hiperehogenimi trakastimi odboji.

Zdravljenje hipertiroze je lahko medikamentozno (s tirostatiki), kirurško (subtotalna ali totalna tiroidektomija) ali pa radioterapevtsko (z radiojodom ¹³¹J). Večina pediatričnih endokrinologov po svetu se strinja, da je zdravljenje prvega izbora pri otrocih medikamentozno. Bolj pa se razlikujejo njihova mnenja glede vrste in časa izvedbe bolj radikalnih načinov zdravljenja, kot sta kirurška resekcija ščitnice in ablacija ščitnice z radiojodom (1, 3, 5–7).

Na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni (KOEDPB) Pediatrične klinike v Ljubljani pričemo zdravljenje z visokimi odmerki tirostatika metimazola, ki mu ob znižanju ščitničnih hormonov dodamo še L-tiroksin, ki zavre morebiten porast TSH.

Relapsi so pogosti, pojavljajo se v 60% (8). Ob relapsih povešamo odmerek ali ponovno uvedemo tirostatsko terapijo, lahko pa zdravljenje nadaljujemo s kirurškim posegom ali z radiojodom.

Pri bolnikih z močnejše izraženimi kliničnimi znaki (npr. izrazita tahikardija) v začetku zdravljenja uvedemo tudi blokator beta adrenergičnih receptorjev (7).

Endokrini oftalmopatija se pri otrocih in mladostnikih z avtoimuno hipertirozo pojavlja redkeje kot pri odraslih. Bolnika napotimo na pregled k okulistu, ki se glede na ultrazvočni izvid sprememb zunanjih očesnih mišic lahko odloči za zdravljenje s kortikosteroidi.

Bolniki in metode

V letih 1991 do vključno 2000 je bilo na KOEDPB PeK v Ljubljani zaradi hipertiroze obravnavanih 50 otrok. KOEDBP skladno z evropskimi smernicami in sklepom razširjenega strokovnega kolegija za pediatrijo obravnava vse otroke in mladostnike z avtoimunske hipertiroze v slovenskem prostoru.

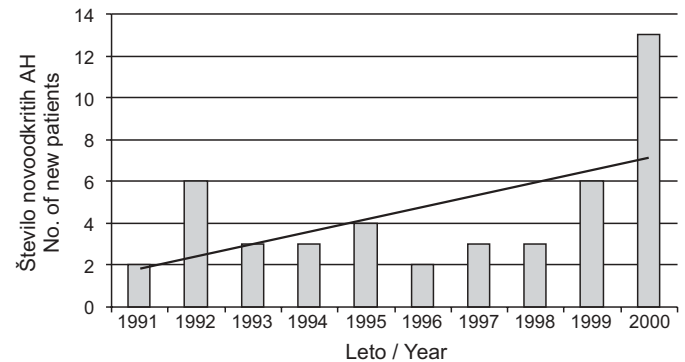
Med 50 otroki in mladostniki s hipertirozo je bilo 45 obravnavanih zaradi Basedowove bolezni, dva zaradi nodozne golše in trije zaradi hipertirotičnega obdobja Hashimotovega tiroiditisa.

V analizo je vključenih le 45 otrok z Basedowovo boleznijo. Deklic je bilo 41 (91%), dečkov pa 4 (9%).

Povprečna starost ob diagnozi je bila $12,3 \pm 3,4$ leta (povprečje \pm SD, razpon 0,5–17,5 leta).

Diagnoza je bila postavljena na podlagi klinične slike, laboratorijskih izvidov in UZ ščitnice. Ob prisotnosti kliničnih znakov endokrine oftalmopatije je bolnika obravnaval okulist.

Vsi bolniki so bili ob začetku bolezni sprejeti v dnevno bolnišnico, nato pa vodeni ambulantno. Zdravljenje smo pričeli s tirostatiki, ki smo jim ob znižanju ščitničnih hormonov v normalno območje dodali tiroksin. V primeru, da je bilo medikamentozno zdravljenje neuspešno, smo se skupaj s starši in bolnikom odločili za kirurški poseg ali zdravljenje z radiojodom.



Sl. 1. Število novoodkritih bolnikov z Basedowovo boleznijo po letih.

Figure 1. Incidence of hyperthyroidism in children and adolescents.

Rezultati

Slika 1 prikazuje število novoodkritih bolnikov z Basedowovo boleznijo v letih od 1991 do 2000. Vidna je tendenca naraščanja števila bolnikov v zadnjih letih.

Basedowova bolezen se pogosteje pojavlja pri deklicah v času pubertetnega razvoja. Porazdelitev bolnikov z Basedowovo boleznijo po starosti in spolu prikazuje razpredelnica 1.

Razpr. 1. Prikaz bolnikov z Basedowovo boleznijo po starosti in spolu.

Table 1. Characteristics of children with thyrotoxicosis at presentation.

Starostne skupine (leta) Age group (years)	Deklice (število) Girls (No.)	Dečki (število) Boys (No.)
< 5	0	1
5–10	6	1
10–15	27	1
> 15	8	1
Skupaj / Total	41	4

Pri sorodnikih od 22 (48,7%) otrok smo anamnestično ugotovili različne bolezni ščitnice. Druge avtoimune bolezni so bile prisotne le v družini enega otroka (diabetes mellitus tip 1). Do postavitve diagnoze so imeli otroci simptome v povprečju že $5,7 \pm 4,2$ SD meseca (povprečje \pm SD, razpon 0–18), 3 otroci pa so bili brez težav – golšo so opazili na sistematskem pregledu.

Razpredelnica 2 prikazuje pogostost simptomov in znakov, razpredelnica 3 pa laboratorijske izvide ob postavitvi diagnoze. Pri okulistu je bilo pregledanih 28 (62,2%) otrok. Pri 19 (67,9%) otrocih je bila ugotovljena endokrini oftalmopatija.

EKG je opravilo 22 (48,9%) otrok. Sinusno tahikardijo smo ugotovili pri 11 (50%) otrocih, pri 2 (9,1%) otrocih pa sinusno tahikardijo in pridruženo obremenitev LV.

Pri vseh 45 otrocih je bil UZ izvid ščitnice značilen za AH. Rezultate zdravljenja otrok in mladostnikov z Basedowovo boleznijo na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni PeK v Ljubljani prikazuje slika 2. Prikazano

Razpr. 2. Pogostost posameznih simptomov in znakov.

Table 2. Presenting features of children with hyperthyrosis.

Simptomi Symptoms	%	Znaki Signs	%
Čezmerno potenje	48,8	Golša	97,8
Utrujenost, mišična oslabelost	46,7	Tremor	64,6
Nemir, hiperaktivnost	42,2	Tahikardija	62,2
Hujšanje	40	Eksoftalmus in svetleče oči	60
Drugo (driske, motnje menstruacije, slabost, bruhanje, slab vid, subfebrilne temperature)	28,9	Povišan sistolni tlak	44,4
Psihične težave	26,7	Topla vlažna koža	44,4
Palpitacije	26,7		
Slabo prenašanje toplote	24,4		
Motnje koncentracije, slabši učni uspeh	22,2		
Glavobol	17,8		
Lakota	15,5		
Motnje spanja	8,9		

Razpr. 3. Laboratorijski izvidi ob diagnozi.

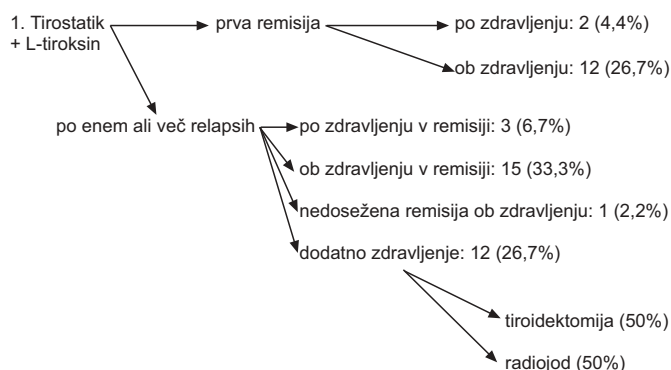
Table 3. Results of thyroid tests before therapy.

Izvid / Result of test	%
↓ TSH	100,0
↑ pT ₃	82,2
↑ pT ₄	88,9
↑ anti TPO	68,2
↑ TSI	60,0
↑ anti TgA	48,8

je stanje ob zadnji kontroli v endokrinološki ambulanti. Vseh 45 (100%) otrok je začelo zdravljenje z visokimi odmerki tirostatika metimazola $1,26 \pm 0,3$ mg/kg (razpon 0,6–1,6 mg/kg telesne teže). Običajno smo evtirotično stanje dosegli po 7 do 10 dneh zdravljenja in znižali odmerek tirostatika ter v terapijo dodali še L-tiroksin. Ob tej terapiji je doseglo in je še vedno v prvi remisiji 14 (31,1%) otrok, od katerih sta dva (4,4%) v remisiji brez zdravljenja in 12 (26,7%) v remisiji ob zdravljenju. 31 (68,9%) otrok je imelo enega ali več relapsov. Od teh otrok so bili ob zadnji kontroli v endokrinološki ambulanti 3 (6,7%) v remisiji brez zdravljenja, 15 (33,3%) v remisiji ob zdravljenju, en (2,2%) otrok še ni dosegel remisije kljub zdravljenju. Zaradi nedosežene remisije po več relapsih kljub terapiji s tirostatikom in L-tiroksinom je 12 (26,7%) otrok potrebovalo dodatno ukrepanje, bodisi kirurško bodisi zdravljenje z radiojodom.

Za kirurško zdravljenje smo se odločili pri šestih (13,3%) otrocih. Pri petih otrocih je bila narejena totalna, pri enem subtotalna tiroidektomija. Štirje od petih otrok s totalno tiroidektomijo so bili operirani na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, eden na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani. Za bolnico s subtotalno tiroidektomijo nimamo podatka, v kateri ustanovi je bila operirana. Od diagnoze do kirurške odstranitve ščitnice je v povprečju minilo $5 \pm 2,1$ leta (povprečje \pm SD, razpon 1,5–7 let). Povprečna starost ob kirurškem posegu je bila $13,25 \pm 3,6$ leta (povprečje \pm SD, razpon 7–18 let). Pri nobenem od operiranih bolnikov ni prišlo do poškodbe rekurentnega živca. Trije (50%) od operiranih otrok so imeli prehodni, eden (16,6%) pa trajni hipoparatiroidizem. Pri vseh bolnikih se je razvila pooperativna hipotiroza, zaradi katere prejemajo nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni.

Za zdravljenje z radiojodom smo se odločili pri šestih (13,3%) otrocih. Povprečna starost ob zdravljenju je bila 15 let $\pm 3,6$ SD (razpon 10–19 let). Od diagnoze do zdravljenja z radiojodom je minilo $3,8 \pm 2,0$ leta (povprečje \pm SD, razpon 1,25–7 let). Zdravljenje z radiojodom je potekalo ambulantno na Kliniki za nuklearno medicino Kliničnega centra v Ljubljani. Vsi bolniki so prejeli enak odmerek radiojoda (1 kapsulo po 15 mCi J¹³¹). En bolnik je zaradi recidiva bolezni potreboval ponovno aplikacijo radiojoda. Prehodno hipertirozo smo ugotovili pri štirih



Sl. 2. Rezultati zdravljenja.

Figure 2. Outcome of treatment.

bolnikov. Hipotiroza se je razvila pri petih bolnikih, in sicer 60 ± 31 dni (razpon 33 do 120 dni) po aplikaciji radiojoda. Stranski učinki tirostatikov (Favistan®, Athyrazol® – metimazol) so se pojavili pri šestih (13,3%) otrocih, pet (83,3%) jih je razvilo alergijo s kožno simptomatiko, eno dekle (16,7%) pa agranulocitozo. Pri bolnikih z alergijo smo zdravljenje nadaljevali s propiltiouracilom, pri deklici z agranulocitozo pa z radiojodom.

Od 19 otrok z endokrino oftalmopatijo jih je šest (31,6%) prejelo pulzno zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov. Od 13 otrok s sinusno tahikardijo jih je osem (61,5%) potrebovalo kratkotrajno zdravljenje z β -blokatorjem (propranolol-Inderal).

Razpravljanje

Basedowova bolezen je najpogostejši vzrok hipertiroze pri otrocih, v naši raziskavi v 90%. Bolezen je redka pred petim letom starosti, potem število zbolelih s starostjo narašča. Najpogosteje zbole vajo deklice v šolskem obdobju. V naši skupini je povprečna starost ob postavitvi diagnoze 12,3 leta, torej je bolezen najpogostejša pri mladostnikih, kar se sklada s podatki iz literature (1, 2, 5, 9, 10). To je obdobje pubertetnega razvoja, za katerega sta značilna pospešen telesni in spolni razvoj, otroci so pogosto čustveno labilni, hkrati pa izpostavljeni večjim šolskim obremenitvam. Zato se dogaja, da simptome hipertiroze neustrezno povezujemo s tem specifičnim obdobjem življenja.

Nemir in hiperaktivnost sta pri naših bolnikih prisotna v 42%, kar je pogostejše, kot navaja literatura (2, 5), tudi utrujenost je pri naših otrocih pogostejša, 46,7%. Psihičnih težav (26,7%) imajo naši otroci manj, kot v svoji študiji navaja Raza s sodelavci (5), drugi avtorji (2, 9) pa v svojih člankih o psihičnih težavah ne poročajo.

Klinični znaki so bolj značilni in opozarjajoči. Golša je bila opazna pri skoraj vseh bolnikih (97,8%), tremor, tahikardija in egzoftalmus pa pri več kot 60% otrok, kar je primerljivo s podatki iz literature (5, 9, 10).

Do postavitve diagnoze so imeli otroci težave v povprečju pol leta. Pomembna je tudi družinska anamneza. Pri 48,8% otrok so imeli namreč bližnji sorodniki obolenja ščitnice, kar je praktično enako (49%), kot navaja Raza s sodelavci (5).

Tudi laboratorijski izvidi so značilni. TSH je bil zavrt pri vseh otrocih (100%), ščitnična hormona sta bila povišana pri večini otrok, prosti tiroksin (pT₄) pri 88,9%, prosti trijodtironin (pT₃) pa pri 82,2% otrok, tudi pri štirih otrocih z mejno vrednostjo pT₄. Pri več kot polovici otrok so bila prisotna v povišanem titru tudi ščitnična protitelesa (TSI 60%, anti TPO 68,2% in anti TgA 48,8%). Vsi otroci so imeli značilni UZ izvid za avtoimuno bolezen ščitnice.

Glede na klinično sliko sta bolnike dodatno pregledala tudi okulist in pediater kardiolog.

Pri vseh otrocih smo zdravljenje začeli z visokimi odmerki tirostatika metimazola. Začetni odmerki, ki jih uporabljamo na našem Kliničnem oddelku, so višji, kot se uporabljajo običajno za zdravljenje otrok (11), vendar tako v najkrajšem času dosežemo evtirotično stanje in lahko znižamo odmerek metimazola do vzdrževalnega. Ob znižanju ščitničnih hormonov v evtirotično območje smo dodali L-tiroksin. Kljub številnim študijam še vedno ostaja nedorečeno, ali s kombiniranim zdravljenjem dosežemo višjo stopnjo remisije, kot če bi otrok prejemal le tirostatik (1, 5, 8). S kombiniranim zdravljenjem (tirostatik in L-tiroksin) je vodenje bolezni lažje in njen potek bolj stabilen (9).

V času raziskave je bila bolezen v prvi remisiji pri 31,2% bolnikov, in sicer pri 26,7% ob zdravljenju in 4,4% brez zdravljenja. Otroci z daljšim potekom bolezni (68,8%) so imeli enega ali več relapsov in so ob ponovni uvedbi medikamentoznega zdravljenja dosegli remisijo v 40,0%. Torej je ob tirostatskem zdravljenju doseglo remisijo 71,1% otrok, medtem ko drugi avtorji navajajo le 21–42% (5, 10, 12, 13).

Stranski učinki tirostatikov so se pojavili pri šestih (13,3%) otrocih. Podobne odstotke (6,5–30%) navajajo tudi objavljene raziskave, ki vključujejo otroke (2, 5, 9, 12, 13). Ena deklica je razvila agranulocitozo po metimazolu (Favistan) in je bila potem napotena na ablacijo z radiojodom. Ostalih pet otrok je imelo kožno alergijsko reakcijo, vsi po metimazolu (Favistan). Zdravilo smo zamenjali s propiltiouracilom in nadaljevali zdravljenje brez težav. Stranski učinki tirostatikov so pri otrocih pogostejši kot pri odraslih (14, 15).

Pri 12 (26,6%) otrocih, po enem ali več relapsih, ob tirostatski terapiji ni prišlo do remisije in so potrebovali dodatno zdravljenje. Pri šestih (50%) otrocih smo se odločili za kirurško zdravljenje, kar je manjši odstotek od navedenega v literaturi (5, 16). Terapijo z radiojodom je prejel 6 (50%) otrok, kar je prav tako manjši odstotek od navedenega v literaturi (2, 15). V Evropi se pogosteje odločajo za operativni poseg kot za radioaktivno ablacijo ščitnice zaradi teoretično možne nevarnosti sevanja. Vendar pa so daljše študije pokazale, da zdravljenje z radiojodom ne predstavlja večje nevarnosti za karcinom ščitnice ali za druge vrste malignih bolezni (6, 12, 15). V ZDA predstavlja zdravljenje z radiojodom tudi v skupini otrok in mladostnikov rutinski postopek. Pri vseh bolnikih smo uporabili enak odmerek radiojoda (15 mCi), ki pa je bil enkrat večji, kot so ga uporabili za zdravljenje otrok Cheetham in sodelavci (8 mCi) (17). Pri naših bolnikih smo ugotovili recidiv bolezni le pri enem od šestih, medtem ko je prišlo do recidiva bolezni pri zdravljenju z manjšim odmerkom radiojoda pri petih od osmih bolnikov (17).

Zaključki

Diagnoza avtoimune hipertiroze pri otrocih in mladostnikih ni težka, če le pomislimo nanjo. Otroka in mladostnika skladno s smernicami Evropske unije napotimo v terciarno usta-

no. Zdravljenje začnemo z visokimi odmerki tirostatika, ki mu ob znižanju ščitničnih hormonov dodamo še L-tiroksin. Kadar je zdravljenje z zdravili neuspešno, je potrebna kirurška resekcija ščitnice ali pa ablacija ščitnice z radiojodom.

Dolgoletne izkušnje kažejo, da je zdravljenje z radioaktivnim jodom v ustreznih odmerkih predvsem varno. V nasprotju s tem pa so ob operativnih posegih možni različni zapleti, npr. hipoparatiroidizem, pareza nervus recurrensa ipd., ali pa zapleti v zvezi z anestezijo, povezani pa so tudi z daljšo hospitalizacijo. Vse to znatno vpliva tudi na stroške zdravljenja, ki v zadnjem času postajajo vse bolj pomembni.

Izbira načina zdravljenja za otroka z AH je torej pogosto težka odločitev. Pogovor o prednostih in pomanjkljivostih določene vrste zdravljenja je pomembna naloga pediatra endokrinologa, ki tako pomaga bolniku in njegovi družini izbrati najustreznejše zdravljenje.

Literatura

- DiGeorge AM. Hyperthyroidism. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. Nelson Textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2000: 1709–12.
- Zimmermann K, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 1273–3.
- Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 229–43.
- Kappy MS, Blizzard R, Migeon CJ. In: Folly T, Malvaux P, Blizzard R eds. Thyroid diseases. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 4th ed. Chicago: Wilkins, 1994: 493–503.
- Raza J, Hindmarsh PC, Brook CGD. Thyrotoxicosis in children: thirty years experience. *Acta Paediatr* 1999; 88: 937–41.
- Perrild H, Grütters-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.
- Vanderpump MJP, Ahlquist JAO, Franklin JA, Clayton RN. Consensus treatment for good practise and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *Br Med J* 1996; 313: 539–44.
- Rittmaster RS, Abbot EC, Douglas R, Givner ML et al. Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 814–8.
- Barnes HV, Blizzard RM. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter: thirty years of experience in children and adolescents. *J Pediatr* 1977; 91: 313–20.
- 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.
- Zimmermann D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab North Am* 1998; 27: 109–26.
- Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1019–24.
- Buchingham BA, Costin G, Roe TF, Weitzman JJ, Kogut NN. Hyperthyroidism in children. A re-evaluation of treatment. *Am J Dis Child* 1981; 135: 112–7.
- Wilson R, Buchanan L, Fraser WD, Mckillop JH, Thomson JA. Do higher doses of carbimazole improve remission in Graves' disease? *QJ Med* 1996; 89: 381–5.
- 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.
- Söreide J, Heerden JA, Lo CY, Grant CS, Zimmermann D, Ilstrup DM. Surgical treatment of Graves' disease in patients younger than 18 years. *World J Surg* 1996; 20: 794–800.
- Cheetham TD, Wraight P, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. *Horm Res* 1998; 49: 258–62.