

Orbitopatía de Graves en edad pediátrica; revisión de la bibliografía y reporte de 5 casos

Graves Orbitopathy in pediatric age; bibliography literary review and a report of 5 cases

FABELO HIDALGO I¹, ACOSTA ACOSTA BI¹, HERNÁNDEZ MARRERO D¹, DELGADO MIRANDA JL¹, PÉREZ-LLOMBET QUINTANA N¹, GIL HERNÁNDEZ MA²

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Graves es una patología relativamente rara en niños, siendo más infrecuente aun la orbitopatía de Graves (OG) en este grupo de edad. La etiopatogenia de la OG no es del todo conocida y hay escaso conceso respecto al manejo de casos complejos.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica de las evidencias más recientes sobre el manejo de la OG en niños, así como presentar una serie de 5 casos de OG valorados en nuestro centro de clínica más severa de la habitual y manejo más complejo.

Métodos: Se ha realizado una revisión literaria basada en la búsqueda de artículos relacionados con la OG en edad pediátrica y puberal, y una consulta de las guías clínicas de las principales sociedades científicas para el manejo de la OG.

Resultados: La clínica de la OG en edad infantil es generalmente más indolente que en el adulto. Las afecciones más habituales son la afectación de partes blandas y la proptosis. Manifestaciones más graves como la neuropatía compresiva y la miopatía restrictiva son más raras. En cuanto a su tratamiento, las manifestaciones leves suelen remitir con la restauración del eutiroidismo con antitiroideos orales. En casos de orbitopatía activa moderada-severa se contempla el uso de corticoides y de otras terapias biológicas fuera de su indicación en ficha técnica.

Conclusión: Los casos moderados-severos de orbitopatía tiroidea en edad infantil suponen un reto en cuanto a su manejo y precisan de una evaluación individualizada y con la colaboración de oftalmólogos y endocrinos pediatras para minimizar el impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras Clave: Oftalmopatía de Graves, Niño, Adolescente, Enfermedad de Graves.

¹ Licenciado en Medicina/Graduado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España

Correspondencia:

Fabelo Hidalgo Isabel

Hospital Universitario Ntra. Sra de La Candelaria. Carretera Del Rosario, 145

38009 Santa Cruz De Tenerife, España

isabelfabelo2010@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Graves' disease is a relatively rare pathology in children, while Graves' orbitopathy (OG) is even more infrequent in this age group. The etiopathogenesis of GO is not entirely known and there is little consensus regarding the management of complex cases.

Objective: To carry out a bibliographic review of the most recent evidence on the management of GO in children, as well as to report a series of 5 cases of GO seen in our center with symptoms being more severe than usual and a more complex management.

Methods: A literary review was carried out based on articles related to GO in pediatric and adolescent age, and a consultation of the guidelines of the main scientific societies for the management of GO was performed.

Results: The manifestations of GO in children are generally more mild than in adults. The most common conditions are soft tissue involvement and proptosis. More severe manifestations such as compressive neuropathy and restrictive strabismus are rarer. Regarding its treatment, mild manifestations usually subside with the restoration of euthyroidism with oral antithyroid drugs. In cases of moderate-severe active orbitopathy, the use of corticosteroids and other off-label biological therapies is contemplated.

Conclusion: Moderate-severe cases of thyroid orbitopathy in children represent a challenge in terms of management and require individualized evaluation with the collaboration of pediatric ophthalmologists and endocrinologists to minimize the impact on the quality of life of these patients.

Keywords: Graves Ophthalmopathy, Child, Adolescent, Graves Disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Graves (EG) es la principal causa de tirotoxicosis en niños y adolescentes. Además de la clínica clásica del hipertiroidismo como la taquicardia y el metabolismo acelerado, la Orbitopatía de Graves (OG) también se puede desarrollar en edad pediátrica. La OG es una enfermedad inflamatoria que afecta al globo y a los tejidos que conforman la órbita, en la cual se objetiva un infiltrado linfocitario en los tejidos con engrosamiento de los músculos extraoculares y expansión de la grasa orbitaria.

La incidencia aproximada de EG en niños y adolescentes es de 4,58/100.000 casos al año, siendo aun menor por debajo de los 15 años, entre 1-2,91/100.000 casos al año. De manera similar a los adultos, la EG afecta más a mujeres que a varones, siendo 3,4 veces más frecuente en niñas que en niños (1,2). La OG está presente en aproximadamente un tercio de los casos de EG pediátrica y es más frecuente en países con tasas más altas de fumadores o en aquellos niños que pertenecen a familias con historia de enfermedad tiroidea autoinmune (3,4). Si bien es cierto que la incidencia de EG pediátrica puede variar

en función de la población estudiada, se está observando una tendencia al alza en su incidencia actual en algunos países (5).

El objetivo de este artículo es presentar una serie de 5 casos de OG valorados en nuestro centro de clínica más severa y manejo más complejo del habitual, así como realizar una revisión de la bibliografía más actual de esta patología.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 7 años de edad de raza negra, que ingresó por tirotoxicosis en contexto de debut de EG. Durante su ingreso se inició tratamiento con metamizol y propanolol con buena respuesta. Se objetivó exoftalmos bilateral asociado a retracción palpebral superior e inferior diagnosticándose de una OG. Tras el alta la paciente se siguió en nuestro servicio, donde se objetivó una ambliopía profunda del ojo derecho asociada a una anisometropía. La paciente mejoró de manera lenta de la retracción y presentó una muy leve mejora del exoftalmos. A los 3 años del diagnóstico

se realizó tiroidectomía por disfagia, bocio y mal control hormonal, con mejoría completa de la retracción palpebral.

Caso 2

Mujer de 9 años de raza negra que se derivó desde la consulta de endocrinología pediátrica a nuestro servicio por EG de diagnóstico reciente en tratamiento con metimazol, para valorar sospecha de OG. A nuestra valoración, se objetivó un exoftalmos bilateral asociado a retracción palpebral que condicionaba un lagofthalmos de 1-2 mm. Presentó además edema e hiperemia conjuntival junto con edema palpebral y caruncular, por lo que se comenzó con tratamiento corticoideo oral con mejoría parcial. En los controles sucesivos permaneció estable, pero al año de seguimiento la paciente acudió a revisión y se observó aumento de la hiperemia conjuntival con evidencia de queratopatía por exposición inferior, además de valores de inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI) de 14,4 mIU/ml (valor normal de TSI: hasta 1,0 mIU/ml). Se indicó tratamiento con ciclos de corticoides intravenosos a altas dosis, pero se desestimó por neutropenia moderada –se sospecho secundaria a metimazol– por lo que finalmente se realizó una tiroidectomía. Tras la tiroidectomía la paciente mejoró del lagofthalmos y de la queratopatía y siguió controles con sucesivos con mejoría progresiva del exoftalmos.

Caso 3

Mujer de 14 años de raza caucásica que acude a urgencias por exoftalmos tras diagnóstico de EG. La paciente refirió dolor ocular espontáneo y con los movimientos asociada a diplopia ocasional. Se objetivó una limitación a la abducción de ambos ojos, además de hiperemia conjuntival bilateral leve. Se recomendó tratamiento con bolos de metilprednisolona intravenosos pero dado que presentaba además clínica compresiva por el bocio se realizó tiroidectomía. La paciente mejoró de la alteración de la motilidad ocular y de la hiperemia conjuntival, con una reducción leve de la proptosis asociada. La anatomía patológica reveló un microcarcinoma papilar de

tiroides sin evidencia de invasión perineural y vascular. Posteriormente perdió seguimiento de nuestras consultas en contexto de la alarma por COVID-19.

Caso 4

Mujer de 13 años remitida desde la consulta de endocrinología pediátrica sospecha de OG. La paciente había sido diagnosticada de EG con 11 años, pero no se evidenció clínica de OG en ese momento. A nuestra valoración la paciente presentó un leve exoftalmos bilateral con signo de Von Graefe, asociado a hiperemia y queratopatía por exposición leve. Se indicaron ciclos de metilprednisolona con mejoría sintomática referida por la paciente (8 ciclos, 4 ciclos a dosis de 15 mg/kg, 4 ciclos a dosis de 7,5 mg/kg). Sin embargo, debido a un mal control hormonal se indicó la tiroidectomía tras lo cual se observó una mejoría leve de la proptosis.

Caso 5

Varón de 13 años de origen asiático diagnosticado de EG que consultó por exoftalmos asociado a diplopia. Se objetivó retracción palpebral de ambos ojos con una hipotropía del ojo derecho y limitación a la supraducción de este. Asimismo, presentó queratopatía por exposición, edema y eritema palpebral leve, quemosis e hiperemia conjuntival y dolor espontáneo ocular. Se decidió tratar con ciclos de metilprednisolona semanales (4 ciclos de 500mg seguido de 4 ciclos de 250 mg), con mejora parcial de los datos de actividad y mejora subjetiva del paciente. Debido a la persistencia de TSI elevadas (11,5 mIU/ml), así como del estrabismo restrictivo y edema palpebral se decidió tratar con tocilizumab (6 ciclos de 8 mg/kg repartidos en 6 meses). El tratamiento con tocilizumab fue bien tolerado, con mejora parcial de la limitación a la supraducción, y como efectos adversos se produjo una hipertrigliceridemia leve y un descenso de plaquetas sin llegar a plaquetopenia ni condicionar una suspensión de los ciclos. Posteriormente se indicó infiltración con toxina botulínica en recto inferior del ojo derecho con mejora leve de la limitación a supraducción. Dado el buen resultado, 10 meses



Fig. 1: Caso 5. Imágenes en posición primaria de la mirada en la columna izquierda y en supravisión en la columna derecha. La primera fila corresponde al momento del diagnóstico, la segunda fila tras la terapia con corticoides intravenosos, la tercera fila tras la terapia con tocilizumab. La cuarta fila corresponde al resultado tras la inyección con toxina botulínica en recto inferior de ojo derecho. La quinta fila corresponde al resultado tras la inyección de toxina botulínica en rectos inferiores de ambos ojos.

después se volvió a infiltrar con toxina botulínica esta vez en rectos inferiores de ambos ojos (figs. 1 y 2).

DISCUSIÓN

La etiopatogenia de la OG en edad pediátrica está escasamente estudiada, sin embargo, se sospecha que los mecanismos que dan lugar a esta enfermedad son similares a los de la edad adulta (6). Los anticuerpos del receptor de tirotrópina (TSHRAB) estimulan a los fibroblastos que presentan receptor de tirotrópina (TSH) de los tejidos de la órbita. Esto da lugar a producción de ácido hialurónico, que

se acompaña de inflamación retroorbitaria, disrupción de las fibras de los músculos extraoculares y de edema tisular. En fases más avanzadas se induce la diferenciación de los fibroblastos a adipocitos, lo cual desencadena una expansión de los tejidos contenidos en la órbita (7).

En cuanto a la clínica, la OG suele cursar en niños y adolescentes de manera más indolente que en adultos. Los síntomas más frecuentes son la sensación de cuerpo extraño, dolor leve, hipersensibilidad a la luz, epífora y de manera menos habitual diplopía. Los signos más frecuentes incluyen la retracción palpebral (predominando la del párpado superior), el signo de Von Graefe, la proptosis,

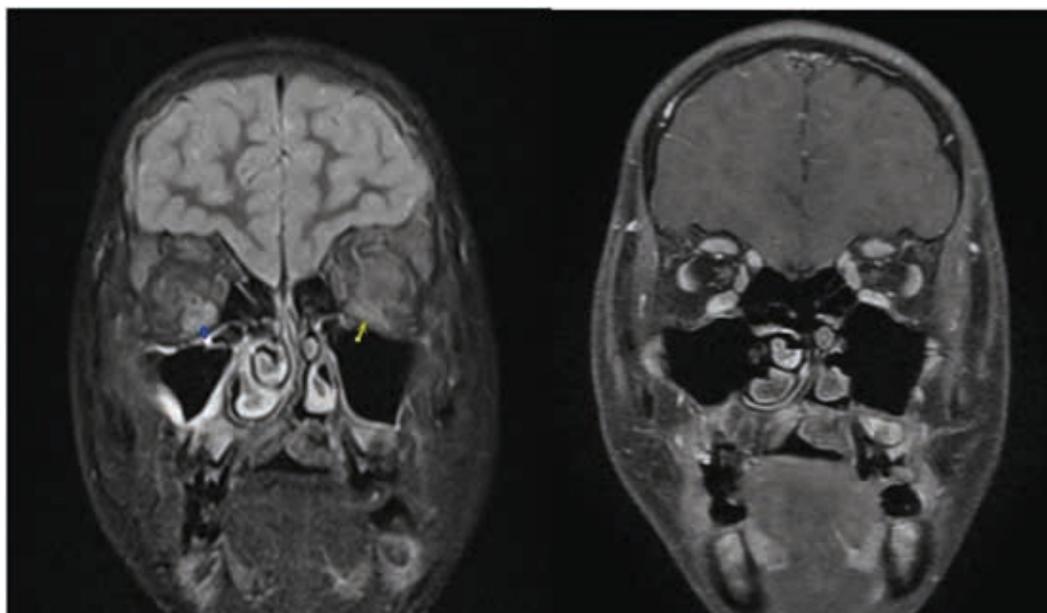


Fig. 2: Caso 5. Imágenes de resonancia magnética nuclear. La imagen de la izquierda corresponde al momento del diagnóstico, se observa el engrosamiento de los músculos rectos inferiores (marcado por las flechas). La imagen de la derecha corresponde al resultado tras la terapia con corticoides intravenosos y tocilizumab, se observa una práctica resolución del engrosamiento muscular.

y el edema y eritema leve de la conjuntiva. Las complicaciones como la neuropatía compresiva, el estrabismo restrictivo y la queratopatía por exposición son menos frecuentes que en edad adulta, si bien es verdad que su incidencia es algo mayor cuando la OG afecta en edad adolescente (7-10). Se han reportado casos de complicaciones más anecdóticas como la hipertensión intracraneal con papiledema secundario a EG (11).

Tras la restauración del eutiroidismo, se ha observado en pacientes pediátricos una mejoría de la retracción palpebral y trastornos de la motilidad, mientras que la proptosis tiende a persistir (12). Debemos tener presente que debido al crecimiento normal en niños y adolescentes la exoftalmometría puede no mejorar o incluso aumentar y es importante tener esto en cuenta a la hora de evaluar la

proptosis por la OG. Otros estudios han revelado un aumento en el riesgo de desarrollar o agravar trastornos refractivos como la miopía o el astigmatismo (13,14).

Actualmente el diagnóstico de la OG está basado en la presencia de signos y síntomas oculares compatibles, la demostración de autoinmunidad tiroidea y la exclusión de otros diagnósticos alternativos (7). En niños y adolescentes se emplean las mismas escalas y clasificaciones que en adultos, de manera que para evaluar la actividad de la oftalmopatía se usa la ampliamente extendida Escala de Actividad Clínica (Por sus siglas en inglés CAS) (15). Para evaluar la severidad de la OG la *European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)* elaboró una clasificación basada en la clínica que es empleada también en edad infantil (16) (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Escala de Actividad Clínica (Por sus siglas en inglés CAS)

Evaluación inicial (1-7 puntos)	Evaluación después del seguimiento (Hasta 10 puntos)
1. Dolor orbitario espontáneo	8. Aumento de >2mm en proptosis
2. Dolor con los movimientos oculares	9. Disminución de la motilidad ocular en cualquier dirección de >8°
3. Eritema palpebral	10. Disminución de la agudeza visual equivalente a 1 línea de Snellen
4. Edema palpebral	
5. Hiperemia conjuntival	
6. Quemosis conjuntival	
7. Inflamación de la carúncula	
Orbitopatía activa si >3/7 puntos en la primera visita	Orbitopatía activa si >4/10 puntos visitas sucesivas

Tabla 2. Clasificación de severidad de la European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)

Clasificación	Características
OG leve (1 o más características)	Retracción palpebral <2 mm
	Afectación de tejidos blandos leve
	Exoftalmos <3 mm
	Ausencia de diplopía o diplopía intermitente
	Queratopatía por exposición que responde a lubricantes
OG moderada (2 o más características)	Retracción palpebral ≥2 mm
	Afectación de tejidos blandos moderada o severa
	Exoftalmos ≥3 mm
	Diplopía
OG severa (1 o más características)	Neuropatía óptica
	Descompensación corneal

OG: Orbitopatía de Graves.

Al igual que en los adultos, el examen de la función tiroidea juega un papel importante en el diagnóstico de la OG en niños y adolescentes. Existen estudios realizados en edad infantil que demuestran la correlación entre los niveles de inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI) y el desarrollo de OG (17). Además de los niveles de TSI conviene monitorizar los valores de anticuerpo antiperoxidasa tiroidea (TPO), así como la TSH y la T3 y T4 libre (6).

En cuanto a las pruebas de imagen, la resonancia magnética también es una herramienta útil a la hora del diagnóstico de la OG así como para evaluar la actividad de la misma y planificar posibles cirugías del estrabismo restrictivo o de descompresión orbitaria (18).

Debido a que el curso de la OG en niños y adolescentes es más leve que en los adultos, las recomendaciones respecto a su manejo son más escasas. En la mayor parte de los casos, una vez restaurado el eutiroidismo mediante antitiroideos orales, la clínica ocular mejora sin precisar de más intervención (7). Entre los fármacos antitiroideos, el más extendido en uso en edad infantil es el carbimazol o su metabolito activo, metamizol. Se recomienda el tratamiento con metamizol durante al menos 3 años, prolongando a 5 años en aquellos casos con baja probabilidad de remisión. Debemos tener en cuenta los efectos adversos más frecuentes del metamizol, que pueden ser desde leves, como la urticaria, a graves, como la hepatitis colestásica o la agranulocitosis (19).

El tratamiento definitivo de la EG mediante tiroidectomía o radioyodo está indicado en recurrencia de enfermedad tras tratamiento médico, efectos secundarios de antitiroideos graves o persistentes, baja adherencia terapéutica o síntomas obstructivos por bocio, teniendo en cuenta que el radioyodo está contraindicado en menores de 5 años y en casos de OG (20). En muchos casos la tiroidectomía subtotal da lugar a un control mayor del desajuste hormonal y autoinmune y se acompaña de una mejoría de la condición ocular (7).

Las últimas guías de la EUGOGO para la OG en edad pediátrica recomiendan que aquellos pacientes con síntomas oftalmológicos deben ser valorados por un oftalmólogo, preferiblemente especializado en órbita. Se aconseja además que en los casos con síntomas leves se adopte una actitud expectante asociado a suplementación con selenio en caso de estar indicado –fundamentalmente en áreas con déficit de selenio– (20,21). Asimismo, los síntomas leves pueden tratarse con lubricantes tópicos con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente (7).

En aquellos casos en los que a pesar de la restauración del estado eutiroides persista la orbitopatía activa de moderada a severa, se contempla el uso de corticoides. Se ha publicado sobre su uso oral –dosis de 20mg al día durante 4-6 semanas– e intravenoso –metilprednisolona a altas dosis durante 3 días, repitiendo el ciclo tras una semana (8,22,23)–. En adultos se ha demostrado que la vía intravenosa produce menos efectos secundarios, en cualquier caso, se debe tener en cuenta el riesgo de inmunosupresión y retraso en el crecimiento asociado al tratamiento crónico con corticoides en niños (7).

Por otro lado, estudios preliminares demostraron que el uso de análogos de la somatoestatina como el octreótido mejoraban la clínica de la OG en adultos y niños, sin embargo, debido a las escasas evidencias sobre su eficacia y seguridad en edad pediátrica y a su elevado coste su uso no se extendió ampliamente (7,24).

Existen terapias biológicas aprobadas para el tratamiento de la OG en adultos como es el caso del Teprotinumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y debido a la importancia que este juega en el desarrollo y crecimiento de

niños y adolescentes actualmente se desaconseja su uso en edad pediátrica (25).

Otras terapias inmunomoduladoras se han empleado fuera de su indicación en ficha técnica para el tratamiento de la OG con buenos resultados, como el Rituximab y el Tocilizumab, sin embargo, el conocimiento sobre su uso en edad pediátrica es limitado y la información actual disponible sobre su eficacia y seguridad se limita a aquellos casos aislados publicados en la bibliografía (8). En cuanto al rituximab, existen estudios en fase dos que han demostrado su un aumento de las probabilidades de remisión de la EG en pacientes entre 12-20 años, pero no mencionan su utilidad en OG (26). Por otro lado, el uso de tocilizumab en adultos con OG que no responde a corticoides resulta prometedor, sin embargo, una vez más su aplicabilidad en edad pediátrica queda relegado a casos aislados publicados en la bibliografía (27-29). Conviene conocer eso sí que el uso de tocilizumab si ha sido aprobada para el tratamiento en edad infantil de otras patologías autoinmunes como la artritis idiopática juvenil con buen perfil de seguridad (30).

En aquellos casos en los que no existe mejoría de la OG a pesar del tratamiento médico, se contempla la descompresión orbitaria quirúrgica, siempre que la proptosis esté causando un impacto profundo en la calidad de vida del paciente o existan complicaciones como la neuropatía compresiva. Las guías de la EUGOGO recomiendan realizar la descompresión en caso necesario una vez se haya completado el crecimiento del esqueleto facial (20). Debido a la ausencia de una curva de crecimiento precisa del volumen orbitario en edad infantil, se aconseja postergar la cirugía de descompresión orbitaria a pasados los 15 años de edad (8).

CONCLUSIONES

La clínica de la OG en edad infantil es generalmente más leve que en edad adulta, sin embargo, se presenta una serie de casos con clínica más severa, y tal y como ya sugieren otros autores, debemos considerar la posibilidad de que presentación de la OG en niños no sea tan indolente como clásicamente se ha afirmado. Aquellos casos moderados-severos suponen un reto en cuanto a su manejo y pre-

cisan de una evaluación individualizada y de la colaboración de oftalmólogos y endocrinos pediátricos para minimizar el impacto en la calidad de vida de estos pacientes. Asimismo, se precisan de más estudios que esclarezcan el perfil de seguridad y eficacia de terapias actualmente empleadas fuera de su indicación en ficha técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72(3): 358-63.
2. Simon M, Rigou A, Le Moal J, Zeghnoun A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, et al. Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(8): 2980-7.
3. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(4): 515-21.
4. Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 Suppl 2: S439-46.
5. Rodanaki M, Lodefalk M, Forssell K, Arvidsson CG, Forssberg M, Åman J. The Incidence of Childhood Thyrotoxicosis Is Increasing in Both Girls and Boys in Sweden. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91(3): 195-202.
6. Lee JH, Park SH, Koh DG, Suh BK. Thyroid peroxidase antibody positivity and triiodothyronine levels are associated with pediatric Graves' ophthalmopathy. *World J Pediatr*. 2014; 10(2): 155-9.
7. Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Więckowska A, Kocięcki J. An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29(10): 1115-22.
8. Ionescu IC, van Trotsenburg PAS, Paridaens D, Tanck M, Mooij CF, Cagienard E, et al. Pediatric Graves' orbitopathy: a multicentre study. *Acta Ophthalmol*. 2022; 100(6): e1340-e8.
9. Sadeghi Y, Obéric A, Theintz G, Hamédani M. Graves' Ophthalmopathy in a Paediatric Population. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017; 234(4): 591-4.
10. Chua MR, Tomlinson LA, Binenbaum G, Kattowitz WR. Pediatric Thyroid Eye Disease: Clinical Characteristics and Orbital Decompression Outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018; 34(4S Suppl 1): S52-S5.
11. Nguyen J, Joseph D. Graves' disease in an adolescent presenting with increased intracranial

- pressure and bilateral papilledema. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2022; 2022.
12. Eha J, Pitz S, Pohlenz J. Clinical features of pediatric Graves' orbitopathy. *Int Ophthalmol.* 2010; 30(6): 717-21.
 13. Jankauskiene J, Jarusaitiene D. Assessment of visual acuity, refraction changes, and proptosis in different ages of patients with thyroid diseases. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 643275.
 14. Mombaerts I, Vandelanotte S, Koornneef L. Corneal astigmatism in Graves' ophthalmopathy. *Eye (Lond).* 2006; 20(4): 440-6.
 15. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989; 73(8): 639-44.
 16. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158(3): 273-85.
 17. Acuna OM, Athanassaki I, Paysse EA. Association between thyroid-stimulating immunoglobulin levels and ocular findings in pediatric patients with Graves disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007; 105: 146-50; discussion 50-1.
 18. Antoniazzi F, Zamboni G, Cerini R, Lauriola S, Dall'Agnola A, Tatò L. Graves' ophthalmopathy evolution studied by MRI during childhood and adolescence. *J Pediatr.* 2004; 144(4): 527-31.
 19. van Lieshout JM, Mooij CF, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2021; 185(2): 219-29.
 20. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022; 11(1).
 21. Lanzolla G, Marinò M, Marcocci C. Selenium in the Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Eye Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 608428.
 22. Krassas GE, Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease--clinical, endocrine and therapeutic aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19(10): 1193-206.
 23. Ferreira C, Meireles C, Marques O, Antunes A. Therapeutic challenge of a paediatric case of Graves' disease with severe ophthalmopathy. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017.
 24. Krassas GE. Thyroid eye disease in children and adolescents--new therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14(1): 97-100.
 25. Dong T, Fu Z, Wang X. Treating Thyroid Associated Ophthalmopathy in Pediatric Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 900204.
 26. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, Allahabadia A, Barratt T, Davies JH, et al. Adjuvant Rituximab-Exploratory Trial in Young People With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(3): 743-54.
 27. Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2021; 10(4).
 28. Moleiro AF, Vilarés-Morgado R, Alves GC, Rodrigues M, Falcão-Reis F, Magalhães A, et al. Tocilizumab as a Useful Tool for Thyroid Eye Disease in Pediatric Population: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol.* 2022; 13(3): 877-84.
 29. Albrashdi S, Alsharqi H, Habroosh F, Eatamadi H. Tocilizumab use in pediatric thyroid eye disease: First documented case. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022; 25: 101387.
 30. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(4): 493-500.