

EXOFTALMOS ENDÓCRINOS: diagnóstico diferencial e prognóstico (*)

PAULO BEI (**)

LUCIANO DÉCOURT (***)

Os antigos clínicos, observando na doença de Basedow a coexistência de exoftalmo e hipertiroidismo, foram naturalmente levados a admitir que o excesso de hormônio tiroídiano, constituísse a causa desse exoftalmo. Observações posteriores de MARINE, em animais, e de BRAIN (1), no homem, mostraram que essa explicação não era verdadeira; assim, a administração de hormônio tiroídiano a animais de experimentação, não provocava, mesmo quando em doses elevadas, o aparecimento de um exoftalmo. O mesmo acontecia na clínica: o uso de hormônio tiroídiano em doses elevadas, ou o seu teor exagerado em certas doenças da tiróide, como no chamado adenoma tóxico ou doença de Plummer, não eram acompanhados de exoftalmo. Posteriormente foi comprovado, em trabalhos experimentais, que o exoftalmo endócrino poderia ser prontamente provocado por meio de injeções de extratos do lóbo anterior da hipófise, e que seu aparecimento era mais facilmente obtido, quando se removia previamente a tiróide desses animais. Por outro lado, no exoftalmo dito maligno, ou oftalmoplegia exoftálmica, não há nenhuma correlação entre o grau e intensidade da exoftalmia e a atividade tiroídiana, que na maior parte dos casos é normal, ou mesmo diminuída, pois essa anormalidade poderá ocorrer em pacientes que sofreram um tireoidectomia parcial.

A descoberta do hormônio tireotrófico hipofisário, T.S.H. ou tirotrófina, levou à sugestão de que o exoftalmo provocado experimentalmente por MARINE e colaboradores (1932-33-34) (2), e por SMELZER (3) (1937), com injeções de extratos de hipófise anterior, decorreria da ação da tirotrófina existente nesses extratos. Na clínica entretanto, condições mórbidas nas quais deve existir um excesso de T.S.H. (cretinismo, hipotiroidismo, mixedema espontâneo do adulto), não se acompanham de exoftalmo. A complexidade torna-se maior quando seguimos alguns trabalhos experimentais de grande importância: em 1953, DOBYNS (4), trabalhando com determinados peixes, "Fundulus heteroclitus", admitia que a substância produtora de exoftalmo existente nos extratos de hipófise anterior, fosse completamente diferente do hormônio tireotrófico. Em 1954, SMELZER e OZA-

(*) Tema Oficial do XIV Congresso Brasileiro de Oftalmologia: Alguns Aspectos da Patologia Orbitária.

(**) Assistente da Clínica Oftalmológica da Escola Paulista de Medicina.

(***) Chefe do Departamento de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina.

NICS (5), mostravam que vários fatores hipofisários, como gonadotrofina, luteotrofina, corticotrofina e somatotrofina, isoladamente, não provocam exoftalmo, quando injetados em cobaias tireoidectomizadas, mas que, injetados conjuntamente, eram capazes de provocá-lo. Esses mesmos autores demonstraram também que a intensidade do exoftalmo, não era proporcional à quantidade de tireotrofina injetada; coube ainda aos citados autores, verificarem que extratos hipofisários, contendo apenas traços de tireotrofina, eram mais ativos do que a tireotrofina isolada, e concluíram que existiria um fator desconhecido, de cuja ação resultaria o exoftalmo.

ATERMAN (6), em 1954, opinava que o exoftalmo resultasse da ação sinérgica da tireotrofina e dos extratos adrenocorticais.

ADAMS e PURVES (7), em 1957, reavaliaram o papel de tireotrofina na produção da exoftalmia, baseados nos trabalhos de vários pesquisadores: QUERIDO e LAMEYER (8) (1955) dosaram a tireotrofina do sôro de 18 indivíduos tireotóxicos: 9 sem sinais oculares e 9 com sinais oculares; destes últimos, apenas 2 mostravam um excesso de T.S.H. GILLILAND e STRUDWICK (9) (1956), investigaram um grupo de 17 pacientes: 3 com sinais oculares graves sem hipertiroidismo, 5 com tireotoxicose sem sinais oculares e 9 com hipertiroidismo e sinais oculares evidentes. Nestes últimos havia um aumento do T.S.H., comparável ao encontrado no mixedema espontâneo, enquanto que nos 5 sem sinais oculares, em 3 não foi verificada a presença do T.S.H. e em dois os valores eram normais. Nos 3 com alterações oculares graves sem hipertiroidismo, o teor de T.S.H. não era maior que nos normais.

Esses resultados não esclarecem portanto o problema etiopatogênico. Releva acentuar que a administração de tiroxina ou triiodotironina a pacientes basedowianos, não suprime o T.S.H., como se acontecer a indivíduos normais.

QUERIDO e LAMEYER concluem que não há relação entre o teor de T.S.H. e o exoftalmo, pois como já foi assinalado, existem condições mórbidas como mixedema espontâneo, cretinismo, associados a valores altos de T.S.H. sem serem acompanhados de exoftalmo.

Assim, pode existir um evidente exoftalmo sem aumento do T.S.H., e pode existir um aumento do T.S.H. sem exoftalmo.

Em 1954, DOBYNS e WILSON (10) conseguiram provocar exoftalmo em peixes, por meio de injeção de sôro de pacientes basedowianos, ou de pacientes com exoftalmia progressiva, trabalho esse confirmado por BARRAQUER e CANADELL (11) em 1955.

De todos esses fatos, ADAMS e PURVES concluem que o hipertiroidismo é resultante de um fator circulante, estimulador da tiróide, cuja secreção não é inibida pelo excesso do hormônio tiroídiano. Em casos de exoftalmo, uma substância da mesma natureza parece estar presente em grande quantidade, e admite-se que essa substância desempenhe um papel importante na produção do exoftalmo, pois ela é mais facilmente demons-

trável no grupo com exoftalmia mais grave. Para explicar o exoftalmo, entretanto, é necessário admitir que essa substância seja, como já foi assinalado, uma forma anormal de T.S.H., com atividades diferentes daquelas apresentadas pelo T.S.H. normalmente elaborado pela hipófise, ou este é acompanhado por um outro fator que atua sinérgicamente com êle para provocar o exoftalmo. Para patentear a duplicidade de fatores, GREENE e FARRAN (12) em 1958, mostraram que a D-tiroxina, capaz de suprimir a secreção de T.S.H., administrada a dois pacientes basedowianos (com hipertiroidismo e exoftalmo), produzia uma remissão da tireotoxicose, em virtude da inibição do T.S.H., sem exercer qualquer efeito sobre o exoftalmo.

ADAMS (13) em 1958, e também McKENZIE nesse mesmo ano, evidenciavam a presença de um hormônio tireoestimulador anormal (LATS), no soro de alguns pacientes tireotóxicos. O significado desse achado pôde atualmente ser considerado à luz das descobertas bem estabelecidas, evidenciando-se que esse fator tireoestimulador não é o T.S.H., pois dêle difere pelo menos em 3 pontos: 1.º exerce uma ação prolongada sobre a tiróide dos animais, após uma única injeção intravascular; 2.º não pode ser recuperado do plasma através dos mesmos métodos pelos quais o T.S.H. o é; 3.º não é neutralizado pelo anti-soro contra tireotrofina humana ou bovina.

Nenhum fator possuindo essas características tem sido obtido da hipófise de animais, ou de hipófises humanas normais ou de pacientes (MAJOR e MUNRO (14) em 1962 e McKENZIE em 1965 (15)), devendo portanto ser elaborado em algum outro setor do organismo. Da evidência que existe um fator libertador de T.S.H. (TRF), elaborado no hipotálamo, seria necessário considerar se o TRF e o LATS não constituiriam substâncias correlatas; entretanto, experiências em animais hipofisectomizados mostram que o LATS é ativo mesmo na ausência da hipófise (MUNRO 1959, ADAMS, PURVES e SIRETT 1961) (16), indicando que êle agiria diretamente na tiróide.

Considerando os fatos já bem estabelecidos de que o LATS estimula a secreção tiroídiana em animais de experimentação, admite-se que o hipertiroidismo e o exoftalmo do Basedow resultariam da secreção descontrolada desse fator tireoestimulante (LATS) formado fora da hipófise anterior, pois existem casos de Basedow desenvolvendo-se após hipofisectomia, nos quais se comprovam altos valores do LATS no plasma (FAJANS 1958 (17), WAYNE e col. 1964 (18)); não obstante verifica-se que, as taxas desse fator no sangue não apresentam uma estreita correlação com a severidade da doença nos diferentes casos.

Essa descoberta de ADAMS foi confirmada por McKENZIE, que verificou a presença do fator tireoestimulador no soro de hipertiroídianos, cujos efeitos são mais prolongados e que permanece na circulação por um período de tempo muito mais longo que o apresentado pelo T.S.H.

Mais tarde, outro fator tireoestimulante, SATS, estimulador da tiróide de curta ação, foi demonstrado no soro de pacientes. Difere do LATS justamente pelo tipo de ação, isto é, seus efeitos desaparecem prontamente.

A ação desses fatores imputa-se, modernamente, o aparecimento do exoftalmo, quer seja na doença de Basedow, quer nos casos de exoftalmia grave — exoftalmo maligno — não acompanhados de distúrbios tireoidianos.

BRAIN procurou verificar a relação entre a tireotoxicose e a oftalmoplegia exoftálmica (exoftalmo maligno); reviu 50 casos, 35 dos quais tratados da tireotoxicose antes do aparecimento da exoftalmia progressiva com oftalmoplegia: 20 com drogas antitiroidianas, 12 cirurgicamente e 3 com iodo 131. O intervalo entre o início da tireotoxicose e o aparecimento do exoftalmo era variável: em 11 casos foi menor de um ano e em 8 mais de sete anos, e os outros entre esse períodos; apenas 13 dos 35 casos previamente tratados, apresentavam tireotoxicose quando da instalação da oftalmologia exoftálmica. Em relação ao número total (50 casos), 23 apresentavam tireotoxicose, 24 com função tireoidiana normal e 3 com hipotiroidismo.

É de observação usual, que a rápida redução da tireotoxicose por qualquer medida terapêutica, é freqüentemente seguida de um aumento do exoftalmo, e às vezes do aparecimento de uma oftalmoplegia exoftálmica. Entretanto, em alguns casos o exoftalmo pode regredir com o tratamento da tireotoxicose.

De todo o exposto, poderíamos sintetizar alguns fatos de grande importância: 1.º) a administração de hormônio tireoidiano (tiroxina ou trio-iodotironina) não provoca, em geral, o aparecimento do exoftalmo; 2.º) a administração de hormônio tireoidiano, em pessoas normais, deprime a produção de T.S.H. hipofisário e portanto a função tireoidiana; 3.º) o excesso de T.S.H., em condições mórbidas como o mixedema espontâneo, o hipotiroidismo congênito, etc., não provoca o aparecimento de exoftalmo; 4.º) a existência, no soro de pacientes com exoftalmo, hipertiroidianos ou não, de um possível fator produtor de exoftalmo, que constituiria o chamado “estimulador tireoidiano de ação prolongada” (LATS), cuja relação com a produção do exoftalmo ainda não foi perfeitamente esclarecida e aceita, se bem que, no momento, parece haver maior correlação entre esse fator e o exoftalmo, do que deste com o T.S.H.

Alguns fatos concernentes ao LATS não devem ser esquecidos: 1.º) é um estimulador da função tireoidiana, isto é, aumenta a captação do Iodo 131, a libertação do Iodo 131, provoca modificações histológicas na tireóide compatíveis com maior atividade dessa glândula, e aumento do P.B.I.; além disso estimula a captação da timidina tritiada pelos núcleos das células tireoidianas; 2.º) não é um “fator tóxico” do plasma; estão bem estabelecidos os fatos que comprovam que os efeitos do LATS não decorrem de fatores tóxicos do plasma; 3.º) atua diretamente na tireóide: trabalhos evidenciaram, em animais hipofisectomizados, que o LATS provoca os mesmos efeitos que em animais normais, não tendo pois relação com o fator estimulador do T.S.H. (TRF, “Thyreotrophin releasing factor”), elaborado pelo hipotálamo; 4.º) é diferente do T.S.H., como já foi exposto; 5.º) constituiria um anticorpo? — Trabalhos recentes poderiam confirmar essa suposição. MUN-

RO admite essa hipótese, e o problema seria identificar o antígeno em relação ao qual o LATS seria o anticorpo. Trabalhos desse autor com CARNEIRO e DORRINGTON (19), fazem supor uma interação entre a fração microsomal de tiróide e o complexo LATS-IgG (imunoglobulina G).

Podemos considerar na presente discussão, duas modalidades de oftalmopatia: 1.º) o exoftalmo na doença de Basedow, decorrente principalmente talvez da hiperatividade do sistema nervoso simpático; 2.º) oftalmopatia com lesão infiltrativa intraorbitária. Esta segunda modalidade, bem mais grave, é felizmente também mais rara.

Na primeira eventualidade, o chamado “exoftalmo tiroídiano”, denominação que, pelo já exposto seria imprópria, em geral observa-se um alargamento da fenda palpebral, permitindo a visibilidade de um segmento maior de esclerótica, e um “olhar esgazeado”. Tais modificações nos dão a impressão de um exoftalmo, se bem que, na maioria dos casos, as medidas não demonstrem uma proptose digna de nota. Essas modificações são reproduzíveis pela administração do hormônio tiroídiano, ou de substâncias simpático-miméticas, e seriam decorrentes do maior estímulo simpático sobre o músculo de Müller, provocando espasmo e retração da pálpebra superior.

Na oftalmopatia infiltrativa, “exoftalmo maligno”, encontramos uma série de anormalidades:

a) edema: as pálpebras e os tecidos periorbitários apresentam-se edemaciados, podendo haver quemose, com protusão da conjuntiva edemaciada para diante da fenda palpebral.

b) protusão do globo, dificilmente podendo ser deslocado para trás, com um aumento do conteúdo orbitário que poderia depender de: 1.º) aumento de gordura e água; 2.º) edema dependente de um efeito secundário sobre a drenagem venosa; 3.º) aumento dos mucopolissacarídeos nos espaços intersticiais, hialuronidase-sensíveis. SMELZER pensa que o processo patológico da órbita decorra da quantidade de tecido fibroso presente na gordura orbitária, e do alto teor de água desse tecido fibro-gorduroso; a deposição de mucopolissacarídeos nesse tecido levaria ao edema, em virtude de suas propriedades hidrófilas, de modo que o maior volume decorreria principalmente do excesso de água retido.

c) paralisias ou paresias da musculatura extrínseca ocular; essas anormalidades músculo-motoras podem ser intensas e graves, mesma quando o exoftalmo é pequeno ou insignificante, mas em geral essas alterações decorrem paralelamente ao exoftalmo e podem ocasionar diplopia. Os músculos oculares apresentam-se muito aumentados, chegando a ter dez vezes seu diâmetro normal; há perda de estriação, focos de degeneração e acentuado aumento do teor de gorduras. Há infiltração de linfócitos entre as fibras musculares, bem como fibrose.

d) lesão do nervo óptico ou da retina: pode haver edema de papila nos casos graves, e se o nervo óptico for atingido, palidez de papila e diminuição da acuidade visual. Assim sendo, mesmo sem grande protusão do

globo ocular, poderá ocorrer a cegueira. O quadro clínico vai modificando-se com complicações secundárias: a irritação da conjuntiva edemaciada por qualquer fator externo, ocasiona infecção, podendo inclusive aparecer ulcerações da córnea.

Pelo que já dissemos até aqui, não é difícil fazer o diagnóstico diferencial, pela simples propedêutica oftalmológica, quando se trata de um caso típico. Senão vejamos: no “exoftalmo tiroídiano”, a protusão do globo é geralmente moderada, e às vezes não há propriamente um exoftalmo, mas a impressão falsa é dada pela retração evidente da pálpebra superior; o olhar tem um aspecto típico, inquieto, “olhar de angústia”. É um exoftalmo funcional, desaparecendo pela compressão do globo ocular e após a morte. Os processos inflamatórios do segmento anterior do globo, como a hipermia conjuntival, as úlceras de córnea, etc., são aqui bem mais raras.

No chamado “exoftalmo maligno” há outras características: é em geral grande, bem evidente; nem sempre há retração de pálpebra superior, às vezes há até edema e ptose palpebrais; a propulsão poderá chegar a ser tão intensa, que se acompanhará de hemorragias conjuntivais, e às vezes, com aparecimento de lagoftalmo, surgirem úlceras corneanas. É um tipo de exoftalmo que não desaparece com a compressão do globo ocular ou após a morte. A expressão do olhar não é vivaz, mas tranqüila. Quando o exoftalmo é grande, poderá aparecer um ectrópio de pálpebra inferior. As oftalmoplegias podem aparecer pelas alterações musculares já apontadas, com diminuição da motilidade ocular e como consequência a diplopia. Poderá diminuir a acuidade visual pela distensão do nervo óptico, principalmente quando o exoftalmo aumenta rapidamente, não dando tempo às fibras do nervo de adaptarem-se à nova situação.

A clínica mostra porém, que nem sempre é fácil fazer o diagnóstico diferencial das duas variedades, pois é comum o aparecimento de um quadro com características de um e de outro tipo de exoftalmo.

Em resumo, vejamos as características clínicas que diferenciam os dois tipos de exoftalmo:

	Exoftalmo tiroidiano	Exoftalmo maligno
1. Frequência	Principalmente em mu- lheres jovens	Principalmente em ho- mens maduros
2. Sinais hipertiroi- deos	Constantes e intensos	Inconstantes e atenua- dos ou ausentes
3. Metabolismo basal	Elevado	Normal ou baixo
4. Característica	Moderado, expressão in- quieta	Acentuado, expressão tranqüila
5. Curso	Paralelo ao do hiperti- roidismo	Independente do hiper- tiroidismo
6. Músculos oculares	Retração da pálpebra superior	Oftalmoplegias freqüen- tes (inclusive ptose)
7. Edema palpebral, hemorragias, úlce- ras	Negativos	Às vêzes positivos
8. Infiltração da glân- dula lacrimal	Negativa	Positiva
9. Orbitometria	Mais ou menos normal.	Aumentada
10. Doenças em que se apresentam	Hiperteroidismo.	Hipertiroidismo; Hipoti- roidismo; alguns tumo- res de hipófise; sintoma único.
11. Mecanismo	Excitação do simpático e suas conseqüências pela tiroxina.	Ação de um elemento hipotético sôbre o teci- do retroocular
12. Reprodução experi- mental	Excitação do simpático; não se produz por into- xicação tiroxínica	Injeção do complexo ti- reotrófico pré-hipofisá- rio (?) ou outro fator (LATS)
13. Ação da tiroidecto- mia	Geralmente atenua o exoftalmo	Muitas vêzes o acentua, ou sem efeito
14. Tratamento	Medicação antitiroidia- na; tiroidectomia	Medidas paliativas: es- trógenos em altas do- ses; Radioterapia hipo- fisária; tarsorrhafia; des- compressão orbitária

O prognóstico do exoftalmo tiroidiano é de uma maneira geral bom; o tratamento do hipertiroidismo ou a remoção da tiróide, poderão atenuá-lo ou fazer com que desapareça, mas mesmo que persista um pequeno exoftalmo ou retração da pálpebra superior, na maioria das vêzes não trará conseqüências graves para o globo.

Já para o exoftalmo maligno, infelizmente não podemos dizer o mesmo; é de mau prognóstico em grande número de casos. Mesmo com tratamento, não se consegue às vezes evitar o edema progressivo das pálpebras, quemose conjuntival, a queratite por lagoftalmo, a oftalmoplegia completa ou quase completa, alterações do campo visual, levando às vezes até à cegueira total. Podem aparecer edema papilar e hemorragias retinianas por aumento da pressão intraorbitária. A diminuição da visão pode também ser devila à compressão do nervo óptico ou isquemia de seus vasos, podendo-se chegar à atrofia óptica. Podem ainda aparecer glaucoma e panoftalmite.

A tarsorrafia e a descompressão orbitária (de NAFFZIGER), às vezes se impõem, para evitar a perda total do globo e enucleação.

Mesmo nos casos menos graves, em que a sintomatologia é mais branda, êste tipo de exoftalmo é de pior prognóstico que o tiroidiano.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BRAIN, W. C. — R. Soc. Med. 1952, 45, 237.
- 2 — MARINE, D. e ROSEN, S. H. — Am. J. Med. Sci. 1934, 188, 565.
MARINE, D. e CIPRA, A. — Proc. Soc. Exp. Biol. 1932, 33, 30, 649.
MARINE, D., SPENCE, A. W. e CIPRA, A. *ibid.* 29, 822.
- 3 — SMELZER, G. K. — Amer. J. Oph. 1937, 20, 1189.
- 4 — DOBYNS, B. M. — Surg. Gyn. e Obst. 1945, 80, 526.
- 5 — SMELZER, G. K. e OZANICS, M. S. — Amer. J. Oph. 1954, 38, 107.
- 6 — ATERMAN, K. — Acta Endocr. 1954, supl. 20.
- 7 — ADAMS, D. D. e PURVES, H. D. — 1957 Metab. 6, 26.
- 8 — QUERIDO, A. e LAMEYER, L. D. F. — 1955 Proc. R. Soc. Med. 49, 209.
- 9 — GILLILAND, I. C. e STRUDWICK, J. I. — 1956 Brit. Med. J. i., 378.
- 10 — DOBYNS, B. M. e WILSON, L. A. — 1954 J. O. Ender. 14, 1393.
- 11 — BARRAQUER, J. e CANADELL, J. M. — 1955, Rev. Esp. Oto-Neur.-Oft. 14, 274.
- 12 — GREENE, R. e FARRAN, H. E. A. — 1958 Brit. Med. J. ii, 1057.
- 13 — ADAMS, D. D. 1958 — Proc. Univ. Otago Med. Sch., 36, 10.
- 14 — MAJOR, P. W. e MUNRO, D. S. — 1962 Clin. Sc. 23, 463.
- 15 — McKENZIE, J. M. — 1965, J. Cl. End. 25, 424.
- 16 — ADAMS, D. D., PURVES, H. D. e SIRETT, N. E. — 1962, END. 70, 801.
- 17 — FAJANS, S. S. — 1958 J. Cl. End. e Met. 18, 271.
- 18 — WAYNE, E. J., KOUTRAS, D. A. e ALEXANDER, W. D. — 1964, Cl. Asp. of Fod. Met.
- 19 — MUNRO, D. S., CARNEIRO e DORRINGTON — J. Cl. End. 1966, 34, 133.