

HIPERTIROIDISMO NEONATAL

PATRICIO LOPEZ JARAMILLO M.D.(*)

El presente artículo es producto de una revisión de la literatura publicada sobre tireotoxicosis neonatal, y que tuvo como motivación la internación en el Servicio de Endocrinología del "Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade e São Paulo", de dos neonatos prematuros, gemelos, nacidos de madre con enfermedad de Graves activa, que presentaron al nacimiento cuadro clínico compatible con hipertiroidismo, confirmado posteriormente por exámenes diagnósticos complementarios (reporte en preparación).

Desarrollo normal de la tiroides

El sistema fetal hipotálamo-hipófisis-tiroides en mamíferos se desenvuelve libre de la influencia materna ya que la placenta es impermeable a las hormonas tiroideas naturales, triyodorrironina (T_3), tiroxina (T_4) y triyodotironina reversa (rT_3), como también a la hormona hipofisaria estimuladora de la tiroides (TSH) (1). Con relación a la hormona liberadora de tirotropina (TRH) se ha observado que cuando administrada en dosis farmacológicas a animales de experimentación puede atravesar la placenta (2,3), pero no se ha demostrado que en condiciones normales influya en la función del eje fetal hipófisis-tiroides (4,5).

La ontogénesis del sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides en mamíferos ha sido recientemente revisado por Fisher y cols (6). Estos autores la dividen en tres fases: 1) embriogénesis, 2) maduración hipotalámica y 3) maduración de la función del sistema tiroideo. Destacaremos a continuación algunos puntos importantes de este desarrollo en el feto humano.

La fase de embriogénesis ocurre durante las primeras 10 a 12 semanas de gestación. En esta edad la glándula tiroides tiene desarrollada sus característi-

(*) Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

"Serviço de Endocrinologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo", Brasil.

cas histológicas así como la capacidad para concentrar yodo marcado y sintetizar yodotironinas. Al mismo tiempo la hipófisis fetal también se ha diferenciado histológicamente y contiene TSH detectable por radioinmunoensayo.

La fase de maduración hipotalámica se realiza a partir de la 4ª y 5ª semana de gestación y se continúa hasta la 30ª o 35ª semana. El primer núcleo hipotalámico y las fibras del tracto supraóptico son visibles ya en la 12ª o 14ª semana. TRH, hormona liberadora de gonadotrofinas (LH-RH) y somatostatina están presentes en el tejido hipotalámico y son detectables por radio inmunoensayo a partir de la 10ª o 12ª semana.

A pesar de que la capacidad para sintetizar TRH, TSH y yodotironinas está presente al final del 1º trimestre de gestación, la fase 3 comienza solamente a partir de la 18ª o 20ª semana, tiempo en el cual la glándula tiroides muestra actividad secretoria manifestada por un aumento en las concentraciones séricas de T_4 . Se observa también aumento de TSH a nivel hipofisario y sérico, que coincide con el desarrollo del sistema vascular portal hipofisario, que se realiza entre las 18ª y 22ª semanas.

TSH alcanza un valor máximo a inicios del 3º trimestre de gestación y permanece inalterado hasta el final del embarazo. La respuesta normal de los tirotrofos a TRH exógeno está presente a comienzos del 3º trimestre. Los neonatos prematuros de 26 a 28 semanas responden al TRH exógeno con un aumento en los niveles de TSH sérico, compatible con la respuesta observada en adultos.

En el feto humano a término la secreción de TSH puede ser inhibida por la administración de T_4 . Klein e cols. (7) han demostrado que la inyección intra-amniótica de T_4 , administrada 24 horas antes de la realización de una cesárea electiva, aumenta las concentraciones de T_4 en la sangre obtenida del cordón umbilical, y reduce las concentraciones de TSH. Además, ésta elevación de T_4 reduce marcadamente la magnitud del pico de TSH que se observa normalmente en el neonato. Este efecto inhibitorio de T_4 probablemente es realizado a través de la conversión hipofisaria de T_4 a T_3 .

Los niveles séricos de T_4 y T_4 libre aumentan progresivamente durante el último trimestre de gestación, a pesar de que, como anotamos anteriormente, las concentraciones de TSH permanecen inalteradas.

Estos datos sugieren una aumentada sensibilidad de la glándula tiroides a TSH, que no se debe simplemente al aumento en la masa de la tiroides, ya que el peso corregido de la glándula por unidad de peso corporal permanece constante durante este tiempo, sino que, probablemente, sea el resultado de la maduración de los receptores foliculares para TSH o de la maduración de los mecanismos post-receptor (6).

Por lo visto, el aumento en la producción de T_4 sérico durante la fase de maduración de la función del sistema tiroideo está mediado por estimulación hipotalámica de la hipófisis, que al secretar mayor cantidad de TSH, estimula a la glándula tiroides, que a su vez, se encuentra mucho más sensible a TSH con el decurrir de la gestación.

Los niveles séricos de T_3 son mensurables solamente a partir de la 30ª semana de gestación y aumentan ligeramente hasta alcanzar un nivel medio de $50\mu\text{ g/dl}$ en el feto a término (1). Durante las primeras 4 a 6 horas post-parto estos niveles aumentan dramáticamente, observándose valores 3 a 6 veces mayores (8, 9). Contrariamente, los niveles séricos de rT_3 que alcanzan valores de más de 250 ng/dl a comienzo del 3º trimestre de gestación, disminuyen progresivamente hasta el momento del parto, permaneciendo inalterados durante las primeras horas del período neonatal y disminuyendo gradualmente a los niveles de la infancia durante la segunda semana de vida extrauterina (10, 11, 12). El aumento en los niveles de T_3 puede ser inducido por cortisol, pues se ha observado que la administración de dexametasona a mujeres a término, inyectada de 3 a 48 horas antes de una cesárea electiva aumenta las concentraciones de T_3 sérico obtenido de sangre del cordón; en todo caso este aumento sería resultante de una mayor conversión hepática de T_4 a T_3 . El mecanismo para esta maduración hepática en la conversión de T_4 a T_3 no ha sido totalmente aclarado, habiéndose sugerido que podría ser por un aumento en la actividad de la yodotironina monodionidasa del anillo beta, secundario a un aumento en la síntesis proteica de la enzima o por activación de la enzima preexistente.

La exposición del feto al medio ambiente extrauterino provoca una aguda liberación de TSH hipofisario que estimula la captación tiroidea de yodo y la liberación de hormonas (13). Las concentraciones séricas máximas de TSH aparecen 30 minutos después del parto; luego de 24 horas estos niveles comienzan a disminuir, estabilizándose en el 4º día de vida extrauterina. Los niveles séricos de T_4 y T_4 libre alcanzan un valor máximo a las 24 horas del período neonatal y tiende a disminuir lentamente en las siguientes semanas (14, 15).

El gran aumento en los niveles séricos de T_3 , en las primeras horas de vida extrauterina, se debe básicamente a un repentino aumento en la conversión periférica de T_4 a T_3 (16), aunque también puede ocurrir un pequeño aumento en su secreción tiroidea.

En los prematuros nacidos antes de la total maduración del sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides, la respuesta al parto es cualitativamente similar pero cuantitativamente menor (17, 18, 19, 20, 21).

Enfermedad de Graves Neonatal

Desde las primeras descripciones de la enfermedad de Graves en neonatos realizadas por Ochsner y Thompson en 1910 (22) y White en 1912 (23) han sido reportados cerca de un centenar de casos (24-78), que han sido cuidadosamente revisados por Hollingsworth y cols. (71, 77).

La enfermedad de Graves es una dolencia multisistémica caracterizada por bocio difuso, tireotoxicosis, oftalmopatía infiltrativa y ocasionalmente dermatopatía infiltrativa. En un mismo individuo la enfermedad tiroidea y el fe-

nómeno infiltrativo pueden ocurrir juntos o separados y la evolución de cada uno es también independiente (79).

El cuadro clínico en los neonatos afectados está asociado a prematuridad y bajo peso y se caracteriza por signos oculares tales como edema periorbital, proptosis, mirada fija, retracción palpebral. El tamaño de la tiroides es variable, habiéndose reportado desde aquellos casos en que la glándula no es palpable, hasta aquellos en que el bocio es lo suficientemente prominente como para ocasionar compresión de la tráquea, dificultad respiratoria y cianosis, sin embargo el tamaño de la glándula no está correlacionado con la severidad de la tireotoxicosis; por otro lado se ha hecho notar que ocurren rápidas fluctuaciones en la masa de la glándula. La taquicardia intensa que acompaña el cuadro puede asociarse a cardiomegalia e insuficiencia cardíaca.

El neonato se presenta irritable, inquieto, con llanto fácil y con dificultad para alimentarse a pesar de su manifiesto deseo.

Otros signos como hígato-esplenomegalia, trombocitopenia e ictericia pueden ser ocasionalmente observados. El aparecimiento de una infección secundaria puede resultar en tempestad tiroidea.

El grado de severidad es muy variable desde solo signos oculares hasta falla cardíaca, tempestad tiroidea y muerte (han sido reportados 12 casos de defunción).

Diferencias en el curso clínico, observadas en corto plazo, llevaron a separar la enfermedad en dos grupos: 1) Un primer grupo, mucho más frecuente, y que corresponde a aquellos niños nacidos de madres con enfermedad de Graves activa o recientemente activa. Estos infantes tienen manifestaciones de la enfermedad al momento mismo del nacimiento o inmediatamente después del parto. El cuadro es variable en severidad pero tiende a ser moderado. La mejoría de la sintomatología es espontánea y acontece usualmente antes de los tres meses de edad y es completa. La incidencia en mujeres y hombres es igual; 2) Un segundo grupo, menos común, que corresponde a aquellos neonatos que pueden o no presentar la enfermedad al momento del nacimiento pero que se hace evidente luego, en las primeras semanas de vida extrauterina. En este grupo se encuentran aquellos infantes nacidos de madres sin antecedentes de enfermedad de Graves o niños nacidos de madres que presentan la enfermedad, sin embargo de que todos tienen una historia familiar con alta incidencia de la enfermedad. En la mayoría de los casos, clasificados dentro de este grupo la enfermedad no fue auto limitada y persistió por varios meses, e inclusive por años.

Esta división hecha en base a la evolución clínica del cuadro tienen importantes connotaciones en la controvertida etiología de la enfermedad de Graves en el neonato. Los estudios de McKenzie (55) demostraron la presencia de inmunoglobulina estimuladora de la tiroides de actividad prolongada (LATS) en la sangre del cordón umbilical de lactantes con tireotoxicosis neonatal, su persistencia en la sangre del neonato y una correlación entre la velocidad de desapa-

recimiento de LATS y la remisión del cuadro de tireotoxicosis. Posteriormente se reportaron otros casos en que se demostró la presencia de LATS en infantes afectados. Estas observaciones llevaron a proponer que la dolencia de Graves neonatal es un disturbio transitorio que ocurre en los hijos de mujeres con altos títulos circulantes de LATS y de que la tireotoxicosis en el neonato es el resultado del pasaje placentario de LATS materno. Sin embargo los trabajos de Hollingsworth y cols (71, 77) y de Orbeck (73) pusieron en tela de duda la anterior afirmación, ya que ellos no detectaron LATS en el suero de neonatos con tireotoxicosis, y por otro lado planteaban el conocido dato de que madres con LATS positivo pueden dar a luz lactantes normales. Además, reportes más recientes indican que la evolución de la enfermedad de Graves neonatal puede no correlacionarse con la velocidad de desaparición de LATS. Finalmente, se han descrito casos donde la enfermedad ocurre sin hipertiroidismo materno. Todas estas observaciones sugieren que la presencia de LATS no puede explicar el apareamiento de la enfermedad en todos los casos. Hollingsworth e cols. destacan también la elevada incidencia familiar de tireotoxicosis en sus pacientes y plantean que la enfermedad de Graves sería una enfermedad heredada con carácter dominante autosómica con predilección por el sexo femenino, y que se haría clínicamente evidente en cualquier edad de la vida, desde el parto a la vejez, por la acción de algunos factores medio ambientales o por cambios metabólicos agudos tales como nacimiento, adolescencia, menopausa o por "stress" emocional. Inclusive estos autores proponen que la exposición a agentes específicos tales como LATS, inmunoglobulina que protege la absorción de LATS por la fracción particulada (LATS-P), inmunoglobulina estimuladora de la tiroides humana (HTS), sería una forma de "stress" que actuaría como disparador de la enfermedad.

Más recientemente McKenzie y Zakarija (80), al discutir la patogénesis de la enfermedad de Graves neonatal destaca que no solamente sería el LATS, sino también otras TSI que podrían atravesar la placenta y ocasionar la enfermedad en el infante.

Actualmente se conoce que las anormalidades de la tiroides características de la enfermedad de Graves resultan de la acción en la glándula de inmunoglobulinas de la clase G (IgG) que pueden ser anticuerpos a componentes, o a regiones de la membrana plasmática de la tiroides que incluyen el receptor específico para TSH, resultando entonces en la activación de la adenil ciclasa dentro de la membrana y desencadenando la serie de reacciones que llevan al agrandamiento de la glándula, al aumento de vascularización y a la hipersecreción de hormonas tiroideas.

Podemos decir que la enfermedad de Graves es una dolencia autoinmune, que incluye un grupo heterogéneo de anticuerpos que actúan en varios sitios de la membrana celular de la tiroides, ocasionando hiperfunción y bocio difuso de la glándula. Las inmunoglobulinas que estarían involucradas serían LATS, LATS-P, HTS, inmunoglobulinas estimuladoras de tiroides (TSI), el anticuerpo desplazador de TSH (TDA), Inmunoglobulina inhibitoria de la ligación de TSH (TBII). Es

tas IgG tienen capacidad para estimular la adenil ciclasa en camadas de glándula tiroides "in vitro" por lo que se les conoce en conjunto como estimuladoras de adenilciclasa de tiroides humana (HTACS) o simplemente como inmunoglobulinas estimuladoras de la tiroides (81-86).

Se ha propuesto también que inmunidad medida por células sería otro posible factor en la patogénesis del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves, a través de la infiltración de linfocitos T sensibilizados a la glándula tiroidea que reaccionaría elaborando linfocinas estimuladoras (87). Por otro lado se ha sugerido cooperatividad entre autoinmunidad humoral e inmunidad mediada por células, a partir de la observación de que fitohemaglutininas mitógenas estimulan los linfocitos de pacientes con enfermedad de Graves para elaborar TSI (88, 89).

La reciente demostración de deficiencia en la actividad supresora de células T en los linfocitos de pacientes con enfermedad de Graves ha fortalecido el planteamiento de que el factor etiopatogénico básico de esta enfermedad, así como de otras dolencias de la glándula tiroidea de origen inmunitaria, sería un desorden en la vigilancia inmunológica que estaría genéticamente determinado (90, 91).

Las fuertes evidencias demostrando la influencia de factores inmunitarios cuanto de factores hereditarios, ha llevado al concepto unificador de que la enfermedad de Graves es el resultado de un defecto inmunológico determinado hereditariamente.

En lo referente al tratamiento ha sido recomendado la utilización de drogas antitiroideas durante la fase sintomatológica, y en aquellos casos de forma persistente de la enfermedad, se ha sugerido inclusive la posibilidad de utilizar medios quirúrgicos.

Las complicaciones observadas en seguimientos de largo plazo son básicamente déficit de crecimiento, craneosinostosis, deficiencia intelectual y prominencia frontal.

La ocurrencia de estas complicaciones a pesar de la temprana y vigorosa terapia antitiroidea en neonatos afectados, sugiere fuertemente que el problema de tireotoxicosis está presente durante la vida intrauterina y afecta el desarrollo del esqueleto y del cerebro (78).

La demostración de estas complicaciones, en seguimiento de largo plazo a neonatos que presentaron tireotoxicosis al nacimiento y que evolucionaran espontáneamente, sugieren que la naturaleza transitoria de la enfermedad puede ser engañosa y que el pronóstico ofrecido, particularmente para el desarrollo intelectual, debe ser realizado con alguna reserva.

Agradecimiento

El autor manifiesta su gratitud a la Srta. Luiza Pizeta por la ayuda en la dactilografía del presente artículo.

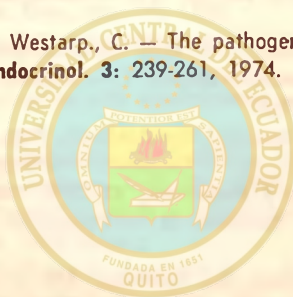
BIBLIOGRAFIA

1. Ficher, D.A., Dussault, J.H., Chopra, I.J. — Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat. **Recent Prog. Hormone Res.**, **33**: 59-116, 1977.
2. Kajihara, A., Kojima, A., Onaya, T., Takemura, Y., Yamada, T. — Placental transport of thyrotropin releasing factor in the rat. **Endocrinology**, **90**: 592-594, 1972.
3. Azukisawa, M., Murata, Y., Ikenoue, T., Martin, C.B. Jr., Hershman, J.M. — Effect of thyrotropin-releasing hormone on secretion of thyrotropin, prolactin, thyroxine, and triiodo-thyronine in pregnant and fetal rhesus monkeys. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **43**: 1020-1028, 1976.
4. Tonooka, N., Greer, M.A. — Evidence that control of fetal thyrotropin secretion is independent of both the fetal and maternal hypothalamus. **Endocrinology**, **102**: 852-858, 1978.
5. Theodoropoulos, T., Braverman, L.E., Vagenakis, A.G. — Thyrotropin-releasing hormone is not required for thyrotropin secretion in the perinatal rat. **J. Clin. Invest.**, **63**: 588-594, 1979.
6. Fisher, D.A., Kelen, A.H. — Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. **New England J. Med.**, **304**: 702-712, 1981.
7. Klein, A.H., Hobel, C.J., Sack, J., Fisher, D.A. — Effect of intraamniotic fluid thyroxine injection on fetal serum and amniotic fluid iodothyronine concentration. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **47**: 1034-1037, 1978.
8. Abuid, J., Stinson, D.A., Larsen, P.R. — Serum triiodothyronine and thyroxine in the neonate and acute increases in these hormones following delivery. **J. Clin. Invest.**, **52**: 1195-1199, 1973.
9. Erenberg, A., Phelps, D.L., Lam, R., Fisher, D.A. — Total and free thyroid hormone concentrations in the neonatal period. **Pediatrics**, **53**: 211-216, 1974.
10. Oddie, T.H., Bernard, B., Klein, A.H., Fisher, D.A. — Comparison of T_4 , T_3 , rT_3 and TSH concentrations in cord blood and serum of infants up to 3 months of age. **Early Hum. Dev.**, **2**: 239-244, 1979.
11. Insaac, R.M., Hayek, A., Standefer, J.C., Eaton, R.P. — Reverse tri-iodothyronine of tri-iodothyronine ratio and gestational age. **J. Pediatr.**, **94**: 477-479, 1979.
12. Chopra, I.J., Sack, J., Fisher, D.A. — Circulating 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T_3) in the human newborn. **J. Clin. Invest.**, **55**: 1137-1141, 1975.
13. Fisher, D.A., Odell, W.D. — Acute release of thyrotropin in the newborn. **J. Clin. Invest.**, **48**: 1670-1677, 1969.
14. Abuid, J.L., Klein, A.H., Foley, T.P. Jr., Larsen, P.R. — Total and free triiodothyronine and thyroxine in early infancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **39**: 263-268, 1974.
15. Jacobsen, B.B., Hummer, L. — Changes in serum concentrations of thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins during early infancy. **Acta Paediatr. Scand.**, **68**: 411-418, 1979.
16. Wu, S-Y., Klein, A.H., Chopra, I.J., Fisher, D.A. — Alterations in tissue thyroxine-5'-monodeiodinating activity in the perinatal period. **Endocrinology**, **103**: 235-239, 1978.
17. Klein, A.H., Foley, B., Kenny, F.M., Fisher, D.A. — Thyroid hormone and thyrotropin responses to parturition in premature infants with and without the respiratory distress syndrome. **Pediatrics**, **63**: 380-385, 1979.
18. Jacobsen, B.B., Andersen, H.J., Peitersen, B., Dige-Petersen, H., Hummer, L. — Serum levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in fullterm, small-for-gestational age and preterm newborn babies. **Acta Paediatr. Scand.**, **66**: 681-687, 1977.
19. Abbassi, V., Merchant, J., Abramson, D. — Postnatal triiodothyronine concentrations in healthy preterm infants and in infants with respiratory distress syndrome. **Pediatr. Res.**, **11**: 802-804, 1977.

20. Cuestas, R.A. — Thyroid function in healthy premature infants. *J. Pediatr.*, **92**: 963-967, 1978.
21. Uhrmann, S., Marks, K.H., Maisels, M.J. et al. — Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment. *J. Pediatr.*, **92**: 968-973, 1978.
22. Ochsner, A.J., Thompson, R.L. — The surgery and pathology of the thyroid and parathyroid glands. St. Louis, 1910, The C. V. Mosby Company, p. 192.
23. White, C. — A foetus with congenital hereditary Graves' disease. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*, **21**: 231, 1912.
24. Klaus, O. — Basedow bei einem Neum Neonate alten Kinde. *Prag. Med. Wochenschr.*, **39**: 515, 1914.
25. Helmholtz, H. F. — Exophthalmic goiter in childhood. *J.A.M.A.*, **87**: 157, 1926.
26. Braid, F., Neale, A.V. — A case of exophthalmic goitre. *Arch. Dis. Child.*, **5**: 229, 1930.
27. Gallant, I.W., Paterson, D. — Hyperthyroidism. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **24**: 569, 1930.
28. Ellis, R.W.B. — Hyperthyroidism dating from infancy. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **28**: 832, 1935.
29. Elliot, P.C. — Exophthalmic goiter before one year of age. *J. Pediatr.*, **6**: 204, 1935.
30. Atkinson, F.R.B. — Exophthalmic goiter in children. *Brit. J. Child. Dis.*, **35**: 165, 1938.
31. Werley, C. G. — Hyperthyroidism in children. *Arch. Pediatr.*, **58**: 92-96, 1941.
32. Margetts, B.M. — Thyrotoxicosis in a newborn infant. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **43**: 615, 1950.
33. Fischer, P.M.S. — Hyperthyroidism in the first year of life: Report of a case occurring in the neonatal period. *S. Afr. Med. J.*, **25**: 217, 1951.
34. Keynes, G. — Obstetrics and gynaecology in relation to thyrotoxicosis and myasthenia gravis. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*, **59**: 173, 1952.
35. Jirsova, V., Brychnac, V. — Pripad hyperthyrcosy u nedonoseneho ditete. *Cesk. Pediatri.*, **8**: 107, 1953.
36. Koerner, K. A. — Congenital goiter with exophthalmos and hyperthyroidism. *J. Pediatr.*, **45**: 464, 1954.
37. Skelton, M.O., Gans, B. — Congenital thyrotoxicosis, hepatosplenomegaly and jaundice in two infants of exophthalmic mothers. *Arch. Dis. Child.*, **30**: 460, 1955.
38. Weeks, V.D. — Congenital hyperthyroidism in infants born of mothers with Graves' disease. *Am. J. Di. Child.*, **90**: 636, 1955 (Abst.).
39. Aballi, A., Casanova, M., Pacheco, A., Lavernia, F. — Hipertiroidismo en el recién nacido. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Cuba. Pediatr.*, **28**: 339, 1956.
40. Bongiovanni, A.M., Eberlein, W.R., Thomas, P.Z., Anderson, W.B. — Sporadic goiter of the newborn. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **16**: 146, 1956.
41. Riley, I.D., Sclare, G. — Thyroid disorders in the newborn. *Br. Med. J.*, **1**: 979, 1957.
42. Lewis, I.C., MacGregor, A.G. — Congenital hyperthyroidism. *Lancet*, **1**: 14, 1957.
43. Von Harnack, G.A. — Angeborene Schild-drüsenstörungen Genetische und Peristatische entstehungsursachen. *Dtsch. Med. Wocheschr.*, **82**: 650, 1957.
44. Hodgman, J.E. — Neonatal thyrotoxicosis in a premature infant. *Proc. West. Soc. Pediatr. Res.*, Vancouver, B.C., Canada, 1958.
45. Farber, S., Craig, J.M. — Clinical Pathological Conference. The Children's Medical Center, Boston, Mass., *J. Pediatr.*, **54**: 829, 1959.
46. Javett, S.N., Senior, B., Braudo, J.L., Heyman, S. — Neonatal thyrotoxicosis. *Pediatrics*, **24**: 65, 1959.
47. Major, P.W., Munro, D.S. — Thyroid stimulating activity in human sera. *J. Endocrinol.*, **20**: 19, 1960. (Abst.).
48. Paatela, M. — Neonatal thyrotoxicosis. *Ann. Pediatr. Fenn.*, **6**: 309, 1960.
49. Sclare, G. — Congenital hiperthyroidism. *Biolog. neonatales*, **2**: 132-146, 1960.
50. Rosenberg, D., Grand, M.J.H., Silbert, D. — Neonatal hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.*, **268**: 292, 1963.
51. Mahoney, C.P., Pyne, G.E., Stamm, S.J., Bakke, J.L. — Neonatal Graves' disease. *Am. J. Dis. Child.*, **107**: 516, 1964.

52. Saxena, K.M., Crawford, J.D., Talbot, N.B. — Childhood thyrotoxicosis: A long-term perspective. **Br. Med. J.**, **2**: 1153, 1964.
53. Patterson, S. — Hyperthyroidism in a newborn infant. **Med. J. Aust.**, **1**: 275, 1964.
54. Glass, S.D., Townsley, J.T., III, Geppert, L.J. — Neonatal hyperthyroidism. **J. Pediatr.**, **64**: 906, 1964.
55. McKenzie, J.M. — Neonatal Graves' Disease. **J. Clin. Endocrinol.**, **24**: 660, 1964.
56. Adams, D.D., Lord, J.M., Stevely, H.A.A. — Congenital thyrotoxicosis. **Lancet**, **2**: 497, 1964.
57. Holmes, R.A., Engbring, N.H., Engstrom, W.W. — Neonatal Graves' disease. **Ann. Intern. Med.**, **62**: 1008, 1965.
58. Zaidi, A.H. — Congenital thyrotoxicosis with hepatosplenomegaly and thrombocytopenia associated with aniridia and dislocated lenses. **Proc. Roy. Soc. Med.**, **58**: 390, 1965.
59. Sunshine, P., Kusumoto, H., Kriss, J.P. — Survival time of circulating long-acting thyroid stimulator in neonatal thyrotoxicosis: Implications for diagnosis and therapy of the disorder. **Pediatrics**, **36**: 869, 1965.
60. Farrehi, C., Mitchell, M., Fawcett, D.M. — Heart failure in congenital thyrotoxicosis. **Pediatrics**, **37**: 460, 1966.
61. Hoffmann, M.J., Hetzel, B.S., Manson, J. — Neonatal thyrotoxicosis: Report of three cases involving four infants. **Aust. Ann. Med.**, **15**: 262, 1966.
62. Martin, M.M., Matus, R.N. — Neonatal exophthalmos with maternal thyrotoxicosis. **Am. J. Dis. Child.**, **111**: 545, 1966.
63. Elsas, L.J., Whittemore, R. and Burrow, G.N. — Maternal and neonatal Graves' disease. **J.A.M.A.**, **200**: 250, 1967.
64. Farrehi, C. — Accelerated maturity in fetal thyrotoxicosis. **Clin. Pediatr.**, **7**: 134, 1968.
65. Gautier, E., Juillard, E., Lemarchand-Beraud, T. — Long-acting thyroid stimulator. **Schweiz. Med. Wochenschr.**, **98**: 8, 1968.
66. Gaisford, W., Mann, N.M. — Neonatal thyrotoxicosis. **Proc. Roy. Soc. Med.**, **61**: 304, 1968.
67. McHardy-Young, S., Blackburn, G. — Congenital thyrotoxicosis: Case report and results of 132 iodine uptake studies. **J. Endocrinol.**, **41**: 299, 1968.
68. Samsay, B., Jethwa, A.K.N., Ferriman, D. — Congenital thyrotoxicosis. **Proc. Roy. Soc. Med.**, **63**: 577-578, 1970.
69. Samuel, S., Pildes, R.S., Lewison, M., Rosenthal, I.M. — Neonatal hyperthyroidism in an infant born of an euthyroid mother. **Am. J. Dis. Child.**, **212**: 440, 1971.
70. Wilroy, R.S., Jr., Etteldorf, J. N. — Familial hyperthyroidism including two siblings with neonatal Graves' disease. **J. Pediatr.**, **78**: 625, 1971.
71. Hollingsworth, D.R., Mabry, C.C., Eckerd, J.M. — Hereditary aspects of Graves' disease in infancy and childhood. **J. Pediatr.**, **81**: 446-459, 1972.
72. Riopel, D.A., Millins, C.E. — Congenital thyrotoxicosis with atrial tachycardia. **Pediatrics**, **50**: 140-144, 1972.
73. Orbeck, H. Neonatal hyperthyroidism. **Acta Paediatr. Scand.**, **62**: 313-316, 1973.
74. Robards, G.J., Davis, J.R. — Neonatal thyrotoxicosis. **Med. J. Aust.**, **2**: 432-434, 1973.
75. Smith, C.S., Howard, N.J. — Propranolol in treatment of neonatal thyrotoxicosis. **J. Pediatr.**, **83**: 1046-1048, 1973.
76. Nutt, J., Clark, F., Welch, R.G. et al. — Neonatal hyperthyroidism and long-acting thyroid stimulator protector. **Br. Med. J.**, **4**: 695-696, 1974.
77. Hollingsworth, D.R., Mabry, C.C. — Congenital Graves' disease. **Am. J. Dis. Child.**, **130**: 148, 1976.
78. Daneman, D., Howard, N.J. — Neonatal thyrotoxicosis: Intellectual impairment and craniosynostosis in later years. **J. pediatr.**, **97**: 257-259, 1980.
79. Ingbar, S.H., Woeber, K.A. — The Thyroid Gland. In: Williams, R.H. (ed). **Textbook of Endocrinology**, WB. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 117-247.
80. McKenzie, J.M., Zakarija, M. — Pathogenesis of neonatal Graves' disease. **J. Endocrinol. Invest.**, **2**: 183, 1978.

81. Davies, T.F., Yeo, P.P.B. et al. — Value of thyro-ad-stimulating antibody in predicting short-term relapse in Graves' disease. **Lancet**, **1**: 1181, 1977.
82. Doniach, D., Marshall, N.J. — Autoantibodies to the thyrotropin (TSH) receptors on thyroid epithelium and other tissues. In: **Autoimmunity**. Talal, N. (ed.), New York, Academic Press, 1977.
83. Endo, K., Kasagi, K. et al. — Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **46**: 734, 1978.
84. Clague, R., Mukhtar, E.D. et al. — Thyroid-stimulating immunoglobulins and the control of thyroid function. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **43**: 550, 1976.
85. O'Donnell, J., Trokoudes, K. et al. — Thyrotropin displacement activity of serum immunoglobulins from patients with Graves' disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **46**: 770, 1978.
86. Zakarija, M., McKenzie, J.M. et al. — Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody in Graves' disease. **Ann. Intern. Med.**, **93**: 28, 1980.
87. Gorman, C.A., Duick, D.S. et al. — Transient hyperthyroidism in patients with lymphocytic thyroiditis. **Mayo Clin. Proc.**, **53**: 359, 1978.
88. Kidd, A., Okita, N. et al. — Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases. **Metabolism**, **29**: 80, 1980.
89. Strakoscha C.R., Joyner, D. et al. — Thyroid stimulating antibodies in patients with autoimmune disorders. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **47**: 361, 1978.
90. Volpé, R. — The immunologic basis of Graves' disease. **N. Engl. J. Med.**, **287**: 463-464, 1972.
91. Volpé, R., Farid, N.R., von Westarp, C. — The pathogenesis of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. **Clin. Endocrinol.** **3**: 239-261, 1974.



ÁREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL