

Bocio nodular tóxico en pacientes de zonas yodo deficiente y de la costa.

Toxic nodular goitier in patients from iodine deficient areas and from the coast.

VILLENA Jaime¹ y PRETELL Eduardo².

¹Profesor Auxiliar

²Profesor Principal. Departamento de Medicina. Universal Peruana Cayetano Heredia. Servicio de Endocrinología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

SUMMARY

The clinicas characteristics of 140 patients with toxic nodular goiter (TNG) were studied retrospectively ,110 of them from an inmigrant population from iodine deficient areas (IDA) IN THE Andrea region of Perú and 30 from an iodine sufficient one (ISA). An increased prevalence of TNG was found in IDA 16.7% vs 3.7% ($p<0.005$), both in uninodular goiter (TUG) 10.2% vs 2.8% and in multinodular one 6.5% vs 0.9% , accounting for 51.2% of all cases of thyrotoxicosis, vs 6.7% in ISA. No difference was found in sex or mean age between groups , although 42.7% of those from IDA were younger than 50 years In the TUG group, mean duration of goiter was longer in IDA than in ISA, 19.7 ± 3.1 years vs 6.2 ± 2.1 ($p<0.01$), and the modular area greater, 18.6 ± 1.2 cm² vs 14.5 ± 1.3 ($p<0.05$). Nodifference was found in serum T4, T3, and I¹³¹ uptake. A positive correlation was found between nodular area an I¹³¹ uptake in ISA. In 59.5% of IDA patients, symptoms correlation developed while living in IDA, IN 28% in the first 5 years migration to ISA and in 23.6% after 10 yars. Cardiac complications were present in 23.6% of the entire group and the mortality was 2.1%. Wes 2.1%. We concludes, that Iodine Deficiency is a factor in the development of TNG. Migration to IDA will trigger the symptoms in some patients.

KEY WORDS: Toxic Nodular Goiter , Plummer´s Disease , Hyperthyroidism, Iodine Deficiency, Endemic Goiter.

RESUMEN

Se han estudiado retrospectivamente, las características clínicas de 140 pacientes con bocio nodular toxico (BNT), 110 de una población inmigrante de zonas yodo deficientes (ZDY) y 30 de la costa. Se encontró una mayor prevalencia de BNT en el primer grupo, 16.7% vs 3.7% ($p<0-005$), tanto en bocio uninodular (BUT) 10.2% VS 2.8%, cuanto en multinodular 6.5% vs 0.9%, representando el 51.2% de los casos de hipertiroidismo vs el 6.7% en la

costa. No se encontró diferencia en el sexo ni edad promedio, aunque el 42.7% de los de ZDY fueron menores de 50 años. En el caso de BUT, la duración del bocio fue de 19.7 ± 3.1 año en el grupo de ZDY vs 6.2 ± 2.1 en la costa ($p < 0.01$), y el área nodular mayor 18.6 ± 1.2 vs 14.5 ± 1.3 cm² ($p < 0.05$). No hubo diferencia en los valores de T₄ T₃ ni Captación de I¹³¹. Se encontró una correlación positiva entre el área nodular y la Captación de I¹³¹ en el grupo de la costa. El 59% de los pacientes de ZDY, desarrolló los síntomas antes de migrar a la costa, 28% durante los primeros 5 años y 12.2% después de 10 años de residencia. Del total, 23.6% tuvo compromiso cardiovascular severo con una mortalidad de 2.1%. Se concluye que la deficiencia de yodo predispone a la aparición de VNT. La migración a regiones no deficiente, desencadenará los síntomas, en un grupo, al aumentar la ingesta de yodo en la dieta.

PALABRAS CLAVE: Bocio Nodular Tóxico, Enfermedad Plumier, Hipertiroidismo, Deficiencia de Yodo, Bocio Endémico.

INTRODUCCION

La deficiencia de yodo es aún un problema de salud a nivel mundial, especialmente en países sub-desarrollado (1).

La adaptación tiroidea a esta deficiencia conlleva cambios morfológicos y funcionales, a fin de mantener una adecuada secreción hormonal (2). Durante este proceso, la hiperplasia puede llevar a la formación de tejido autónomo (3), En este sentido, una mayor prevalencia de bocio nodular (4) e hipertiroidismo (5-8), se ha descrito en las zonas con deficiencia de yodo (ZDY). Los portadores de bocios nodulares, corren el riesgo de desarrollar hipertiroidismo después de la exposición a yodo (9). Esto se ha observado experimentalmente (10,11), en forma epidémica en USA (12) y Tasmania (13), después de la suplementación de yodo y también después de la migración a zonas con aporte normal de este elemento (14,15).

En el Perú, el 89.6% de los villorrios en los Andes y 72.2% en la selva, tienen deficiencia de yodo existe un marcado flujo migratorio de estas regiones a Lima, donde el consumo es normal (16).

En este artículo describimos las características clínicas de los pacientes con bocio nodular tóxico (BNT) inmigrantes de ZDY, en comparación con aquellos oriundos de la costa y analizamos retrospectivamente el efecto de la exposición a una ingesta normal de yodo en el curso de su enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Se ha revisado las historias clínicas de 1468 pacientes con patología tiroidea, atendidos durante el periodo 1970-1985, en el Servicio de endocrinología del Hospital Cayetano Heredia, 811 (55.2%) fueron oriundos de la costa (Grupo C) y 657 (44.8%) de ZDY. Del total, 140 (9.5%) reunían los criterios de inclusión en el estudio: Cuadro clínico de hipertiroidismo, sin exoftalmos, acropaquia ni mixedema pretibial, presencia de bocio

nodular a la palpación u niveles séricos elevados de Tiroxina (74), yodo Unido a Proteína (PBI) y/o Triyodotironina (T3).

Noventa (64.3%) tenían un sólo nódulo tiroideo palpable, el cual era caliente (17) a la gammagrafía, con supresión del parénquima vecino; éstos fueron catalogados como bocio uninodular tóxico (BUT), 23 (25.6%) fueron la Lima y 67 (74.9%) de ZDY. Cincuenta pacientes (35.7%) tenían bocio multinodular a la palpación y la gammagrafía mostraba de 1 a 3 nódulos calientes, patrones I y II de Millar (18) o captación irregular, “en parche”, patrón III; éstos fueron catalogados como bocio multinodular tóxico (BMT), 7 (14%) fueron de Lima y 43 (63%) de ZDY.

La gammagrafía tiroidea se hizo con I ¹³¹ usando un gammógrafo rectilíneo. En los casos de BUT, el área nodular fue estimada mediante la siguiente fórmula (19): Área Nodular (cm²)= (a/2) (B/2), donde a y b son los diámetros mayor y menor.

La toxina fue medida por unión proteica competitiva (20) hasta 1980 y posteriormente T4 y T3 por radioinmuno ensayo, (Diagnnestic Products Corp, La California). En algunos casos se midió PBI (21) y se ha usado su valor equivalente en tiroxina, T4 = 100 (PBI/65) (22), para establecer las correlaciones respectivas.

El análisis estadístico fue hecho usando el test “t” de Student y el Chi cuadrado. Los datos están presados en promedio error estándar.

RESULTADOS

Prevalencia de bocio e hipertiroidismo

La prevalencia global de bocio en los 1468 pacientes atendidos fue de 92.3%, ligeramente mayor en el grupo ZDY, 97.6% que en la costa, 88%. El bocio difuso fue más prevalerte en e grupo C que en el de ZDY, 71.1% ^{VS} 30.3%, mientras lo contrario ocurrió con el bocio nodular, 28.9 % vs 69.7%, respectivamente (tabla 1).

TABLA No 1. PATOLOGIA TIROIDEA SEGUN PROCEDENCIA Y TIPO DE BOCIO

GRUPO	SIN BOCIO		CON BOCIO					
			total		Difuso		Nodular	
	n	%	n	%	n	%	n	%
COSTA n = 811	97	12.0	714	88.0	508	71.1	208	28.9
ZDY n=657	18	2.4	641	97.6	184	30.3	447	69.7

La prevalencia de BNT en relación a la patología tiroidea total, fue mayor en el grupo ZDY que en el C, 16.7%, vs 3.7%, tanto e los casos de bocio uninodular, 10.2% vs 2.8%, cuanto en los de multinodular 6.5% vs 0.9%, respectivamente (tabla 2).

TABLA No 2. PREVALENCIA DE BOCIO NODULAR TOXICO CON PATOLOGIA TIROIDEA.

GRUPO	TOTAL	CON BOCIO NODULAR TOXICO					
		Total					
		Uninodular		Multinodular			
n	%	n	%	n	%		
COSTA	811	30	3.7*	23	2.8*	7	0.9*
ZDY	657	110	16.7*	67	10.2*	43	6.5*
Total	1468	140	9.5	90	6.1	50	3.4

p < 0.0005

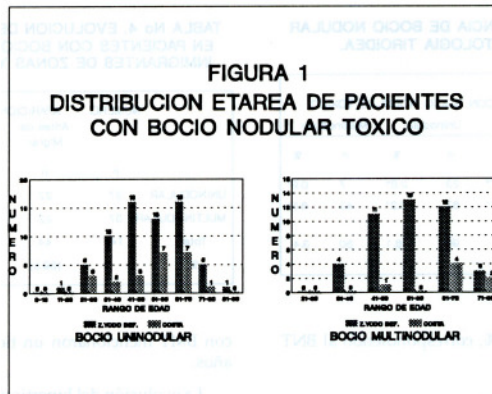
El BNT fue la causa más ZDY, representando el 51.2% de los casos, correspondiendo el 31.2% al BUT y 20% al BMT, mientras que en el grupo C, fue la enfermedad de Grave, 91.3%, correspondiendo al BNT sólo el 8.7% (tabla 3).

TABLA No 3. PREVALENCIA DE BOCIO NODULAR TOXICO EN PACIENTES CON PATOLOGIA TIROIDEA

GRUPO	TOTAL DE HIPERTIROIDICOS	ENFERM DE GRAVES		BOCIO NODULAR TOXICO					
		Total		Uninod		Multinod			
		n	%	n	%	n	%		
COSTA	343	313	91.3	30	8.7	23	6.7	7	2
ZDY	216	106	48.8	110	51.2	67	31.2	43	20
Total	558	418	74.9	140	25.1	90	16.1	50	9

Edad y Sexo

La edad promedio en los casos de BMT fue $56.6^{+} 3.8$ años para la costa y $56.3^{+} 1.6$ para ZDY, ligeramente mayor en relación al BUT, $52.7^{+} 3.1$ y $52.3^{+} 1.9$, respectivamente. La distribución en función de la edad aparece en la figura 01 puede observarse que en el grupo C, la mayor frecuencia ocurre entre los 51 y 70 años de edad, tanto para BUT y BMT, siendo el 70 mayores de 50 años. En el grupo ZDY la mayor frecuencia comenzó a menor edad, a partir de los 40 años para el BMT y de los 30 para el BUT, siendo el 42.7 % menores de 50 años. De los 140 pacientes, 130 fueron mujeres, representando el 96.7% en el grupo C y el 91.8% en el grupo ZDY.



Duración del bocio y desarrollo de hipertiroidismo

Los pacientes con BUT de la costa refirieron un tiempo de presencia de bocio de $6.2^{+} 1.3$ años. Más corto que el referido por los del grupo ZDY, $12.7^{+} 2.1$ año ($p < 0.01$). En este último grupo, los pacientes con BNT mencionaron un tiempo mayor, $19.3^{+} 3.1$ años.

La evolución del hipertiroidismo con respecto al arribo a la costa pudo establecerse en 37 pacientes con BUT y con BMT, no habiendo diferencia entre ambos. El 59.5% desarrolló los síntomas en su lugar de origen, 18.9% durante el primer año de estadía en Lima, 9.5% entre el 2do y 5to año y 12.2% entre los 10 y 15 años de residencia (tabla 4).

TABLA No 4. EVOLUCION DEL HIPERTIROIDISMO EN PACIENTES CON BOCIO NODULAR TOXICO INMIGRANTES DE ZONAS YODO DEFICIENTES

	NUMERO	APARICION DE HIPERTIROIDISMO			
		Antes de Migrar	Reidiendo en la costa 1er año	2-5	10-15
	n	n	n	n	n
UNINODULAR	37	22	7	4	4
MULTINODULAR	37	22	7	3	5
Total	74	44	14	7	9
%		(59.6)	(18.9)	(9.6)	(12.2)

Pruebas de función tiroidea y área nodular

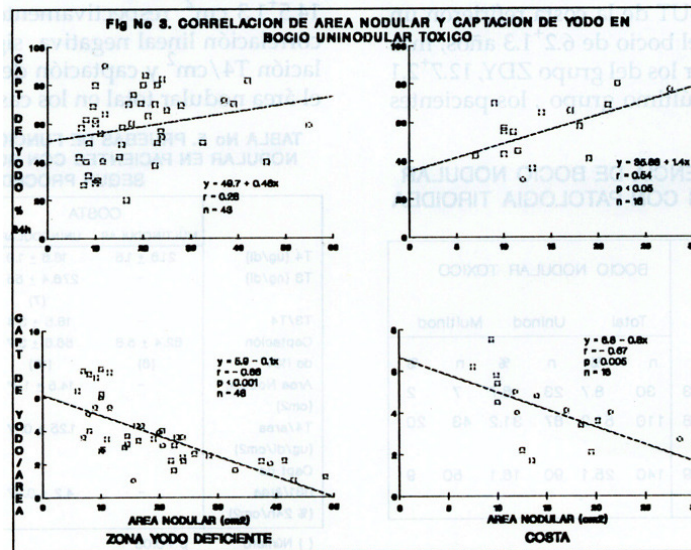
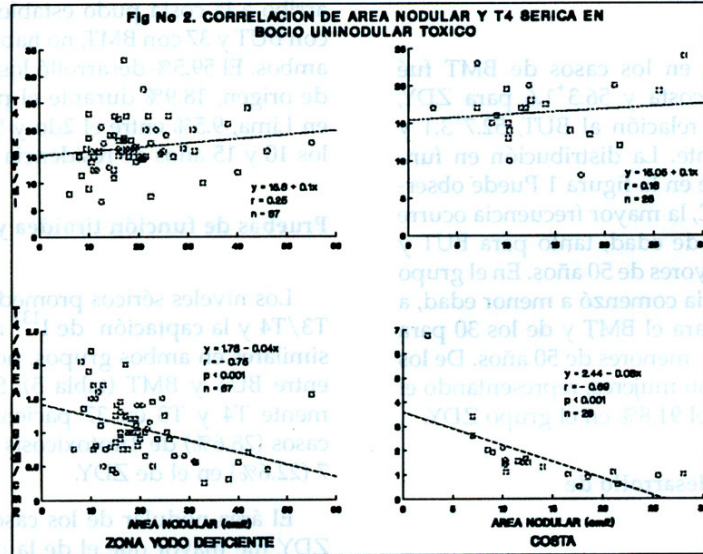
Los niveles séricos promedio de T4, T3, relación T3/T4 y la captación de I^{131} a las 24 horas fueron similares en ambos grupos, no habiendo diferencia entre BUT y BMT (tabla 5). Se midió simultáneamente T4 en 37 paciente, encontrándose 2 casos (28.6%) de Tirotoxicosis a T3 en el grupo C y 7(22.6%) en el de ZDY.

TABLA No 5. PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA Y TAMAÑO NODULAR EN PACIENTES CON BOCIO NODULAR TOXICO SEGUN PROCEDENCIA

	COSTA		ZONA YODO DEFICIENTE	
	MULTINODULAR	UNINODULAR	MULTINODULAR	UNINODULAR
T4 (ug/dl)	21.6 ± 1.6	16.6 ± 1.0	18.2 ± 0.8	17.7 ± 0.6
T3 (ng/dl)	-	276.4 ± 56 (7)	254.6 ± 25 (9)	291.7 ± 26.4 (23)
T3/T4	-	18.5 ± 3.4	14.8 ± 1.2	17.1 ± 1.7
Captación de I^{131}	62.4 ± 5.8 (6)	58.6 ± 3.7 (16)	58.7 ± 2.6 (38)	59.4 ± 2.6 (47)
Area Nodular (cm ²)	-	$14.5 \pm 1.3^*$	-	$18.6 \pm 1.2^*$
T4/area (ug/dl/cm ²)	-	1.25 ± 0.17	-	1.05 ± 0.08
Capt de I^{131} /área (% 24h/cm ²)	-	4.2 ± 0.37	-	3.81 ± 0.29

() Número * $p < 0.05$

El área nodular de los casos de BUT del grupo ZDY fue mayor que el de la costa, $18.6^{+} 1.2 \text{ cm}^2$ vs $14.5^{+} 1.3 \text{ cm}^2$, respectivamente ($p < 0.05$). Hubo una correlación lineal negativa significativa entre la relación T4/ cm^2 y captación de I^{131} a las 24 h/ cm^2 y el área nodular total en los casos de BUT tanto en el grupo de la costa y de ZDY. Así mismo hubo una tendencia a valores mayores de T4 sérica y captación de I^{131} a las 24 horas, en función del área no nodular total siendo significativa sólo para la captación de I^{131} en el grupo de la costa (figura 2 y 3).



Morbilidad y Mortalidad

De los 140 pacientes, en 33 (23.6%) hubo compromiso cardiovascular severo (insuficiencia cardiaca y/o fibrilación auricular); la proporción fue mayor en el grupo de BMT, 40%, que en el de BUT, 14.4% El 85% de los afectados fueron mayores de 50 años. Tres fallecieron súbitamente por este motivo, otro con hepatitis viral fulminante y 2 por asfixia secundaria a hematoma masivo post quirúrgico.

DISCUSION

Es de resaltar que el 69.7% de pacientes con patología tiroidea de ZDY sea portadores de bocio nodular, mientras que en el grupo de Lima, sólo el 29.6%. Esta mayor prevalencia de bocio nodular ha sido descrita en zonas con deficiencia de yodo (4.5).

Hemos encontrado una prevalencia 3.6 veces mayor de BUT y 7.2 veces mayor de BMT entre los pacientes de ZDY. Esto también ha sido observado en Sicilia por Belfiore y col. Donde la prevalencia de BUT fue de 1.3% contra 0.9% en el área control (6). La prevalencia de BUT y BMT, de 2.8% y 0.9%, entre los pacientes de la costa comparable a la encontrada por otros autores en zonas no endémicas (6, 23-27).

Entre los pacientes de ZDY, el BUT representa el 31.2% de los casos de hipertiroidismo, en concordancia con el 30% a 50% descritos en la literatura (28-32) y el BMT sólo el 20%, menor al 38% descrito en otra serie (28), mientras que, la Enfermedad de Grave, representa el 49.8%, porcentaje mayor al descrito por otros autores, entre 9% a 35% (8,28). En un reciente estudio prospectivo en Europa, la Enfermedad de Graves representó el 59% de los casos (7). En grupo de la costa, la frecuencia de Enfermedad de Graves, de 91%, es comparable a lo reportado en otras series, entre 70% a 92% (8,32), así como la de BUT, 6.7% vs 2% -15% descrito (23,24,26, 32-35), no así la de BMT, que es más baja, 2% vs 5%-40% (23,32).

Los pacientes de ZDY tendieron a ser más jóvenes, especialmente los portadores de BUT, siendo la menor una niña de 14 años. Se ha comentado que esta patología es rara en niños (36), sin embargo en la serie de Hamburger (24) 6.5% de sus pacientes fueron menores de 20 años y Hopwood (37) ha descrito 4 casos en jóvenes menores de 5 años.

La presencia de bocio antes del desarrollo de síntomas fue en promedio de 12.7 años, entre los pacientes de ZDY, mayor al del grupo C y comparable al observado por Goretzki y col en Alemania (38). Millar (18) estima que por lo menos 10 años deben pasar para que un nódulo autónomo (NA) evolucione hacia el hipertiroidismo. En el seguimiento por 10 años, de pacientes con NA mayores de 3cm, se observó que el 20% de ellos desarrollaron tirotoxicosis (24), este porcentaje es mayor para los pacientes de ZDY, 33.3% (6). En este último grupo, esta evolución está relacionada a la duración y tamaño del bocio, a la edad del paciente y a la exposición a fuentes de yodo, sobretodo en población migrante. Se ha descrito el desarrollo de tirotoxicosis en personas como bocios multinodulares de ZDY, que migraron a Sao Paulo (14) Y usa (15), al aumentar su ingestar de yodo con la dieta. Con respecto a este hecho, 28% de nuestros pacientes desarrollaron el hipertiroidismo durante los primeros 5 años de estadía en Lima, donde la ingesta de yodo es entre 150 a 300 ug/día (16). Con esta cantidad de yodo, se ha inducido experimentalmente, tirotoxicosis en pacientes con nódulos tiroideos autónomos (10,11).

El 59% de nuestros pacientes de ZDY, desarrollaron los síntomas en su lugar de origen. Esto sugiere exposición a una fuente de yodo y en ausencia de contaminación farmacológica, es probable que el consumo de este elemento, esté aumentando, al comercializarse cada vez más, en estas regiones, la sal yodada, productos marinos en conservas, pescado congelado, huevos y polos alimentados con harina de pescado, etc. En Inglaterra (39) y Australia (40), la leche ha sido el vehículo para un mayor aporte de yodo, al usarlo como desinfectante.

Es de destacar que el hipertiroidismo inducido por yodo (HIY), representa entre el 14.7% y 25% de los casos de tirotoxicosis en Europa (7, 41,42), sobre todo entre los pacientes con

BUT de ZDY (7). Por otra parte se ha descrito una prevalencia 4 veces mayor de tirotoxicosis, entre pacientes contaminados con yodo (43).

En 12% de los pacientes de ZDY, el hipertiroidismo a pareció, después de 10 años de residir en la costa. Esto se explica, porque se ha encontrado usando técnicas sensibles, una prevalencia de hasta 40% de tejido tiroideo autónomo en pacientes que habitan en ZDY (44) y se ha postulado que existe una susceptibilidad mayor a desarrollar HIY en personas que han vivido en ZDY, en sus primeros años de vida; de ahí la mayor prevalencia actual de BNT en algunas ciudades de Inglaterra que a principios de Siglo, eran ZDY (45).

No encontramos diferencias significativas en los parámetros de función tiroidea, entre ambos grupos estudiados. Esto discrepa con lo hallado en un estudio prospectivo en Europa (7), donde los niveles séricos de T3 Y T4 fueron menores en todos los tipos de tirotoxicosis en los pacientes de ZDY. El mayor número de pacientes y la uniformidad del método empleado para la determinación (ELISA) pueden explicar esta diferencia.

El hipertiroidismo a T3 es más frecuentes en ZDY (6, 7,46), especialmente en pacientes con BUT, 66.7% vs 39% a 46% en zonas no endémicas (6.24). Dado el limitado número de determinaciones simultáneas de T3 y T4 en nuestra serie, no podemos estimar la real frecuencia de esta entidad entre nuestros pacientes.

Hemos encontrado en los casos de BUT un mayor tamaño nodular en el grupo de ZDY. En el único estudio comparativo encontrado en la literatura (6), no se ha halló diferencia entre ambos grupos, valorado el tamaño, en base al diámetro del mismo. Quizás la medición del área nodular como lo hicimos nosotros, sea una mejor estimación del tamaño real.

En los casos de BUT, se halló una correlación lineal positiva entre el área nodular y T4 sérica y Captación del I^{131} a las 24 horas. Correlaciones similares se han encontrado entre el tamaño nodular, edad del paciente y estado funcional, tanto en pacientes con nódulos autónomos compensados y tóxicos (6,19,24,38). Así mismo, se observó una correlación lineal negativa, entre el área nodular y el nivel de T4 sérico y de Captación de I^{131} a las 24 horas, expresados por cm^2 de área, esto no ha sido reportado previamente e indicaría un desbalance entre masa nodular y función. Esta heterogeneidad del tejido tiroideo ha sido descrita por Studer y col en pacientes con bocio nodular (3).

Las complicaciones cardiacas presentes sobretodo en aquellos mayores de 50 años, han sido observadas también en otras series, en el 17% a 42% de portadores de BUT (19,33,34,38) y en 23% a 51 % de aquellos con BMT /25). Estas conllevan riesgo de muerte de no ser tratadas precozmente. Lamentablemente aquellos provenientes de ZDY, acuden generalmente con un tiempo prolongado de enfermedad.

La cirugía tiroidea actualmente es un procedimiento seguro (38) para el tratamiento de estos pacientes, los que fallecieron por complicaciones quirúrgicas en nuestra serie, fueron operados en los inicios de la década del 70.

En resumen, hemos encontrado una mayor prevalencia de bocio nodular tóxico entre los pacientes provenientes de ZDY, en el 41% de los cuales, la enfermedad sobrevino después de llegar a Lima. Este hecho debe tomarse en cuenta en toda persona reportadora de bocio

nodular proveniente de ZDY, ya que el desarrollo de hipertiroidismo afectará adversamente la adaptación a su nuevo ambiente con el riesgo de compromiso cardiaco y aún de muerte.

Correspondencia:

Dr. Jaime Villena, Instituto de Investigaciones de La Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Apartado postal 5045, Lima 100, PERU.

BIBLIOGRAFIA

- 1.Hetzel BS. An overview of the prevention and control of iodine deficiency disorders. En: The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders. Hetzel B, Dunn JT, Stanbury JB. Elsevier, Amsterdam . 1987, P:7.
- 2.Ermans Am. Etiopathogenesis of Endemic Goiter. En: Endemic Goiter and Endemic Cretinism. Iodine Nutrition in Health and Disease Stanbury JB, Hetzel BS (eds). John Willey & Sons Inc, New. 1980. p:287-301.
- 3.Studer H, Peter HJ, Gerber H. Toxic nodular goiter. Clin Endocrinol Metab 1985; 14:351-372.
- 4.Vigneri R. Studies in the goiter endemic in Sicily . J Endocrinol Invest 1987; 11:831-843.
- 5.Gutiérrez F, Cipriani E, Pretell EA: Patología Tiroidea en el Hospital Base Cayetano Heredia VI Jornadas Peruanas de Endocrinología. Sociedad Peruana de endocrinología Cajamarca, Perú. 1975.
- 6.Belfiore A, Sava L, Runello F, Tomaselli L, Vigneri R. Solitary Autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:283-287.
- 7.Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusener A. The different types of hyperthyroidism in Europe. Result of a prospective survey of 924 patients. J Endocrinol Invest. 1988; 11:193-200.
- 8.Phillips DW, Baber DJP, Rees Smith B, Didcote S, Morgan D. The geographical distribution of thyrotoxicosis in England according to the presence or absence of THS-receptor antibodies. Clinical Endocrinology 1985; 23:283-287.
- 9.Frdkin JE, Wolff J. Iodine Induced Hyperthyroidism. Medicine (Baltimore) 1983; 62:1-20.
- 10.Ermans AM, Camus M. Modifications of thyroid function induced by chronic administration of iodide in the presence of "autonomous" thyroid tissue Acta Endocrinol (Copenh) 1972;70:463-475.
- 11.Livadas DP, Koutrasda, Sauvatzoglou A, Beckers C. The toxic effects of small iodine supplements in patients With autonomous thyroid nodules. Clin Endocrinol 1977; 7:121-127.
- 12.Khon LA . A look at iodine induced hyperthyroidism recognition. Bull N y Acad Med 1975; 51:959-966.
- 13.Vidor GI, Stewart JC, Wall JR, Wnagel A, Hetzel BS. Pathogenesis of iodine induced hyperthyroidism:studies in Northern Tasmania. J Clin Endocrinol Metab 1973; 37:901-908.
- 14.Lima N, Medeiros Neto G. Transient thyrotoxicosis in endemic goitre patients following exposure to a normal iodine intake. Clin Endocrinol (Oxford) 1984;21:631-637.

15. Peter S. Thyrotoxicosis developing within one year following migration to the United States. *J of the Natl Med Assoc* 1985;77:922-923.
16. Pretell EA. Desórdenes por deficiencia de yodo (DDI) Generalidades. Situación en el Perú. En *Situación Nutricional L. PROPACEB*, Lima. 1989,397-451.
17. Millar JM, Hamburger JL. The thyroid scintigram . I. The Hot Nodule. *Radiology* 1965; 84:66-73
18. Miller JM, Hyperthyroidism from the thyroid follicle with autonomous function. *Clin Endocrinol Metab* 1978;7:177-197.
19. Blum M, ShenKman L, Hollander Ch. The autonomous nodule of the thyroid: Correlation of patient age, nodule size and functional status. *Am J Med Sci* 1975; 269:43-50.
20. Wan MG. Determinación de tiroxina sérica por el método Lima, Perú. *Universidad Peruana Nacional Mayor de San Marcos*, 1968.30 pp.
21. Benotti J, Benotti N. Protein bound iodine, total iodine and butanol extractable iodine by partial automation. *Clin Chem*; 1963;9:508-416.
22. Pretell EA, Llaque W, Viegas D, Egas R, Wan M. Hormonas tiroideas en la circulación, determinación, *Endocrinología. Sociedad Peruana de Endocrinologías. Cusco, Perú.* 1973:53
23. Ferras A, Medeiros Neto G, Costa Toledo A, Kieffer J. Autonomous thyroid nodules. I. A clinical classification and the use of a diagnostic index. *J Nucl Med* 1972; 13:733-737.
24. Hamburger J. Evolution of toxicity in solitary non toxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol metab* 1980; 50:1089-1093.
25. Hamburger J, Hamburger SW. Diagnosis and Management of large toxic multinodular goiter. *J Nucl Med* 1985; 26:888-892
26. Laglia G, Falzoi F, Napolitano G, Andreoli M. Natural history of autonomous thyroid nodule: evolution and post therapeutic follow up in 545 observations. *J Endocrinol Invest* 1986;9(supp 1):124.
27. Lobo LCG, Rosenthal D, Fridman J. Evolution of autonomous thyroid nodules. En *Current Topics in Thyroid Research* Cassano C, Andreoli M (eds). New York Academic Press. 1965, 892-899.
28. Riccabana G. Hyperthyroidism and thyroid cancer an endemic goiter area. En: *Endemic Goiter And cretinism*. Dunn JT, Medeiros Neto G (eds). PAHO Scientific Publication 292. Washington DC 1974, 156-165.
29. Rossler H, Kinser J. The leakage phenomenon in thyroid nodules . *Acta Endocrinologica (Kbh)* 1973; 74 (Suppl 179):80-81.
30. Steiner H. Das autonome “ toxische” adenom in kropfendemiegebiet. *Acta Endocrinologica (Kbh)* 1973; 74 (Suppl 179):82.
31. Horst W, Eosler H, Schneider C, Labhart A. Three hundred six cases of toxic adenoma. *J Nucl Med.* 1967; 8:515-528.
32. Spaulding SW, Lippes H. Hipertiroidismo: causas, cuadro clínicas médicas de Norteamérica 1985;5:983-998.
33. Vague J, Simonin R, Miller G, Alland A. Diagnosis and evolution of autonomous secreting thyroid nodules En: Cassano C. Andreoli M(eds). *Current Topics in Thyroid Reseca.* New Cork, Academia Press 1965:883-891
34. Bransom Cj, Talbot CH, Elemenoglou HJ, Solitary toxic adenoma of thyroid. *Br J Surg* 1979; 66:590-595.
35. Ferriman D, Hannebry TM, Tassapoulos CN. True thyroid adenoma. *QJ Med* 1972; 16:127-139.

36. Wiener J. Autonomously functioning thyroid nodule (Plummer's disease). *J of Pediatrics* 1977; 91:682-683.
37. Hopwood N, Carroll RG, Kenny FM, Foley TP. Functioning thyroid masses in childhood and adolescence. *J of Pediatrics* 1976;89:710-718.
38. Goretzki PER, Hhal RA, Branscheid D, Joseph K, Tsuchiya A, Roher HD. Indication for operation of patients with autonomously functioning thyroid tissue in endemic goiter areas. *World J Surg* 1985; 9: 149-177.
39. Phillips DIW, Nelson M, Barker DJP, Morris JA, Wood TJ. Iodine in milk and the incidence of thyrotoxicosis in England. *Clinical Endocrinology* 1988;28:61-66.
40. Stewart JC, Vidor GI. Thyrotoxicosis induced by iodine contamination of food a common unrecognized condition. *Brit Med. J* 1976;I:372-375.
41. Habermann J, Leisner B, Witter A, Pickardt CR, Scriba PC. Iodine contamination as a cause of hyperthyroidism or lack of TSH response to TRH stimulation (Results based on a screening investigation). *J of Endocrinol Invest* 1982;5:153-156.
42. Globel B, Globel H, Andres C. The risk of hyperthyroidism following increase in the supply of iodine. *J Hosp Infect* 1985;6:201.
43. Pocker N, Jungs D. Studies on the prevalence and clinical course of iodine induced hyperthyroidism. *Acta Endocrinologica (Kbh)* 1984;105 (Suppl264):84.
44. Baher M, Hilgers R, Lindenman K, Emrich D. Thyroid autonomy: Sensitive detection *in vivo* and estimation of its functional relevance using quantified high resolution scintigraphy. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 1988;17:145-153.
45. Barber DJ, Phillips DW. Current incidence of thyrotoxicosis and past prevalence of goitre in 12 British towns. *Lancet* 1984; II:567-570.
46. Hollander CS, Mitsuma T, Shenkman K, Stevenson C, Pineda G, Silva E. T₃ toxicosis in an iodine deficient area. *Lancet* 1972; II: 1276.