

"EXOFTALMIA TIROTOXICA y EXOFTALMIA TIROTROFICA"

César Adolfo Limousin

Padrino de Tesis: Doctor Edmundo O.Vanni

-1951-

-MINISTERIO DE EDUCACION-

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES:

RECTOR:

Profesor Dr.Luis Irigoyen.

VICERRECTOR:

Dr. Pedro Guillermo Paternosto.

SECRETARIO GENERAL INTERINO:

Don Victoriano F.Luaces.

SECRETARIO ADMINISTRATIVO:

Don Rafael G.Rosa.

CONTADOR GENERAL:

Horacio J.Blake

CONSEJO UNIVERSITARIO.

Prof.Dr.Pascual R.Cervini.

Prof.Dr.Rodolfo Rossi.

Prof.Dr.José F.Molfino.

Prof.Dr.Pedro Guillermo Paternosto.

Prof.Dr.Carlos María Harispe.

Prof.Dr.Horis del Prete.

Prof.Dr.Benito Peraz.

Prof.Dr.Eugenio Mordegli.

Prof.Silvio Mangariello.

Prof.Arturo Cambours Ocampo.

Ingeniero Carlos Pascali.

Dr.Obdulio F.Ferrari.

Ing.Ag.René R.E.Thiery.

Ing.Ag.José María Castiglioni.

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES

DECANO:

Prof.Dr.Pascual R.Cervini.

VICEDECANO:

Prof.Dr.Rodolfo Rossi.

SECRETARIO:

Prof.Dr.Flavio J.Briasco.

Oficial Mayor a Cargo de Prosecretaría:
Sr.Rafael Lafuente.

CONSEJO DIRECTIVO:

Prof.Dr.Diego M.Arguello.

Prof.Dr.Inocencio F.Canestri.

Prof.Dr.Roberto Gandolfo Herrero.

Prof.Dr.Hernán D.Gonzalez.

Prof.Dr.Rómulo R.Lambre.

Prof.Dr.Víctor A.E.Bach.

Prof.Dr.Victorio Nacif.

Prof.Dr.Enrique A.Votta.

Prof.Dr.Herminio L.M.Zatti

Prof.Dr.Julio R.A.Obiglio.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Rophille Francisco.

Dr. Greco Nicolás V.

Dr. Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES;

- Dr. Arguello Diego M.-Cl. Oftalmológica.
" Baldasarre Enrique.-F.F.y Terapéutica.
" Bianchi Andrés C.-Anatomía y F.Patológicas.
" Caeiro José A.-Patología Quirúrgica.
" Canestri Inocencio F.-Medicina Operatoria.
" Carratalá Rogelio F.-Toxicología.
" Carreño Carlos V.-Higiene y Medicina Social.
" Cermini Pascual R.-Cl. Pediatría y Puericultura.
" Corazzi Eduardo S.-Patología Médica Ia.
" Christmann Federico E.B.-Cl. Quirúrgica IIa.
" D'ovidio Francisco R.E.-Pat.y Cl.de la Tuberculosis
" Echave Dionisio.-Física Biológica.
" Errecar Pedro L.-Cl. Otorrinolaringológica.
" Floriani Carlos.-Parasitología.
" Gandolfo Herrera Roberto I.-Cl. Ginecológica.
" Gascón Alberto.-Fisiología y Psicología.
" Girardi Valentín C.-Ortopedia y Traumatología.
" Gonzalez Hernan D.-Cl. de Enf. Infesiosas y P. Tropical.
" Irigoyen Luis.-Embriología e H. Normal.
" Lambre Rómulo R.-Anatomía Ia.
" Loudet Osvaldo.-Cl. Psiquiátrica.
" Lyonnet Julio H.-Anatomía IIa.
" Maciel Crespo Fidel A.-Semiología y Cl. Propedeútica.
" Manso Soto Alberto E.-Microbiología.
" Martinez Diego J.J.-Patología Médica IIa.
" Mazzei Egidio S.-Cl. Médica IIa.
" Montenegro Antonio.-Cl. Genitourológica.
" Monteverde Victorio.-Cl. Obstétrica.
" Obiglio Julio R.A.-Medicina Legal.
" Othaz Ernesto L.-Cl. Dermatosifilográfica.
" Rivas Carlos I.-Cl. Quirúrgica.
" Rossi Rodolfo.-Cl. Médica Ia.
" Sepich Marcelino J.-Cl. Neurológica.
" Uslenghi José P.-Radiología y Fsioterapia.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES ADJUNTOS:

- Dr. Aguilar Giraldes Delio J.-Cl. Pediatría y Puericultura.
" Acevedo Benigno S.-Química Biológica.
" Andrieu Luciano M.-Cl. Médica Ia.
" Barani Luis Teodoro.-Cl. Dermatosifilográfica.
" Bach Víctor Eduardo A.-Cl. Quirúrgica Ia.
" Baglietto Luis A.-Medicina Operatobia.
" Baila Mario Raúl.-Cl. Médica IIa.
" Bellingi José.-Pat. y Cl. de la Tuberculosis.
" Bigatti Alberto.-Cl. Dermatosifilográfica.
" Briasco Flavio J.-Cl. Pediatría y Puericultura.
" Calzetta Raúl V.-Semiología y Cl. Propedeutica.
" Carri Enrique L.-Parasitología.
" Cartelli Natalio.-Cl. Genitourológica.
" Castedo César.-Neurológica.
" Castillo Odena Isidro.-Ortopedia y Traumatología.
" Ciafardo Roberto.-Cl. Psiquiátrica.
" Conti Alcides L.-Cl. Dermatosifilográfica.
" Correa Bustos Horacio.-Cl. Oftalmológica.
" Curcio Francisco.-Cl. Neurológica.
" Chescotta Nestor A.-Anatomía Ia.
" Crocchi Pedro a.-Radiología y Fisioterapia.
" Dal Lago Hector.-Ortopedia y Traumatología.
" De Lena Rogelio E.A.-Higiene y Medicina Social.
" Draganetti Arturo R./Higiene y Medicina Social.
" Dussaut Alejandro.-Medicina Operatoria.
" Dobric Beltrán Leonardo L.-Pat. y Cl. de la Tuberculosis.
" Fernandez Audicio Julio César.-Cl. Ginecológica.
" Fuertes Federico.-Cl. de Enf. Infecciosas y Pat. Tropical.
" Garibotto Román C.-Patología Médica IIa.
" Garcia Olivera Miguel Angel.-Medicina Legal.
" Giglio Irma C.de.-Cl. Oftalmológica.
" Giroto Rodolfo.-Cl. Genitourologica.
" Gotusso Guillermo.-Cl. Neurológica.
" Guixá Hector Lucio.-Cl. Obstétrica.
" Gorostarzu Carlos María C.-Anatomía IIa.
" Ingratta Ricardo N.-Cl. Obstétrica.
" Imbriano Aldo Enrique.-Fisiología Psicologica.
" Lascano Eduardó Florencio.-Anatomía y F. Patologicas.
" Logascio Juan.-Patología Médica Ia.
" Loza Julio César.-Higiene y Medicina Social.
" Lozano Federico.-Cl. Médica Ia.
" Mainetti José María.-Cl. Quirúrgica Ia.
" Martini Juan Livio.-Cl. Obstétrica.
" Manguel Mauricio.-Cl. Médica IIa.
" Marini Luis C.-Microbiología.
" Martinez Joaquin D.A.-Semiología y Cl. Prpedeutica.
" Matusevich José.-Cl. Otorrinolarigológica.
" Melilij Elías.-Pat. y Cl. de la Tuberculosis.
" Michelini Raúl T.-Cl. Quirúrgica IIa.
" Morano Brandi José.-Cl. Pediatría y Puericultura.

PROFESORES ADJUNTOS:

- Dr. Maseda Julio M.-Radiología y Fisioterapia.
- " Nacif Victorio.-Radiología y Fisioterapia.
- " Naveiro Rodolfo.-Pat. Quirúrgica.
- " Negrete Daniel Hugo.-Pat. Médica.
- " Pereira Roberto.-Cl. Oftalmológica.
- " Prieto Diaz Herberto.-Embriol. e H. Normal (a car. del cur).
- " Prini Abel.-Cl. Otorrinolaringológica.
- " Penín Raul.-Cl. Quirúrgica Ia.
- " Polizza Amleto.-Medicina Operatoria.
- " Ruera Juan.-Pat. Médica Ia.
- " Sánchez Hector J. Patología Quirúrgica.
- " Taylor Gorostiaga Diego J.J.-Cl. Obstétrica.
- " Torres Manuel M. del C.-Cl. Obstétrica.
- " Trica Saul E.-Cl. Quirúrgica IIa.
- " Tau Ramón.-Semiología y Cl. Propedeutica.
- " Tosi Bruno.-Cl. Oftalmológica.
- " Tropeano Antonio.-Microbiología.
- " Tolosa Emilio.-Cl. Otorrinolaringológica.
- " Vanni Edmundo O.F.U.-Semiología y Cl. Propedeutica.
- " Vazquez Pedro C.-Patología Médica IIa.
- " Votta Enrique A.-Patología Quirúrgica.
- " Zabłudóvich Salomón.-Cl. Médica IIa.
- " Zatti Herminio L.M.-Cl. Enf. Infecciosas y P. Tropical.
- " Rosselli Julio.-Cl. Pediatría y Puericultura.
- " Schaposnik Fidel.-Cl. Médica IIa.
- " Caino Hector Vicente N.-Cl. Médica Ia.
- " Cabarro. Arturo.-Cl. Médica Ia.

A mis Padres.

A mis Hermanos.

Se entiende por exoftalmía el desplazamiento del ojo hacia adelante, fuera de la posición anatómica normal que ocupa en la órbita.

La órbita es una cavidad ósea que tiene en el adulto una forma aproximada de pirámide cuadrangular cuyo eje anteroposterior se dirige hacia atrás y hacia adentro; la prolongación de estos ejes se encontraría a nivel de la protuberancia occipital externa. Sus dimensiones, con variaciones de razas, individuos y edades son: en profundidad 42 a 50 milímetros altura en la base 35 milímetros y ancho a éste mismo nivel 40 milímetros.

La forma de la órbita en el recién nacido es aproximadamente cónica, con base ovoidea y diámetro mayor dirigido hacia afuera y arriba. El menor grado de verticalidad del hueso frontal hace que sea menos profunda. La posible localización de procesos que a través de las delgadas paredes de la órbita influyan sobre la posición del ojo hacen que tengan gran importancia las relaciones que el globo ocular guarda a través de la órbita con las cavidades vecinas a ella.

Los senos paranasales tienen por su disposición anatómica gran importancia en la aparición del síntoma exoftalmía. Los senos frontales se encuentran divididos por un tabique que muy a menudo se halla desviado, su capacidad término medio es de 4 a 5 c.c. estando más desarrollados en el hombre que en la mujer, y más en el adulto que en el niño. La cavidad sinusal puede prolongarse, de adelante hacia atrás, más

allá de los dos tercios anteriores de la parte interna de la bóveda orbitaria, hacia arriba puede alcanzar o traspasar el nivel de las eminencias frontales, y lateralmente llegar hasta la apófisis orbitaria externa.

Los senos esfenoidales tienen una capacidad media de 5 a 6 c.c. pudiendo llegar hasta 9 c.c. La prolongación anterior ocupa la raíz de las alas menores y de las apófisis clinoides anteriores, poniendo en íntimo contacto el nervio óptico con la cavidad sinusal. La porción anterior de la pared externa del seno varía en su extensión desde unos pocos milímetros hasta 12 milímetros, y está en relación con el conducto óptico y con la parte interna de la porción más ancha de la hendidura esfenoidal.

El contenido del laberinto etmoidal es de 8 a 10 c.c. y el número de células etmoidales es término medio de 7 a 9.

El seno maxilar abarca aproximadamente la mitad anterior del suelo orbitario.

La hendidura esfenoidal pone en comunicación la cavidad orbitaria con la fosa cigomática y la fosa temporal, pero ésta comunicación es relativa pues el periostio pasa sobre ella a manera de puente estando en algunos puntos reforzado con fibras musculares lisas, vestigios del músculo orbitario.

El periostio se adhiere íntimamente a las paredes de la órbita menos en su vértice.

Del contenido orbitario tiene gran importancia el embudo muscular en la aparición de la exoftalmía. El

- eje hipotético de dicho embudo está constituido por el nervio óptico y tiene gran valor semiológico en la aparición de la protrusión, tan es así que se considera como un axioma que todo lo que se encuentre dentro de él originará una exoftalmía directa.

Otro elemento de sumo interés como causa de exoftalmía lo constituye la glándula lagrimal pues en ella frecuentemente radican procesos que pueden determinar una protrusión ocular.

De los elementos vasculonerviosos tienen cierto valor las venas por carecer de válvulas y estar en comunicación por detrás con el seno cavernoso, hacia adelante con la vena facial, hacia adentro con las venas de la nariz y senos paranasales, y por último hacia abajo con los plexos pterigoideos.

El globo ocular ocupa dentro de la cavidad orbitaria una situación que es ligeramente excéntrica, hacia arriba y afuera, estando por lo tanto más próximo a la pared externa y superior. Una línea vertical tangente al reborde superior e inferior de la órbita lo es también al polo anterior de la córnea y una línea transversal que uniera los bordes externo e interno de la órbita atravesaría el globo ocular al nivel del limbo corneano por su parte interna, y de la ora serrata por la externa.

El globo ocular se encuentra mantenido en su posición normal por una serie de factores que actúan de distinta manera, unos son activos; atraen, empujan, o retraen el globo ocular, y otros son pasivos; limitan estas acciones.

Los elementos activos pueden clasificarse de la siguiente manera:

1 Propulsores: empujan el ojo hacia adelante, se encuentran detrás del globo ocular: grasa, músculos, nervios vasos, y la cantidad de sangre contenida en estos tejidos y en el interior de los vasos.

2 Protractores: traccionan el ojo hacia adelante; lo constituyen los dos oblicuos.

3 Retractores: traccionan el ojo hacia atrás; están constituidos por los cuatro rectos.

4 Repulsores: empujan el ojo hacia atrás; son el orbicular de los párpados y los músculos lisos de Muller cuya contracción determina la tensión del septum orbital.

Como vemos los músculos rectos son antagonistas de los oblicuos, normalmente existe un equilibrio entre ellos. El tono de los músculos rectos es suficientemente poderoso como para resistir una tendencia a la protrusión; en algunas enfermedades como la miastenia o la neurosífilis en que existe una debilidad o parálisis de los músculos oculares la exoftalmia puede estar presente como una característica clínica

Como ya hemos dicho, además de los músculos extraoculares existen otros elementos que actúan manteniendo el ojo en su posición normal, dentro de estos debemos considerar especialmente el tejido fibroadiposo retrobulbar que normalmente se acomoda al espacio comprendido entre el cono de músculos extraoculares ejerciendo una suave presión sobre el polo posterior del ojo.

Los elementos pasivos son: el septum orbital, los alerones de los rectos y el nervio óptico, que se oponen a la propulsión o a la retracción.

Como es sabido el globo ocular es mantenido firmemente dentro de la cápsula de Tenon por medio de numerosas trabéculas finas y por varias expansiones que se adhieren a los tendones de los músculos oculares al pasar a través de su pared. Estas estructuras sirven para estabilizar la posición del ojo sin afectar sus movimientos.

Los elementos activos para cierta acción son elementos pasivos para la antagonista.

La posición del ojo en la órbita puede sufrir variaciones fisiológicas que dependen de diversos factores, entre ellos los siguientes:

I-. Grado de abertura de la hendidura palpebral. En personas normales una amplia retracción de los párpados puede acompañarse por un ligero grado de exoftalmia, debido sin duda a la disminución de la presión ejercida sobre la superficie anterior del globo ocular; también debemos recordar que la marcada contracción de los elevadores de los párpados es acompañada por la contracción simultánea de los oblicuos. Puede determinarse así una propulsión del ojo que para Terrien es de medio milímetro. Birch-Hirschfeld y Ludwig encuentran con una dilatación de 4,5 milímetros de la hendidura palpebral una propulsión de 0,8 milímetros y con 5 milímetros de aumento de la abertura, ésta llega a 0,9 de milímetro.

El grado de exoftalmia que puede producirse por este mecanismo depende del tono existente en el músculo orbicular y en los músculos retractores; el fenómeno será más notable en aquellos casos en que exista una debilidad muscular, como sucede, por ejemplo, en la tirotoxicosis.

Tilley en 1926 describe en un artículo un caso de tirotoxicosis en el cual la exoftalmia que con los ojos cerrados o abiertos normalmente era muy pequeña, aumentaba enormemente cuando se abría ampliamente la hendidura palpebral.

2°. Con la inclinación de la cabeza. Si se inclina la cabeza hacia adelante en un ángulo de 90° se produce una propulsión del globo ocular que para Terrien pasa de un milímetro y que aumenta ligeramente si esa posición se mantiene durante unos minutos. Por el contrario la inclinación de la cabeza hacia atrás provoca una retracción de más o menos el mismo valor, y que no se modifica aunque pasen varios minutos. Terrien atribuye esto a la modificación de la circulación venosa, de mayor influencia que la gravedad, ya que ésta es compensada con la contracción de los músculos del ojo.

3°. Con los obstáculos en la circulación venosa. Los obstáculos en la circulación venosa producen la propulsión de los globos oculares debido a las comunicaciones de las venas de la órbita con las venas de la cara y los senos venosos del cráneo. Determinando artificialmente ectasia en las yugulares, Birch-Hirschfeld encuentra una propulsión de 1,5 milímetros con

la cabeza erecta.

4^a. Con la influencia de la respiración. La expiración forzada o prolongada determina una propulsión de los globos oculares debido en realidad a la ectasia venosa en el territorio de las yugulares.

5^a. Con la excitación del simpático cervical. Excitando el simpático cervical se provoca además de midriasis aumento de la hendidura palpebral y propulsión del ojo. Múltiples han sido los trabajos realizados - por diversos investigadores, desde Claudio Bernard en 1858 hasta la fecha, en que empleando diversos animales de experimentación y por circunstancias especiales en hombres se ha logrado obtener propulsión del ojo por excitación directa del simpático cervical o mediante el empleo de simpaticomiméticos.

El globo ocular puede sufrir alteraciones en su posición normal si se producen modificaciones ya sea en los elementos que normalmente lo mantienen en posición, ya sea en la órbita, o ya sea en el contenido de la cavidad orbitaria. Así por ejemplo sabemos que los músculos rectos son retractores, al contrario de los oblicuos que son protractores; una parálisis de los primeros condicionaría la primacía en la acción de los protractores y como consecuencia la exoftalmía.

La capacidad de la cavidad orbitaria puede verse disminuida por procesos congénitos o adquiridos, dentro de éstos últimos tenemos, por ejemplo, los tumores y los mucocelos de los senos vecinos; ésta dis-

minución de la capacidad orbitaria condiciona lógicamente cambios en la posición del globo ocular.

Tenemos que considerar ahora las modificaciones de volumen que se producen en el contenido de la cavidad orbitaria y que son probablemente las causas más importantes en la producción de la exoftalmía.

El contenido de la cavidad orbitaria puede aumentar de volumen por varios factores, entre los que citaremos:

I-.Edema de los tejidos de la órbita, que a su vez pueden deberse:

- a) edemas de causas generales, secundarios a afecciones renales.
- b) edemas de tipo angioneurótico que muchas veces condicionan exoftalmías unilaterales.
- c) edemas de los tejidos orbitarios por estados tóxicos, como por ejemplo, sería para algunos autores la exoftalmía tirotóxica.

2-.El aumento de la cantidad de sangre de la órbita, que puede producir modificaciones del ojo por congestión del sistema venoso. También debemos referirnos aquí a las dilataciones arteriales y venosas que influyen en la posición del globo ocular.

3-.Aumento del contenido orbitario por neoformaciones; éstas a su vez pueden ser primitivas o secundarias, propagadas o metastáticas, tumorales o quísticas. Las neoformaciones determinan cambios en la posición del globo ocular al actuar de varias formas, así por su volumen y el del tejido reaccional aumentan el con-

tenido orbitario, por compresión sobre los músculos alteran el sistema muscular, y por los productos tóxicos causan neuritis condicionantes de paresías y parálisis.

Nos hemos referido en forma sumaria a algunas de las causas capaces de producir la protrusión del globo ocular, vamos a ver ahora en forma también suscita como se mide con exactitud la exoftalmía y los grados de ella.

La exoftalmometría consiste en medir la distancia que existe entre el punto más prominente de la córnea y un reparo óseo constituido por el borde externo de la órbita. Normalmente esta relación varía entre 12 y 15 milímetros, cuando esta medida aumenta es porque existe una protrusión del globo ocular que puede llegar en las exoftalmías medianas de 15 a 21 milímetros y en las más pronunciadas de 21 a 26 milímetros.

El aparato empleado para efectuar las mediciones es el exoftalmómetro de Hertel, que está basado en la proyección de la córnea sobre espejos. Consta de dos espejos, uno que está inclinado en 45° con respecto al plano temporal de cada órbita y el otro que se encuentra situado perpendicularmente a éste, en la parte superior, y que refleja una escala graduada entre uno y treinta milímetros. Este sistema de espejos se halla colocado en los dos extremos de una barra transversal graduada, de manera que se pueden observar por separado ambos ojos. A cada lado de los espejos se encuentra una superficie curvada que debe a-

poyarse sobre la apófisis orbitaria externa.

Para efectuar la lectura de la protrusión existente el observador se coloca enfrente al paciente y observa en los espejos inferiores la proyección de los ojos vistos de perfil, simultáneamente en el espejo superior en que se refleja la escala graduada se mide la protrusión del punto más prominente de la córnea. Una vez efectuada la exoftalmometría debe leerse en la barra transversal la distancia a que se encuentran los rebordes orbitarios con el objeto de que las nuevas medidas se realicen a la misma distancia o graduación.

Las exoftalmias aparentes que se producen por la contractura del párpado superior se despistan por la medida de la hendidura palpebral. Para esto se utiliza un instrumento tubular de 31 cms. de largo que tiene en un extremo un ocular por el que se observa una escala graduada de 1 a 20 milímetros. En el otro extremo existe un dispositivo que permite apoyar el aparato sobre el reborde orbitario superior e inferior; un mecanismo óptico situado a 17 cms. del ocular hace que los rayos sean paralelos.

Normalmente el párpado superior cubre el tercio superior de la cornea y el inferior es tangente al limbo. La hendidura palpebral en el hipertiroidismo oscila entre los 6 y 15 milímetros.

Las exoftalmias pueden ser unilaterales o bilaterales; múltiples son las causas que pueden producirla, ya sean locales o generales. Nosotros solo es-

Estudiaremos las relacionadas a la disfunción tiroidea hipofisaria, es decir la exoftalmía tirotóxica y la exoftalmía tirotrófica.

Se trata de dos cuadros diferentes, uno que aparece muy frecuentemente en los enfermos de Basedow y el otro, la exoftalmía tirotrófica, que es mucho más raro y que generalmente aparece después de haberse efectuado la tiroidectomía en un hipertiroideo. La sintomatología, la anatomía patológica, la evolución pronóstica, y el tratamiento son completamente distintos en ambos cuadros, motivo por el cual los estudiaremos por separado, pero dejando constancia de que para algunos autores estas diferencias no existen.

Los enfermos de Basedow pueden presentar distintos cuadros, así tenemos:

- 1.- La enfermedad de Basedow clásica, es decir tirotoxicosis, bocio y oftalmopatía.
- 2.- La enfermedad de Basedow, con tirotoxicosis pero sin oftalmopatía.
- 3.- La enfermedad de Basedow hiperoftalmopática con:
a) hipertiroidismo, b) eutiroidismo.

En el primero de éstos cuadros la exoftalmía corresponde a la llamada exoftalmía tirotóxica, mientras que el tercero es el representante de la exoftalmía tirotrófica.

Exoftalmía tirotóxica

En el año 1776 Parry, en 1835 Graves y en 1840 Basedow, en estudios realizados independientemente uno de otros describieron el bocio exoftálmico. La prime-

ra explicación publicada sobre el mecanismo por el cual se producía la exoftalmía se debe a Basedow; numerosos fueron los investigadores que se preocuparon por éste problema, debiendo destacarse el estudio realizado por Cooper para quien la protrusión dependía de dos factores; disminución del tono de los músculos que normalmente mantienen el ojo en posición, y congestión venosa retrobulbar.

En 1858 Claudio Bernard logró producir exoftalmía en conejos mediante la excitación del simpático cervical; en el mismo año Muller publicó un trabajo anatómico sobre la importancia de la acción del músculo liso.

Mac Cullum y Cornell en 1904 realizaron trabajos experimentales en perros llegando a la comprobación de que la excitación del simpático cervical producía la contracción de las fibras musculares lisas y que esto ocasionaba la exoftalmía, la que podía ser prevenida por la sección de la musculatura lisa.

Existe mucha diferencia entre la órbita del perro, oveja, etc. y la del mono y hombre como para que puedan ser aplicados a éste las deducciones obtenidas por los estudios realizados en los animales primero nombrados.

En 1907 Landstrom demostró la presencia de un músculo liso en la mitad anterior de la órbita, éste se vincula por delante a la parte posterior del septum orbital y se extiende hacia atrás hacia la región del ecuador del ojo donde se inserta en la expansiones entidas por los músculos rectos al unirse al globo

ocular. Landstrom sostuvo que la contracción de éste músculo era capaz de ejercer tracción sobre el globo ocular, y a este factor atribuyó él la exoftalmía.

Plummer y Wilder en 1935 en un artículo por ellos publicado, establecieron que además de la contracción de las fibras musculares lisas era necesario otro factor para que se produjera la exoftalmía, y que ese factor era la debilidad de los músculos estriados extraoculares.

En numerosas autopsias realizadas en personas muertas con tirotoxicosis no se han descubierto alteraciones de la órbita notables a simple vista, al contrario de lo que ocurre en la exoftalmías tirotróficas o en animales a los que se les ha inyectado extracto de lóbulo anterior de hipófisis. Esto tiene suma importancia pues permite descartar las teorías que invocan el aumento de presión retrobulbar para explicar el mecanismo de la exoftalmía en la tirotoxicosis.

En la tirotoxicosis típica no hay nada que clínica ni anatomopatológicamente indique que un aumento de la presión retrobulbar sea el motivo de la protrusión. Por consiguiente si esta no se produce por que aumente la presión retrobulbar debe depender de una tracción hacia adelante del globo ocular. Ya hemos hecho referencia a los dos factores que traccionando del globo ocular producirían exoftalmía en el hipertiroidismo, ellos son una excitabilidad anormal del simpático que condicionaría la contracción sostenida de los músculos lisos, y además una debilidad de la

musculatura extraocular.

Ya desde 1858 se ha sostenido que la hiperexcitabilidad simpática desempeña un papel importantísimo en el desarrollo de la protrusión en el hipertiroidismo. Esto se ha visto robustecido por el hecho de que la simpaticotonia es un acompañante constante del hipertiroidismo y por los estudios experimentales que lograron producir protrusión ocular y retracción palpebral en animales mediante la excitación del simpático.

Sin embargo Pochin en 1939 basandose en que la estimulación del simpático cervical producía retracción palpebral que se acompañaba de midriasis y que en la exoftalmía de los hipertiroideos no se observa dilatación pupilar, sostuvo que la retracción del párpado superior era debida a un espamo del músculo elevador del párpado; sin embargo esta opinion tiene en su contra la ptosis del párpado superior que sigue a la simpatectomía.

La musculatura lisa de la mitad anterior de la órbita, que describieran Muller y Landstrom está dispuesta en forma tal que pueda efectuar una tracción hacia adelante del globo ocular. El músculo de Landstrom tiene la forma de un cono muscular que rodea la parte frontal del ojo, extendiéndose desde el septum orbital por delante hacia el ecuador del globo ocular donde se anastomosa con las expansiones emitidas por los músculos rectos al insertarse en el ojo. Este músculo según Landstrom es de una fuerza

sorprendente, su poder lo obtiene de numerosos haces dispuestos concéntricamente.

El músculo de Muller es una delicada estructura de fibra lisa de dos a tres milímetros de espesor, adoptando en las partes laterales el aspecto de abanico, adelgazándose en el centro y cubriendo el fondo orbitario llegando en la parte posterior hasta el seno cavernoso.

Los músculos palpebrales de Muller, que no deben confundirse con el anterior están constituidos por pequeñas bandas de músculo liso situadas en la región de los párpados, y parecen comprender porciones especializadas del músculo de Landstrom. El músculo superior es el más importante y corresponde en posición a la división media de la inserción del elevador del párpado, extendiéndose desde la región del tendón del músculo recto superior al tarso, al que se encuentra unido. Este músculo normalmente tiene por función facilitar la elevación del párpado cuando el ojo rota hacia arriba.

La retracción del párpado en la enfermedad de Graves es atribuida a espasmos de este músculo que por sus inserciones ejerce una tracción entre el tarso y el punto de inserción del recto superior; por lo que al producirse el espasmo que condiciona la retracción del párpado hay también una tendencia a la protrusión.

El músculo palpebral inferior no está tan bien desarrollado como el anterior, se extiende desde el tendón del recto inferior hasta el tarso del párpado inferior; normalmente su función consiste en ayudar a la

depresión del párpado cuando el ojo es rotado hacia abajo. El espasmo de estas fibras musculares ejerce una tracción directa entre el tarso del párpado inferior y el polo inferior del globo ocular.

Estos músculos contrayéndose conjuntamente con el músculo de Landstrom son capaces de ejercer una firme tracción del ojo hacia adelante, que si se acompaña de debilidad de la musculatura estriada puede ocasionar distintos grados de exoftalmía.

La protrusión ocular es debida a la tracción continua ejercida por pequeñas fibras espásticas actuando en oposición a otras hipotónicas y debilitadas.

Como ya hemos dicho el otro factor condicionante de la protrusión ocular es la hipotonía de la musculatura estriada de la órbita. La tirotoxicosis es acompañada bastante frecuentemente de una miastenia generalizada, de la cual es una expresión local la debilidad de los músculos oculares; muchas veces sin embargo estos fenómenos son tan leves que no son notados por el paciente y difícilmente son reconocidos por el clínico.

En la mayoría de los casos la alteración de la musculatura estriada se manifiesta en los músculos oculares y en el cuádriceps, pero en casos excepcionalmente graves como el de Charcot en 1885 puede producirse una paraparesia; estos son verdaderos casos de miastenia tirotóxica.

La naturaleza esencialmente tirotóxica de la debilidad muscular en el bocio exoftálmico se demuestra

por la mejoría obtenida con la curación clínica o quirúrgica del hipertiroidismo.

La miastenia tirotóxica aunque presenta muchas similitudes no debe pues ser confundida con la miastenia gravis, en la primera es menor la reacción al descanso y al prostigmin. Los músculos de los ojos sufren en mayor grado que los demás músculos esqueléticos, la razón de por que ocurre así no está bien determinada existiendo diversas teorías, así hay quienes sostienen que es debido a que las fibras musculares de los músculos oculares tienen una estructura especial que es más delicada y menos resistente que la de los otros músculos. Otra teoría sostiene que los músculos oculares son más sensibles a los estímulos químicos que el resto de los músculos esqueléticos y que por eso sufrirían más en caso de toxemias. Finalmente para otros estaría vinculado a las lesiones sufridas por los nervios y a la rica inervación de los músculos de la órbita.

Como hemos visto la exoftalmía tirotóxica es debida a una hiperexcitabilidad simpática y a una debilidad de los músculos estriados, en estos enfermos se encuentra acompañado el hipertiroidismo por una simpaticotonia. Que esto es así lo prueban los numerosos estudios experimentales realizados por diversos autores, entre ellos Labbe, Besancon y Villaret, Levy y Kohler.

Animales de experimentación han sido tratados con extracto tiroideo sin lograr producir en ellos exoftalmía, en cambio ésta a aparecido cuando a los ani-

males hechos hipertiroideos experimentalmente se les ha suministrado una droga simpaticomimética. Con la adrenalina y efedrina por ejemplo, se obtienen estos efectos, aún cuando con la adrenalina priman sus efectos sobre la vasoconstricción, midriasis, etc. en cambio la efedrina a muy pequeñas dosis es capaz de producir exoftalmía. La protrusión ocular obtenida mediante la asociación tiroxina-adrenalina es un todo semejante a la de la tirotoxicosis, ya que como en ésta se presenta sin midriasis.

La protrusión ocular obtenida experimentalmente en animales mediante el suministro de tiroxina y simpaticomiméticos se reduce empleando yohimbina u otra droga simpaticolítica, como también lo comprobaron Labbe Villaret y Besancon, y en nuestro país Moises Sloer. Este último emplea la yohimbina ya sea por vía bucal o inyectable en los casos de exoftalmías residuales en enfermos que han curado de su hipertiroidismo; la dosis por él empleada por vía bucal es de 0,06 grs. de yohimbina por día, y cuando la utiliza como inyectable la dosis es de 0,02 grs. diarios. Con éste tratamiento, que debe ser continuado durante cuatro o cinco meses, y ser repetido periódicamente, obtiene resultados positivos.

En 1931 Sainton y Shesse describieron un caso en el cual se produjo exoftalmía en un enfermo mixedematoso que fué tratado con tiroxina y adrenalina; Labbe también comprobó exoftalmía en pacientes hipertiroideos que recibían efedrina o adrenalina.

Ya desde 1886 en que Silcock realizó una de las primeras investigaciones se vienen efectuando estudios sobre las lesiones anatomopatológicas que experimentan los tejidos de la órbita en los casos de exoftalmía tirotóxica. Entre los trabajos publicados merecen mencionarse el de Askanazy en 1898, que no solo encontró alteraciones en la musculatura ocular sino también en otros músculos esqueléticos; el de Dudgeon y Urquhart en 1926 que interpretaron los cambios encontrados en los músculos oculares como debidos a una miositis intersticial crónica.

La inspección revela que los músculos oculares están delgados y a veces pálidos mostrando en ocasiones zonas decoloradas de un tono amarillento. Las fibras musculares muestran pérdida de la estriación, fibrilación y granulación del sarcoplasma seguida de su absorción; al principio hay una proliferación de las células sarcolémicas. Los cambios experimentados en los nervios son de la misma intensidad que los encontrados en los músculos, las alteraciones son más marcadas en los filetes nerviosos terminales.

El neuroplasma se vuelve granular y luego se reabsorbe, hay proliferación de las células neurilémicas que a menudo sobrepasa a la proliferación sarcolémica.

Muchas de las células dispersas que se presentan a la observación microscópica parecen haber sido derivadas de las fibras nerviosas y musculares en proceso de desintegración, algunas de ellas se encuentran sufriendo una transformación en fibroblastos.

También se pueden encontrar pequeños acúlos de linfocitos, las células adiposas tienden a aumentar en número y muchas fibras musculares muestran diversos grados de degeneración adiposa, que en algunos casos que han sido muy tóxicos, puede ser muy marcada llegando a alcanzar las proporciones de una verdadera lipomatosis.

Las otras estructuras de la órbita no experimentan alteraciones, el nervio óptico permanece sano y no hay cambios en la glandula lagrimal. No existe edema de los tejidos, ni infiltración difusa de células redondas, ni marcada fibrosis.

La exoftalmía tirotóxica es típica del adulto joven, la cúspide de su aparición no está relacionada ni con la pubertad ni con la menopausia; es tres o cuatro veces más común en las mujeres.

En éste tipo de exoftalmía se encuentra muy aumentado el metabolismo basal y los signos de hiperactividad tiroidea dominan el cuadro clínico; el bocio es grande. La exoftalmía es moderada, sin los caracteres de violencia que adquiere en la variedad tirotóxica.

La sintomatología de ésta afección es muy conocida, muchísimos han sido los signos oculares descritos, ya se encuentren vinculados a la reducción del tono de los músculos voluntarios del ojo, o ya sean debidos al espasmo de la musculatura lisa, o a trastornos neuromusculares locales, o bien sean debidos a la exoftalmía misma.

La mayoría de los signos oculares descritos coexisten con una exoftalmía evidente; es de mucho interés

encontrar un signo precóz que nos permita despistar la exoftalmía incipiente, uno de éstos signos precoces -es la exposición de la esclerótica entre el iris y el párpado inferior.

En más o menos el 90% de las personas normales cuando la cabeza es mantenida erecta y los ojos dirigidos horizontalmente hacia adelante, el párpado inferior se encuentra a la altura del margen inferior del iris no siendo visible nada de la esclerótica. En la tirotoxicosis ésta relación entre el párpado inferior y el borde del iris se afecta precozmente haciéndose visible una porción de la esclerótica debido al efecto combinado de la protrusión ocular y de la retracción del párpado inferior. Sin embargo la retracción del párpado inferior ve contrarrestados sus efectos por la también precoz retracción del párpado superior que eleva el nivel de la hendidura palpebral.

Lo importante de éste signo reside en el hecho de que es clínicamente demostrable antes de que la exoftalmía sea mensurable y que se encuentra presente en alrededor del 75% de los casos en individuos jóvenes pudiendo servir para efectura el diagnóstico diferencial entre un estado de ansiedad y una tirotoxicosis leve cuando por algún motivo especial no pueda ser hecho el metabolismo basal.

La línea blanca de la esclerótica que en un principio era visible puede desaparecer al hacerse más marcada la retracción del párpado superior que como ya vimos condiciona la elevación de la hendidura -

palpebral, pero al progresar la protrusión ocular la línea blanca de la esclerótica reaparece.

Hemos dicho anteriormente que un grupo de los signos oculares descritos en la tirototoxicosis eran debidos a la debilidad de la musculatura extraocular ésta puede llegar a ser tan intensa que da lugar a verdaderas parálisis musculares que hace que en algunos casos la oftalmoplejía de la miastenia tirotóxica pueda confundirse con la oftalmoplejía de la miastenia gravis.

Por regla general la oftalmoplejía tirotóxica se manifiesta al comienzo por una ptosis o una diplopía El proceso puede limitarse solo a un músculo en cuyo caso será el elevador del párpado superior, o como lo hicieron notar tanto Moebius como Ballet los rectos internos y externos. En el caso de múltiples lesiones, la ptosis bilateral con pérdida de la rotación lateral o vertical es comun, en estos casos estan afectados en mayor o menor grado casi todos los músculos extraoculares. Finalmente en algunos casos muy tóxicos, puede llegarse a una oftalmoplejía total, es entonces cuando la tiroidectomía debe ser realizada sin pérdida de tiempo.

No debe ser confundida la oftalmoplejía tirotóxica con la pérdida de los movimientos oculares que se presentan en los enfermos de exoftalmía tirotrófica, ya que en éste ultimo caso si bien puede existir inmovilidad total no se encuentra reaccion miastenica ni existe una respuesta muscular al prostigmin y como veremos más adelante en detalle la restricción

del movimiento ocular es en parte mecánica.

En los casos de exoftalmía tirotóxica la protrusión ocular es asintomática, en general están ausentes los fenómenos subjetivos, excepto los debidos a las complicaciones por la exposición. En éstos casos al contrario que en la exoftalmía tirotrófica, es evidente el espasmo palpebral, lo que produce la impresión de que la protrusión ocular fuera mayor de lo que en realidad es.

En estos casos no existe aumento de la presión retrobulbar y el globo ocular puede ser empujado dentro de la órbita por una presión suave y sostenida, volviendo el ojo a su posición primitiva cuando la presión cesa. Tampoco se encuentra edema de los párpados ni quemosis, lo mismo que un aspecto congestivo, excepción hecha de los casos en que procesos sépticos compliquen ésta afección.

La ulceración de la córnea en la tirotoxicosis no es común, y cada vez lo es menos debido a la mayor precisión del diagnóstico y a la precocidad del tratamiento. Cuando ella existe es superficial pudiendo persistir durante largo tiempo con remisiones y reagudizaciones mientras no se haga el tratamiento correcto de la tirotoxicosis. En algunos casos es posible una cicatrización espontánea aun sin haberse efectuado la tiroidectomía.

En la mayoría de los casos que se ulceran ésta complicación se desarrolla lentamente, pero en algunos casos extremadamente tóxicos puede aparecer rápidamente y proseguir hasta la perforación.

En cuanto al tratamiento de fondo de ésta complicación ya hemos dicho que es el de la tirotoxicosis localmente se emplean los medios usados en las ulceraciones comunes, pudiendo llegarse a la sutura de los párpados si las circunstancias así lo aconsejaran.

El tratamiento de la exoftalmía tirotóxica puede considerarse desde dos puntos de vista, a saber: el tratamiento general, o de fondo, realizado para curar la tirotoxicosis, y el tratamiento local que se lleva a cabo con el fin de mejorar la exoftalmía. Ambos tratamientos no son independientes sino que se complementan entre sí, pudiendo en muchos casos bastar el tratamiento general de la tirotoxicosis para mejorar la exoftalmía.

La tiroidectomía en la mayoría de los casos inicia una mejoría de la exoftalmía que puede continuar lentamente tardando a veces hasta dos y tres años; en el menor número de casos la exoftalmía no mejora y se mantiene siempre en el mismo valor, no habiendo nunca un empeoramiento de la protrusión ocular debido a la tiroidectomía realizada correctamente. Cuando después de la operación, en una exoftalmía tirotóxica, continúa progresando la protrusión ocular se debe a que la tiroidectomía realizada ha sido insuficiente.

No entraremos en el tratamiento de la tirotoxicosis por que escapa a los límites de nuestro trabajo en cambio diremos algunas palabras sobre el tratamiento de la exoftalmía.

La regresión de la exoftalmía es a menudo incompleta y difícil de obtener porque los músculos -

voluntarios han sufrido la degeneración de sus fibras habiendo experimentado también un tironeamiento que produce su alargamiento consecutivo; además los tejidos que se encuentran entre el ecuador del ojo y los párpados han sufrido modificaciones que hacen que se retraigan. También influye en esto las alteraciones neuromusculares que impiden el rápido retorno del tono muscular y la capacidad del músculo para contraerse normalmente; y finalmente la disminución del metabolismo basal hace que el espacio retrobulbar se llene de un tejido adiposo más sólido.

Después de efectuada la tiroidectomía debe actuar-se precozmente tratando de ayudar a retraerse a los músculos estriados durante el período inicial de restauración del tono, esto se puede lograr ejerciendo una presión sostenida sobre los globos oculares durante el mayor lapso posible y tanto de noche como de día. Después de unas pocas semanas puede omitirse esta medida.

Con el fin de disminuir la exoftalmía pueden emplearse métodos cruentos, como por ejemplo la tarsorrafia u operaciones plásticas del tipo ideado por Goldstein en 1934. También se ha realizado la simpatectomía cervical con resultados no muy alentadores, antes de efectuar esta operación es conveniente efectuar la anestesia del ganglio cervical inferior para tener una idea de los resultados que se pueden lograr con el procedimiento quirúrgico.

Numerosos han sido los fármacos empleados en el tratamiento de la exoftalmía, solo diremos que C. F.

Critchley y A.J.Cameron en su trabajo "Exophthalmic ophthalmoplegia treated with Prostigmin" manifiestan haber obtenido buenos resultados en una enferma mediante el empleo de una dosis diaria de 0,125 grs. de prostigmin.

Moises Sloer en su trabajo "Yohimbinoterapia en las exoftalmías residuales del bocio exoftálmico" manifiesta haber empleado con éxito la yohimbina, utiliza una solución fresca de clorhidrato de yohimbina al 1% aplicando de ésta solución 2 c.c. o sea 0,02 del fármaco cuando emplea la vía inyectable; por vía bucal utiliza sellos de 0,02 grs. de clorhidrato de yohimbina, de los que administra tres por día o sea 0,06 grs. del fármaco. Con ambas vías obtiene resultados satisfactorios, aunque la mejoría es solo temporaria durante término medio cinco meses. El tratamiento debe ser prolongado y reiterado periódicamente, Besancon llega hasta seis y diez meses y habla de curas definitivas.

En los casos de parálisis oculares que son definitivas se emplean los medios quirúrgicos modernos consistentes en adelantamiento y resección de los tendones afectados.

-Exoftalmía tirotrófica-

Como ya hemos dicho de acuerdo con las relaciones existentes entre hipertiroidismo y los trastornos oculares el síndrome hipertiroideo puede dividirse en:

- 1- síndrome hipertiroideo sin exoftalmía
- 2- hipertiroidismo con exoftalmía

3- hipertiroidismo con cuadro general muy atenuado y que responde bien a la terapeutica y trastornos oculares graves, sobre todo despues de la curación del hipertiroidismo que es cuando la exoftalmía empeora.

Esta última forma recibe diversas denominaciones: exoftalmía oftalmopléjica, por la presencia de alteraciones de la motilidad externa; o exoftalmía progresiva, por la tendencia evolutiva despues de la curación del cuadro general; o exoftalmía maligna, por la gravedad que en ocasiones reviste su evolución; o exoftalmía tirotrófica, ya que sería debida a la acción de la hormona tirotrófica anterohipofisaria,

La exoftalmía tirotrófica no es frecuente, segun Mulvany incluyendo las formas ligeras, mas frecuentes, se ven dos o tres casos por año en los hospitales generales u oftalmológicos de Inglaterra. Es tres o cuatro veces más comun en el hombre que en la mujer, y mas frecuente cerca de la menopausia; el termino medio de aparición de la enfermedad en el hombre es de 54 años y en la mujer es de 47.

Generalmente la exoftalmía tirotrófica se acompaña de un metabolismo basal ligeramente aumentado, pero en algunos casos este aumento puede ser bastante pronunciado; termino medio diremos que oscila entre mas 30 y mas 40 por ciento. Cuando el hipertiroidismo es muy leve pueden existir dificultades para hacer el diagnostico, así en ciertos casos con marcada protrusion se ha diagnosticada neoplasias orbitarias, trombosis de los senos cavernosos, etc. Cuando la protrusión ocular es leve la enfermedad presenta una tendencia

a la detención espontánea y a veces a su remisión.

Corresponde a Brain y Turnbull en 1938 el mérito de haber establecido con claridad la separación de este síndrome de los cuadros comunes de hipertiroidismo con exoftalmía. Anterior y sobre todo posteriormente muchos autores se han ocupado del cuadro: Moore en 1920; Thompson en 1924; Atkinson y colaboradores en 1928 Piqueras y Torres en 1929; Zimmerman en 1929; Naffziger en 1931; Anderson en 1932; Naffziger en 1933; Merrill y Caks en el mismo año; Bothman en 1934; Goldenburg en 1934; Swift en 1935; Stallard en 1936; Sewall en 1936; Smelser en 1937; Howell en 1937; en el mismo año Stallard Brain, Frazer; Naffziger en 1938; Engel en 1939; Kistner en 1939; Mc Gregor en 1940; Morgan y Williams en 1940; Jensen en 1940; Ryneanson y Sacasa en 1941; Hertz, Means y William en 1941; Means en 1941; etc.

Antes de entrar de lleno en el estudio de la exoftalmía tirotrófica diremos algunas palabras sobre la interrelación hipófisis-tiroides ya que para muchos investigadores es fundamental el papel que desempeña la hipófisis en la patogenia de ésta afección.

La influencia de la hipófisis sobre la tiroides y otras glándulas endócrinas se efectúa por medio de la elaboración de hormonas denominadas trópicas; se considera que la hipófisis elabora hormonas trópicas para casi todas las glándulas endócrinas y, además - también una hormona (la hormona del crecimiento de Evans y Long) que, como la hormona tiroidea, actúa en todas las células del organismo.

El conocimiento de las interrelaciones hipófisis

tiroides, probablemente comenzó a raíz de las observaciones de Niepce en 1851, de que las personas o animales con bocio endémico o con cretinismo tienen hipertrofia de la hipófisis anterior. En 1881 Rogowitsch mostró que la tiroidectomía total en los conejos causaba cambios en la hipófisis. Loeb y Kaplan en 1924 también sostuvieron que en los mamíferos la tiroidectomía provocaba la hipertrofia del lóbulo anterior de la hipófisis, y que esta hipertrofia podía prevenirse con la administración de tiroides.

Han sido muchos e importantes los datos obtenidos sobre la interrelación hipófisis-tiroides logrados mediante la extirpación de la hipófisis anterior.

Ya en 1912 Cushing notó después de la hipofisectomía total en perros una hiperplasia transitoria de la tiroides seguida por involución.

En 1914, Simmonds comunicó la observación de una persona que había sufrido la destrucción espontánea de la hipófisis, ya que en la necropsia se encontró que esta glándula había sido reemplazada por tejido necrótico y cicatrizal. Los síntomas esenciales que presentó este caso fueron: desgaste progresivo, debilidad, verdadera caquexia, metabolismo subnormal, hipoglucemia y el cese de la actividad sexual; la anatomía patológica mostró hipoplasia de todas las glándulas endocrinas. En esta enfermedad la tiroides se halla en hipofunción y no por lesión alguna en su seno sino por falta del estímulo de la sustancia hipofisaria anterior.

En 1916, P.E. Smith y en 1917 B.M. Allen demostra-

ron que la hipofisectomía en los renacuajos previene la metamorfosis. Allen demostró que la tiroidectomía producía lo mismo y Smith demostró que después de la hipofisectomía se producía atrofia de la tiroides. Este autor llegó a la conclusión de que la acción estimulante de la administración de tiroides sobre la metamorfosis de los renacuajos, indicaba que la falla de la metamorfosis después de la hipofisectomía se debe en realidad a la insuficiencia tiroidea consecutiva.

Foster y Smith en 1926, encontraron que después de la hipofisectomía total en ratas el metabolismo basal caía a menos 35 %, y que nuevamente podía ser elevado hasta niveles normales por el autotrasplante diario de hipófisis anterior o por la administración de tiroides; en cambio no se modificaba con extractos de hipófisis posterior.

En 1927 Smith encontró que las ratas hipofisectomizadas presentaban inhibición del crecimiento en los animales jóvenes, y que en los animales adultos la sintomatología presentada era pérdida de peso, atrofia de la tiroides, de la corteza suprarrenal y de las gónadas, debilidad y caquexia; y que estos trastornos eran mejorados por homotrasplantes diarios de hipófisis.

En 1930, Smith comprobó que la hipofisectomía en las ratas lo mismo que en los perros, les acortaba enormemente la vida aun en las condiciones más favorables. Podemos decir, pues, que el organismo privado de la hipófisis anterior se retarda en cada una de sus

fases vitales pero que puede ser restituido a lo normal por la administración de extractos del lóbulo anterior o por trasplante de sustancias del lóbulo anterior.

P.E. e I.P. Smith fueron los primeros que demostraron que la hipófisis produce un principio que estimula o mantiene a la tiroides, logrando mediante la administración parenteral de lóbulo anterior fresco de hipófisis de bovino la reparación y la activación de la tiroides atrófica en los renacuajos hipofisectomizados.

En 1926, Uhlenhuth y Schwartzbach demostraron que la inyección de extractos ácidos de hipófisis anterior puede estimular la tiroides de las salamandras y causar variaciones morfológicas, índice de secreción activa.

En 1929 Loeb y Basset inyectaron a chanchitos de la india extracto de hipófisis anterior logrando producir en todos ellos hiperplasia de la tiroides. Encontraron también que el grado de hiperplasia estaba relacionado con la pérdida de peso, por lo cual dedujeron que el extracto hipofisario administrado causaba un aumento en la liberación de la hormona tiroidea. Estos mismos autores en 1930 comunicaron que el aspecto de la tiroides del chanchito de la india estimulada por extractos de la hipófisis anterior, se asemejaba mucho al del bocio de la enfermedad de Graves en el hombre. También hallaron que los efectos en la tiroides y en las glándulas sexuales no eran paralelos y llegaron a la conclusión de que los principios

tiroides y sexuales eran diferentes.

En 1929 Aron comunicó los resultados por él obtenidos mediante la inyección de extracto fresco de hipófisis anterior de bovino a cobayos, comprobó aumento de tamaño y de peso de la glándula tiroides así como también microscópicamente signos de extrema actividad tiroidea.

Verzár y Wahl en 1931 hallaron que la hipófisis anterior aumenta el metabolismo de base en chanchitos de la india, y que si se extirpaba la tiroides la administración de hipófisis anterior no tenía acción calorigénica.

La hormona tirotrópica también ejerce su acción característica "in vitro". Ya en 1933 Eitel Krebs y Loesser demostraron que trozos de tejidos tiroideos sufrían hiperplasia cuando se incubaban en suero durante 24 horas y en presencia de hormona tirotrópica.

La administración de hormona tirotrópica produce marcadas modificaciones histológicas en la tiroides, hipertrofia e hiperplasia, aumento de la captación como asimismo aumento de la descarga de yodo de la glándula; esto último se ha podido probar por medio de isótopos radioactivos.

En el organismo, en su totalidad, la hormona tirotrópica produce aumento del metabolismo y todo lo que acompaña a una mayor liberación de hormona tiroidea.

La tiroides es el órgano efector principal de la hormona tirotrópica hipófisaria; parece ser que también existen otros órganos efectores directamente afectados por la hormona tirotrópica, aunque poco es lo que

de ellos se conoce. Se cree que la hormona tirotrópica puede actuar directamente sobre los tejidos de la cavidad orbitaria.

La acción de la hormona tirotrópica sobre las células tiroideas ha sido estudiada por Rawson, Stern y Aub en 1941 por medio de técnicas de cultivos de tejidos.

Empleando explantes de tiroides de conejo pudo comprobarse que la hormona tirotrópica era inactivada por las células tiroideas, es decir que estas inactivaban a su estimulante.

También se estudió el efecto de explantes de otros tejidos sobre la hormona tirotrópica; los ganglios linfáticos y el tejido tímico producían una inactivación parcial; las suprarrenales, el riñón, el ovario, el páncreas, las paratiroides, el testículo, el bazo y la mucosa del estómago no la inactivaban.

En 1947 Rawson demostró que la hormona tirotrópica inactivada por acción de la tiroides podía reactivarse parcialmente por medio de ciertos agentes reductores. Parece ser que cuando la tiroides es estimulada por la hormona tirotrópica esta se inactiva pero no se destruye.

Hertz y Castler, en 1936, encontraron que la orina de ciertos pacientes con mixedema tenía actividad tirotrópica, no pudiendo obtener el mismo resultado con la orina de personas normales o tirotóxicas.

Las observaciones de Rawson, Graham y Riddell en 1943, parecen demostrar que la imposibilidad de encontrar sustancias tirotrópicas en la orina de individuos

tirotóxicos se debe a la inactivación que sufre la hormona tirotrópica por el tejido tiroideo, ya que como lo demostraron los citados autores los explantes de tiroides tomados de pacientes con enfermedad de Graves inactivan mayor cantidad de hormona tirotrópica que la que inactiva el tejido tiroideo de individuos normales.

De Robertis en 1947 realizó estudios sobre la tasa de hormona tirotrópica en la sangre, llegando a la conclusión de que los valores obtenidos en individuos normales son superiores a los que se encuentran en la enfermedad de Graves no tratada, en cambio en los mixedematosos obtuvo los valores más altos.

Se cree que la hormona tirotrópica se origina en las células eosinófilas del lóbulo anterior, por el hecho de que estas células aumentan en cantidad después de la tiroidectomía, que coincide con un aumento de la tasa de la tiroestimulina en la sangre y en la orina. Por el contrario en el hipertiroidismo espontáneo la mayoría de los histólogos han encontrado una atrofia de la hipófisis con disminución del número de células eosinófilas y alteración de las basófilas.

Resumiendo lo ya visto podemos decir que la hormona tirotrópica produce los siguientes cambios en la glándula tiroidea: aumento de la corriente sanguínea, disminución del iodo y del contenido coloidal, cambios epiteliales de cuboideo bajo a alto o aun columnar, plegaduras del epitelio, aparición de figuras de mitosis, y si el estímulo es suficientemente intenso y prolongado, formación de folículos nuevos.

Siempre que exista un aporte adecuado de iodo la intensidad de la secreción hormonal tiroidea se halla determinada por la hormona tirotrópica, como lo demostraron Friedgood y Cannan en 1940. Ahora bien, la regulación de la liberación de la hormona tirotrópica se halla gobernada por el nivel de la hormona tiroidea en la sangre, de manera tal que el aumento de la concentración de hormona tiroidea deprime la actividad tirotrópica de la hipófisis anterior, y la caída de la concentración de la hormona tiroidea la estimula. Es decir que existiría un mecanismo de autorregulación en el que la hipófisis estimula a la tiroides y la tiroides inhibe a la hipófisis; a éste mecanismo Salter le dió el nombre de eje Hipófisis-tiroides.

Este eje hipófisis-tiroides no es independiente sino que se vincula estrechamente con el hipotálamo por el cual, como lo ha demostrado Uotila en 1940, llegan los estímulos a la hipófisis.

Cahane y Cahane en 1938 realizaron estudios sobre las vías nerviosas relacionadas con la estimulación tirotrópica llegando a la conclusión de que en el diencéfalo hay un centro que inhibe la tiroides a través de la hipófisis anterior y otro que la estimula a través de la misma vía, haciéndose la acción del medio externo por vía cortico-diencefalo-hipofisaria-tiroidea. Ya volveremos sobre esto al hablar de la patogenia de la exoftalmía.

Por ser de importancia vamos a decir algunas palabras de la relación entre la tiroides y las gónadas. Aron y Benoit, en 1932, sostuvieron que la castra-

ción aumenta la producción hipofisaria, no solamente de sus hormonas gonadotropas, sino también de la tirotrópica, con el consiguiente aumento de la actividad de la tiroides. Estos autores también creen que la hormona sexual ovárica es capaz de inhibir la acción estimulante de la hormona tirotrópica hipofisaria sobre la función tiroidea. Ellos administraron simultáneamente hormona tirotrópica y estrógenos a cobayos y también cada hormona por separado. La hormona tirotrópica sola produjo el efecto esperado, los estrógenos solos no tuvieron efecto sobre la tiroides, pero cuando ambos se administraron conjuntamente el efecto de la hormona tirotrópica fue menor.

Concuerdan con estos resultados los de Kunde, D'A. -
mour, Carlson y Gustavson en 1936. En 1937 Jessler -
comprobó que después de la inyección de grandes dosis de estrógenos hay una disminución en la producción no solamente de hormona gonadotropa de la hipófisis sino también de hormona tirotrópica, lo cual a su vez produce una disminución de la estimulación de la glándula tiroides y de la tasa metabólica del sujeto.

En relación con la gonada masculina Nathanson, Brues y Rawson, en 1940 han encontrado que el propionato de testosterona es capaz de estimular tanto a la tiroides como a las glándulas paratiroides de la rata hembra inmadura intacta. No es claro si la testosterona estimula la tiroides y las paratiroides directamente o lo hace por vía de la hipófisis anterior; los autores consideran que éste último mecanismo es más probable.

Durante mucho tiempo se creyó que la exoftalmía

que normalmente acompaña algunos casos de hipertiroi-
dismo tenía la misma patogenia que la exoftalmía que
se encuentra en los casos de exoftalmía maligna; se
confundían ambos procesos creyendo que se trataba de
uno solo y de allí las controversias entre los auto-
res y las distintas teorías por ellos sostenidas.

En 1910 Gley comprobó el desarrollo de exoftalmía
en un conejo despues de la tiroidectomía. En años pos-
teriores empezaron a describirse casos de exoftalmía
bilateral progresiva acompañada de cambios patológi-
cos en los músculos oculares voluntarios, en solo la
mitad de estos casos se encontraban signos de tiro-
toxicosis acompañando a la exoftalmía. El primero de
estos casos que fué correctamente estudiado corres-
ponde a Foster Moore en 1920 quien tuvo en tratamien-
to una paciente que presentaba una alarmante protru-
sión ocular; como no se podía efectuar la sutura de
los párpados Foster Moore expuso la órbita a travez
del fornix inferior, sacó una cantidad de grasa ede-
matosa y despues suturó los párpados. A este autor
le llamó la atención el tamaño enormemente grande
y el aspecto que presentaban los músculos oculares,
lo mismo que las alteraciones histológicas que en-
contró en ellos.

Una característica comun a muchos de estos casos
era que la exoftalmía había aumentado notablemente
despues que los enfermos habian sido sometidos a u-
na tiroidectomía para curarlos de su hipertiroidismo,
lo que se había logrado con todo éxito.

En 1931 Schockaert consiguió provocar exoftalmía

en patos jóvenes en un plazo de 7 a 10 días, inyectándoles diariamente extracto anterohipofisario; Loeb y Friedman obtuvieron el mismo efecto en cobayos jóvenes.

Friedgood en 1934 utilizando un lote de cobayos provocó la proyección de los globos oculares en un cierto número de ellos mediante la reiterada administración parenteral de extractos anterohipofisarios. La exoftalmía así determinada se acompañaba de hipertrofia e hiperplasia del tiroides con aumento solo temporario del metabolismo basal. La circunstancia de que el mayor grado de protrusión ocular era alcanzado cuando se producía en los animales una caída del metabolismo basal por debajo de lo normal, creó en Friedgood la convicción de que la hormona tiroidea no estaba vinculada al mecanismo provocador de la exoftalmía, y que en cambio ésta es debida a la hormona tirotrópica de la hipófisis anterior, independientemente de su acción sobre la tiroides.

En 1932 Marine, Baumann, Spence y Cipra observaron que la exoftalmía asociada con bocio se desarrollaba en ciertos conejos púberes alimentados con una dieta compuesta de alfalfa, heno y avena, o después de una inyección diaria de 0,1 de c.c. de cianuro de metilo. La exoftalmía no se desarrollaba hasta que hubieran aparecido grandes bocios parenquimatosos, y el hecho de que estos estaban asociados con una hipertrofia de la hipófisis del tipo visto después de una tiroidectomía sugería que había una estrecha relación entre una deficiencia tiroidea y una actividad au-

mentada de la hipófisis anterior, y entre esta última y la aparición de la exoftalmía. En efecto, en cobayos tratados con inyecciones de extracto de lóbulo anterior de hipófisis se encontró que la extracción de la glándula tiroidea facilitaba el desarrollo de la exoftalmía; esto sería debido al estímulo que sufre la pituitaria por la operación.

Otra observación de gran importancia hecha por Marine fué que la exoftalmía aparecía con mayor frecuencia en los animales que eran más activos sexualmente; la castración la hacía disminuir y la inyección de andrógenos la exacerbaba. El sostiene la importancia de las células intersticiales del testículo y de la corteza adrenal en la patogenia de la exoftalmía tirotrófica, sus observaciones concernientes a la corteza adrenal adquieren especial interés pues es posible que esta estructura pueda constituir la fuente de la esterona esencial en la mujer después de la atrofia menopáusica.

Los experimentos de Marine tienen gran importancia pues por primera vez se ofrece una explicación de la ausencia de exoftalmía en otras variedades de hipertiroidismo tirotrófico, así la acromegalia y el embarazo se ven muy raramente acompañados de exoftalmía aunque el metabolismo basal puede elevarse hasta un 50 % por estimulación tirotrófica de la glándula tiroidea. También en algunos casos de mixedema hay en la corriente sanguínea una cantidad aumentada de hormona tirotrófica y sin embargo la exoftalmía permanece ausente. Esto sería demostrativo de que la hormona

tirotrofica solo es responsable en parte de la exoftalmia y que es necesario alguna factor adicional para que esta se haga presente, factor que segun Marine estaria constituido por alguno de los andrógenos. Segun este autor la protrusión ocular obtenida experimentalmente mediante la inyección de extractos de pituitaria anterior sería debido a que la tirotrofina se acompaña de gonadotrofina, es decir que la exoftalmia sería el producto de un gonadotirotropismo experimental.

En 1936 Stellard presentó un caso muy interesante a un hombre de mediana edad que presentaba un cuadro de exoftalmia tirotrófica le fue dada una inyección de 600 unidades de hormona tirotrófica, la protrusion ocular aumentó enormemente, llevando al cabo de tres semanas a la pérdida de un ojo.

Son de mucha importancia las observaciones realizadas por Smelser en 1937, este autor logró producir verdaderas exoftalmias en cobayos mediante la inyección de extracto de lóbulo anterior de hipófisis de buey, esta exoftalmia persistía aun despues de la muerte de los animales y tambien se hacía presente en aquellos animales a quienes se había resecado parte de la glandula tiroides. Smelser completó sus observaciones efectuando en algunos animales la tiroidectomía y la resección unilateral del ganglio simpático cervical que producía la ptosis unilateral del párpado; en estos animales la inyección de extracto de lóbulo anterior de hipófisis produjo una protrusión ocular desarrollada con la misma intensidad en ambos

lados, aun cuando aparentemente fuera menos marcada en lado del párpado ptosado.

Smelser pudo examinar los tejidos de la órbita en pacientes que se creía padecían la enfermedad de Graves, cuando realmente lo que presentaban era una exoftalmía tirotrófica, encontrando gran similitud con los cambios presentados en la órbita de los cobayos tratados con hormona tirotrófica, es decir que el tipo experimental era muy parecido a la variedad clínica.

El hipertiroidismo, que es una característica tanto del bocio exoftálmico como de la exoftalmía tirotrófica se mejora en ambos casos por la tiroidectomía, pero el efecto que la operación tiene sobre la exoftalmía es diferente en las dos enfermedades. Así tenemos que en la exoftalmía tirotóxica la protrusión ocular se mejora o permanece inalterada; en cambio en la exoftalmía tirotrófica nunca mejora, pudiendo quedar estacionaria o lo que es más común aumentar enormemente debido a la actividad tirotrófica elevada de la glandula pituitaria que resulta de la ausencia de la glandula tiroides.

El progreso de la protrusión ocular en la exoftalmía tirotrófica que sigue a la tiroidectomía puede coincidir con un metabolismo basal subnormal, este hecho a dado lugar a la creencia errónea de que el hipertiroidismo no es un factor esencial en el desarrollo de la protrusión ocular en la tirotoxicosis y que el mecanismo de la exoftalmía tanto en el hipertiroidismo como en el hipotiroidismo es similar. La verdadera posición es que el hipertiroidismo es necesario

para la aparición de la protrusión en la tirotoxicosis, pero que en la variedad tirotrófica el hipertiroidismo no desempeña ningún papel esencial en su desarrollo aunque es una característica asociada a la enfermedad.

A pesar de todas las opiniones y experiencias en favor del papel que desempeña la hipófisis anterior en el desarrollo de la exoftalmía, un grupo de autores se mantienen contrarios a este punto de vista y no admiten que la exoftalmía se deba a la acción de la hormona tirotrófica del lóbulo anterior de la hipófisis. Así por ejemplo E. B. del Castillo y J. Reforzo Membrives encuentran el origen inmediato de la exoftalmía en un aumento del tono de los centros nerviosos simpáticos del hipotálamo. Existe una íntima relación entre el tiroides y el hipotálamo merced al metabolismo del yodo; cuando se produce una agresión tiroidea, ya sea ella operatoria o fisioterápica, se produce también una brusca alteración del contenido yódico del hipotálamo, y esta variación sería la causante de la hiperexcitabilidad de diferentes centros simpáticos.

La actividad del diencéfalo sobre la tiroides sería ya directa por vía nerviosa o ya por intermedio de la hipófisis; la influencia del tiroides sobre el diencéfalo se ejercería especialmente por acción de la tiroxina sobre dicho sector del sistema nervioso. Esto último se encuentra abonado por los trabajos realizados por Sturm y Schneeberg, Schittenhelm y Eisler en 1933 quienes comprobaron que la administración de

tiroxina produce un aumento del contenido en yodo del cerebro intermedio, aunque según los primeros éste aumento sería muy inferior al que se observa en la hipófisis en iguales circunstancias. Schittenhelm en 1935 ha encontrado en la autopsia de dos basedowianos aumento del contenido en yodo del cerebro intermedio e hipófisis.

Feug y Zell en 1936 deducen también de sus experimentos en conejos que la tiroxina actúa sobre el cerebro intermedio. Apoyándose en observaciones clínicas Voss y Risak opinan también que el tiroides actúa sobre el sistema nervioso por acción directa de la tiroxina sobre el cerebro intermedio. Para algunos autores como Sturm y Schneeberg la hipófisis sería la puerta de entrada del yodo tiroxínico hacia el cerebro intermedio.

Karpus y Kreidl han demostrado que la excitación del diencéfalo se sigue de exoftalmía. C. F. Carrega Casaffousth y Diego Brage han comprobado en un caso clínico que la excitación diencefálica es capaz de exagerar la exoftalmía solo cuando la tiroides está frenada (en este caso por la acción del metiltiouracilo), al mismo tiempo pudieron notar la interdependencia que existe entre la exoftalmía y el metabolismo basal en su comportamiento en relación al diencéfalo excitado. El aumento de la exoftalmía por excitación diencefálica no se acompaña de exacerbación de ninguno de los otros síntomas característicos del hipertiroidismo.

A pesar de la disparidad de opiniones podemos ver

que la mayoría de los autores aceptan la importancia que tiene el eje diencéfalo-hipófisis-tiroides de Salter en la regulación del sistema neuroendócrino del individuo normal, y sobre todo la importancia que tiene en la patogenia de la exoftalmía.

Respecto del mecanismo de la protrusión ocular en la exoftalmía tirotrófica diremos que es simple, consistiendo en un aumento de la presión retrobulbar, como consecuencia del cual el ojo es empujado fuera de la órbita. El aumento de la presión retrobulbar se debe preferentemente al agrandamiento que sufren los músculos oculares.

La velocidad con que se producen los cambios de volumen en el contenido orbitario condiciona la mayor o menor gravedad del proceso, así son más severos aquellos casos en que el contenido orbitario ha tenido que adaptarse más rápidamente al aumento de volumen muscular; la mayoría de los casos después del empuje inicial progresan lentamente, con pequeñas exacerbaciones, la grasa ocular disminuye y permite que el aumento de la masa muscular se adapte relativamente a la cavidad orbitaria. Al aumentar la presión retrobulbar se ejerce presión sobre el globo ocular y el septum orbitario produciéndose así protrusión e hinchazón de los párpados. Mas tarde aparece edema en las conjuntivas y párpados debidos a la compresión de las venas en la base de los párpados donde los vasos sufren una angulación en horquilla.

Debido a esto los párpados ejercen presión sobre la superficie de la cornea en sentido contrario a la

presión que se ejerce por el aumento del contenido orbitario, esto condiciona mayores alteraciones en la circulación de los párpados que aumenta el edema de los mismos, lo que equivale a decir que aumenta la presión ejercida por ellos sobre la córnea; o sea que se establece un verdadero círculo vicioso.

Ya hemos dicho que el aumento de la presión retrobulbar es debido preferentemente al gran agrandamiento que sufren los músculos, en algunos casos la circunferencia muscular que normalmente es de 8 a 10 milímetros llega a medir entre 60 y 70 milímetros. Se producen alteraciones en el color y la consistencia muscular, el aspecto de estos músculos es pálido y grisáceo, son más consistentes y crujen al cortarlos.

La alteración muscular si bien es más notable en los músculos oculares es generalizada a todos los músculos esqueléticos como Paulson en 1939 lo ha comprobado experimentalmente.

Las alteraciones que se encuentran en el contenido orbitario pueden considerarse en cuatro grupos, a saber; fibrosis perimuscular e intersticial, edema, degeneración muscular, e infiltración celular.

El proceso de fibrosis es predominante en los casos de desarrollo más lento, y es el responsable de la dureza de los músculos.

La fibrosis puede ser pequeña, circunscripta al sarcoplasma de algunas fibras musculares dejando entre ellas otras fibras sanas, o puede ser una fibrosis difusa que compromete en gran cantidad los tejidos intersticiales y perimusculares. Si la enfermedad con-

tinúa su evolución durante largo tiempo puede llegarse a una fibrosis difusa del tejido retrobulbar en la que todo rastro de tejido muscular se ha perdido, excepto en la observación microscópica donde pueden observarse fragmentos dispersos.

El edema se encuentra como una característica - constante de las alteraciones de los tejidos orbitarios en la exoftalmía tirotrófica. Acompaña al proceso de fibrosis pudiendo ser ulterior a este; es aumentado por el éstasis linfático, y el revestimiento fibroso de las fibras musculares interfiere su drenaje. Es debido a esto que los músculos ven aumentados aun mas su tamaño, lo que lleva a una mayor dificultad en el drenaje linfático. De este modo se establece un círculo vicioso que se ve agravado por la presión que los músculos aumentados de tamaño ejercen sobre las principales venas oftálmicas de retorno.

La degeneración muscular comienza generalmente por un ligero edema acompañado de la pérdida de las estriaciones transversales. Aunque comunmente es extensa la pérdida de las estriaciones puede faltar ocasionalmente; los cambios ulteriores dependen del factor dominante del proceso que puede ser tanto la fibrosis como el edema, este último parece acelerar la degeneración de las fibras.

El sarcoplasma adquiere una apariencia fibrilar y es comun la fragmentación, ocurriendo a veces en una sola fibra en distintos lugares simultáneamente. La absorción del protoplasma muscular es progresiva pero irregular dejando a menudo bandas de tinte oscuro

debido a las areas de sustancia no absorvida. La continua absorcion torna a las fibras mas pálidas y mas transparentes hasta que desaparece completamente el sarcoplasma; el sarcolema generalmente se desintegra a la par que su contenido, sin embargo a veces pueden verse areas en que resiste más que el sarcoplasma y otras en que se destruye mas rapidamente que las propias fibras.

La infiltración celular es muy abundante cuando hay edema, es principalmente una infiltración linfocitaria. Los mayores acúmulos de células se encuentran en la vecindad de los vasos, los que se hallan dilatados y repletos de un alto porcentaje, anormal, de células linfáticas. En algunas areas pueden verse glóbulos rojos en cantidad abundante mezclados íntimamente con las células blancas, tambien se encuentran células plasmáticas y fagocitos.

El aumento de volumen del contenido orbitario para algunos autores no sería debido al mayor tamaño de los músculos oculares ni al edema de los tejidos. Así Rundle, Wilson y Pochin en 1944 demuestran en una serie de trabajos la importancia que tiene el aumento de la grasa orbitaria; este aumento era cuantitativamente mayor en el tejido fibroadiposo de la órbita, pero relativamente era mayor aún en los músculos, especialmente en el elevador del párpado superior.

Rundle y Wilson creen tambien que la hinchazón de los párpados, generalmente atribuída al edema, se debe en realidad a depósitos de grasa; estos depósitos

da grasa se deben a la protrusión de la grasa orbitaria, si los músculos son fuertes y la presión intraorbitaria elevada la grasa se escurrirá alrededor de los globos oculares.

Hertz, Means y Williams, por el contrario, sostienen que en los verdaderos casos de exoftalmía maligna es imposible negar el edema, citando en favor de su tesis las comunicaciones de varios cirujanos que al efectuar operaciones descompresivas de la órbita se han encontrado que los tejidos orbitarios estaban edematizados. Los autores citados creen que en las fases más malignas del proceso la infiltración de los músculos extrínsecos parece ser el principal factor del aumento de volumen del contenido orbitario, en estos músculos se encuentra aumento del contenido en agua e infiltraciones linfocitarias.

Ida Mann sostiene que en los casos de exoftalmía experimental logrados con extracto de lóbulo anterior de hipófisis la estimación porcentual del aumento experimentado en los constituyentes del contenido orbitario da un 100 % para la grasa, 40 % en la glándula lagrimal, y 22 % en los músculos extrínsecos. El porcentaje del agua contenida en esos tejidos está muy aumentado, en cambio el contenido en lípidos de la grasa orbitaria no está aumentado. Esto último está en contradicción con lo sostenido por Brown M. Dobyns ya que para él existe un aumento marcado en el contenido de los lípidos no solo de los tejidos orbitarios sino que también de todo el tejido conectivo en general, sugiriendo que en estos enfermos existiría una

alteración general del metabolismo graso.

Smelser demostró que la hiperplasia del tejido conectivo y la retención de agua no solamente se producen en la grasa orbitaria sino que el mismo proceso se encuentra en otras regiones ricas en tejido conjuntivo graso, como por ejemplo en el tejido retroperitoneal, paraureteral, etc., pero que en estas regiones no se evidencia clínicamente.

Otras estructuras de la órbita también experimentan alteraciones, así la conjuntiva quemótica contiene células polimorfonucleares y plasmáticas con relativamente pocos linfocitos.

Las glándulas lagrimales generalmente muestran marcadas alteraciones. Reese, en 1935, encontró todas las etapas de la degeneración en el tejido glandular, estando afectado por fibrosis y edema e infiltración linfocitaria; los linfocitos se encontraban en focos de considerable tamaño similares a los que se encuentran en los músculos.

Experimentalmente, Paulson en 1937 comprobó que los alveolos de las glándulas lagrimales se encontraban anormalmente dilatados con grandes áreas de degeneración en las que se hallaban picnosis y vacuolización de las células glandulares. Clínicamente el agrandamiento de la glándula puede comprobarse fácilmente, siendo reconocido por la palpación.

La evolución de la exoftalmía tirotrófica podemos considerar la dividida en tres etapas: una primera etapa que puede ser llamada de comienzo o incipiente,

en la cual la protrusión ocular que todavía es pequeña es el resultado del agrandamiento gradual de los músculos oculares, sin que exista gran elevación de la presión intraorbitaria. Una segunda etapa o de agravación, marcada por la congestión y edema de conjuntivas y párpados y un aumento progresivo de la protrusión ocular como consecuencia de la mayor presión intraorbitaria. Finalmente una tercera etapa - llamada de malignidad o de complicaciones, caracterizada por la aparición de la ulceración corneana y todas las consecuencias que ello acarrea, incluso la pérdida del ojo por panoftalmitis.

La primera etapa tiene una duración variable, lo común oscila entre uno y dos años, pero hay casos registrados en que solo ha durado seis meses (Merril, 1924) así como también existen otros en que ella se prolonga varios años. Ejemplo de esto último es el caso de Pletneba (1932) que se mantuvo durante 10 años en esta etapa, así como dos casos de Mulvany de 6 y 10 años de duración. Algunos casos, los más benignos por cierto, pueden permanecer definitivamente en esta primera etapa.

La segunda etapa o de agravación dura generalmente desde unas pocas semanas a unos pocos meses, como ya hemos dicho se desarrolla como respuesta a una elevación de la tensión intraorbitaria.

En esta segunda etapa es evidente un disturbio circulatorio local y una incoordinación de los movimientos oculares; la compresión venosa en la base de los párpados condiciona el edema de los mismos y de la -

conjuntiva, pudiendo aparecer también el dolor.

Cuando la fase anterior no es detenida o modificada favorablemente por el tratamiento se pasa a la tercera etapa o maligna, de ella es característica la ulceración de la córnea que se acompaña de un dolor intenso, llegando a la perforación y panofalmitis con la consecutiva pérdida del ojo.

Vamos a ver ahora las características clínicas más importantes de la exoftalmía tirotrófica, para su estudio las dividiremos en síntomas y signos físicos.

Los síntomas principales son cinco, a saber: dolor, lagrimeo, fotofobia, diplopia, y dificultad en la convergencia; pueden encontrarse juntos los cinco o tan solo algunos de ellos formando distintas combinaciones. Al comienzo la enfermedad puede ser asintomática.

El dolor, que puede estar ausente, es de dos tipos: a) una sensación pulsátil, molesta y a veces ardiente es sentida detrás del ojo, siendo característico que duela más a la mañana.

b) una forma de intensa neuralgia oftálmica referida ya sea a la región supra o infraorbitaria, siendo más común la primera.

El dolor probablemente sea debido a la alta tensión intraorbitaria, pero también acompaña a los casos en que se produce una perforación; su intensidad puede ser tal que la morfina resulte impotente para aliviarlo y a veces el no poder yugular este síntoma es la causa de la enucleación.

El lagrimeo es una característica frecuente y molesta y a veces constituye el síntoma prominente. Su

origen probablemente depende de un disturbio funcional de la glandula lagrimal, en la que a veces pueden comprobarse alteraciones anatómicas, y que es palpable clínicamente. El lagrimeo de la exoftalmía tirotóxica es debido a la exposición del ojo,

La fotofobia es menos común, pero es uno de los síntomas mas molestos, la luz artificial es menos tolerada que la luz natural.

La diplopia no es comun como síntoma precoz pero esto no significa que sea un síntoma tardío. Se manifiesta en forma mas evidente cuando se dirige la mirada oblicuamente hacia arriba, va aumentando con el progreso de la enfermedad. No mejora por el descanso, estando a menudo peor al despertarse a la mañana, tendiendo a mejorarse durante el día; como ya hemos dicho el empleo del prostigmin no tiene ningun valor.

En los casos mas benignos el paciente puede sobreponerse a la diplopia consiguiendo la fusión de la imagen. Un estrabismo definitivo es raro, solo en las etapas mas tardías puede ocurrir una perdida del paralelismo de los ejes oculares.

La dificultad en la convergencia es un síntoma poco frecuente pero en ocasiones es el primero que llama la atención del enfermo llevandolo a la consulta. Generalmente este síntoma se encuentra asociado con algun otro defecto de la acomodación.

Los signos físicos a que nos vamos a referir son los siguientes: la protrusión ocular, la retracción del párpado superior, la incoordinación muscular, y la alteración vascular local.

La protrusión ocular es precoz y constante, tiene tendencia a desarrollarse en forma mas marcada en un lado, de manera tal que observada precozmente puede pensarse en una exoftalmía unilateral. En muchos casos esta apariencia de unilateralidad es mas aparente que real, ya que efectuando la exoftalmometria se comprueba tambien la existencia de una protrusión ocular en el lado donde a simple vista parecia no existir.

El aumento de la protrusión ocular es lento en los casos benignos, mientras que en algunos progresa rápidamente llegando en pocas semanas a grados extremos. Esto ocurre sobre todo en enfermos que han sido sometidos a una tiroidectomía como tratamiento de su hipertiroidismo.

En algunos enfermos la protrusión ocular que es leve puede quedar definitivamente estacionaria en la primera etapa, mientras que otras veces una exoftalmía que durante años ha sido muy leve puede experimentar una rápida exacerbación.

La protrusión ocular que se presenta en la exoftalmía tirotrófica es generalmente mucho mayor que la vista en el bocio exoftalmico, llegando a veces a valores altísimos, como en el caso de Naffziger que era de 34 milímetros y en los de Mulvany que eran de 28 y 30 milímetros.

Como ya lo hemos repetido la presión intraorbital está muy aumentada, y al intentar valuar esta presión se obtiene una sensación de resistencia, que es muy marcada en los casos graves, tanto que da la sensación de estar comprimiendo una prominencia embebi-

da en cemento. La maniobra es penosa para el paciente.

La glandula lagrimal, lo mismo que la inserción de los músculos rectos se encuentran aumentados de tamaño pudiendo palparse y en algunos casos haciéndose fácilmente visibles.

La retracción del párpado superior es una característica precoz de ésta enfermedad. No es debido a la actividad simpática ni al hipertiroidismo como ya ha sido demostrado experimentalmente. Se debe a un disturbio mecánico de la relación entre el párpado y el globo ocular provocado por los cambios patológicos en la órbita y particularmente en el elevador del párpado. Normalmente el párpado superior posee la facultad de acomodarse desplegándose, de modo que su relación con el globo ocular es poco afectada por una exoftalmía de hasta 10 milímetros.

En la exoftalmía tirotrófica éste poder de acomodación se pierde debido a la disminución de la elasticidad del elevador del párpado. El edema del cono de músculos voluntarios desplaza el elevador hacia arriba, como el músculo ha sufrido un proceso de fibrosis y tiene menos elasticidad presenta un acortamiento relativo; de éste modo la protrusión ocular no se acompaña por el párpado superior el que en cambio aparece como retraído.

La incoordinación muscular es a menudo un acompañante precoz, se explica fácilmente recordando la anatomía patológica de los músculos oculares. El movimiento ocular afectado en primer término es la elevación, aunque también puede ser perceptible una ligera re-

ducción de los movimientos de extrema lateralidad. Mas tarde al avanzar la enfermedad aumenta la dificultad en los movimientos de elevación de los ojos, lo mismo que ya son facilmente perceptibles las alteraciones de la movilidad en los movimientos laterales; mientras que los movimientos hacia abajo generalmente no se afectan o si lo hacen es muy levemente.

El grado de limitación de los movimientos oculares parece estar en relación tanto con el aumento de la tensión retroorbitaria como con las alteraciones y edema de los músculos oculares. Cuando aparece la que-
mosis, la fuerte aplicación del párpado al globo ocular que ella condiciona actúa como factor coadyuvante en la limitación de los movimientos oculares.

Finalmente puede sobrevenir una inmovilidad completa, cuya base mecánica se demuestra por la rápida mejoría y el retorno de los movimientos oculares que siguen a la descompresión orbitaria. En los casos muy severos no se consigue restituir por completo los movimientos oculares ya que los músculos han sufrido alteraciones que son irreversibles.

Como hemos visto la alteración en los movimientos oculares debe a una lesión local de los músculos y a una acción mecánica, no siendo producida por lesión del sistema nervioso central o periférico; de ahí lo poco correcto de designar a la alteración de los movimientos oculares como oftalmoplejía. En cambio en el bocio exoftálmico sí existe una verdadera oftalmoplejía producida por la tiroxina.

La alteración vascular local hace su aparición pre-

sentandose como una fina red de vénulas en la conjuntiva ocular, particularmente en los fórnix, la superficie adquiere un brillo característico.

Los cambios que se presentan en la conjuntiva se acompañan de una hinchazón de los párpados, especialmente del inferior, que en éste período no es producido por el edema sino por la prominencia del tejido palpebral consecutivo a la protrusión.

El edema verdadero de los párpados y conjuntivas se debe a la obstrucción venosa palpebral y no a la infiltración de los tejidos retrobulbares; el comienzo de estos cambios edematosos añade seriedad al estado local ya que contribuye a impedir el cierre de los párpados.

En algunos casos la presión ejercida por los músculos edematosos sobre la vena óptica condiciona congestión y edema de la papila con hemorragias retinianas. Si la presión intraorbitaria es disminuída antes de la pérdida completa de la visión puede esperarse un buen recobramiento de ésta, aunque en algunos casos muy prolongados puede quedar un cierto grado de atrofia óptica; la ceguera completa debida a esta causa es rara. El intervalo entre la aparición del edema papilar y la atrofia óptica es generalmente de unos pocos meses.

Ante un enfermo que sea un hipertiroideo y presente una exoftalmía es muy importante dilucidar rápidamente si se trata de un caso de exoftalmía en un enfermo de Basedow o si por el contrario se está en presencia de la iniciación de una protrusión ocular en

una exoftalmía tirotrófica, ya que su evolución, pronóstico y tratamiento son completamente distintos.

Generalmente los signos leves de hipertiroidismo así como la aparición precoz de quemosis e inyección de conjuntivas y epífora, la precocidad de los síntomas subjetivos, nos hacen sospechar la posibilidad de estar frente a un cuadro de exoftalmía tirotrófica. Debemos recordar también la importancia que tiene la tendencia al aumento de la presión intraorbitaria que se encuentra en los casos de exoftalmía tirotrófica y de ahí deduciremos la importancia de efectuar repetidamente la orbitonometría, para lo cual podemos emplear un aparato ideado por Copper en 1948 que es a la vez un orbitómetro y un exoftalmómetro.

La protrusión ocular una vez que se hace notable presenta distintas características en los casos de enfermedad de Graves o de exoftalmía tirotrófica, lo que nos permite hacer el diagnóstico diferencial entre ambas. Así tenemos:

a). La presencia de los fenómenos subjetivos a que ya hemos hecho mención más arriba es característica de la exoftalmía tirotrófica y no de la exoftalmía tirotóxica.

b). El desarrollo desigual de la protrusión ocular estando más marcado en un lado que en otro es característico del exoftalmo tirotrófico.

c). La ausencia del espasmo palpebral también es propio de la exoftalmía tirotrófica mientras que es un síntoma sumamente importante en la exoftalmía tirotóxica.

d).El grado de protrusión ocular,que debido a la ausencia de espasmo es mas real que aparente en los casos de exoftalmía tirotrófica,mientras que en los enfermos de Basedow es mas aparente que real,debido al aumento de la hendidura palpebral.

e).La sensación de fuerte resistencia al tomar la tensión retrobulbar.Una presión sostenida sobre el globo ocular en la tirotoxicosis hace que el ojo se introduzca varios milímetros dentro de la cavidad orbitaria,al cesar la presión rápidamente vuelve el ojo a su posición primitiva,en los casos de mas larga duración la consistencia puede ser mas firme pero sin llegar a la que se encuentra en el exoftalmo tirotrófico.En cambio la presión sobre el globo ocular en la exoftalmía tirotrófica no modifica su posición,se tiene la sensación de una verdadera consistencia de piedra,el examen es doloroso para el paciente.

f).La presencia de características congestivas manifestadas en las primeras etapas por un brillo peculiar de la conjuntiva ocular y la presencia de un fino reticulado venoso sobre su superficie son característicos de la exoftalmía tirotrófica.El edema de los párpados y quemosis nunca se encuentran en el bocio exoftalmico,excepción hecha de cuando aparecen acompañando a una queratitis infecciosa.

g).La rareza de la luxación de los globos oculares delante de los párpados.En la tirotoxicosis la protrusión y la retracción palpebral son la expresión conjunta de un único proceso,cada uno del cual favorece el desarrollo del otro;las grandes protrusiones ocu-

lares se acompañan también de grandes retracciones palpebrales, que pueden llegar al ecuador del ojo. En estos casos un esfuerzo como por ejemplo tos, estornudos, o el sacudir la cabeza pueden producir una luxación externa del globo ocular debido a la falta de retracción tónica de los músculos voluntarios.

Por el contrario en la variedad tirotrófica el tejido palpebral está empujado hacia adelante con el globo ocular y su retracción por detrás del ojo se encuentra impedida por el edema y dureza de los músculos oculares.

h). En la tirotoxicosis la glándula lagrimal se encuentra de tamaño normal, en cambio en la exoftalmía tirotrófica está aumentada de tamaño y es fácilmente reconocible a la palpación.

i). En la tirotoxicosis el grado de protrusión alcanzado está en relación directa con el metabolismo basal, en cambio en la exoftalmía tirotrófica no existe relación entre el grado de protrusión ocular y el metabolismo basal, y muchas veces los casos más severos de exoftalmía ocurren cuando después de una tiroidectomía el metabolismo basal es normal o aun subnormal.

j). En la enfermedad de Basedow la tiroidectomía mejora la protrusión ocular, ya que hace desaparecer una de las causas que la producen; en el peor de los casos la exoftalmía permanece inalterada sin disminuir ni aumentar. En cambio en la exoftalmía tirotrófica la protrusión ocular no mejora con la tiroidectomía y por el contrario casi siempre experimenta un recrudescimiento muy marcado, esto es debido a que la opera-

cion estimula la hipófisis haciendo que esta glandula secrete mas cantidad de hormona tirotrófica, que es la productora de la exoftalmia.

En cuanto al tratamiento de la exoftalmia tirotrófica diremos que es dificil realizarlo con éxito, que los resultados descritos no son muy alentadores y que cualquiera sea el medio que se emplee debe ser sostenido durante un tiempo largo para consolidar la mejoría que pudiera obtenerse.

Es de fundamental importancia en aquellos pacientes en quienes se sospeche la posibilidad de una exoftalmia tirotrófica el abstenerse de realizar una tiroidectomia, ya que esta intervencion quirúrgica actúa agravando notablemente la protrusion ocular. En estos casos los enfermos deberan tratar su hipertiroidismo por métodos no operatorios, Means aconseja el empleo del iodo radioactivo y los rayos X, desaconsejando en cambio el uso del tiouracilo y sus derivados ya que ellos producirían verdaderas tiroidectomias médicas. Por el contrario William H. Beierwalter en su trabajo "Exophthalmos and thiouracil therapy" aconseja en estos casos el empleo del tiouracilo; de su trabajo se desprende que tan solo un 10 % de sus pacientes experimentaron un aumento de la exoftalmia, esta cifra es menor que la obtenida por otros autores empleando la roengenoterapia o la tiroidectomia ya que en esos casos el porcentaje a que alcanzaron los enfermos que experimentaron un aumento de su exoftalmia es de un 20 % y un 50 a 66 % respectivamente.

Los diversos métodos a emplear para tratar la exoftalmía tirotrófica podemos clasificarlos en: médicos, radioterápicos, y quirúrgicos.

El tratamiento médico actúa sobre la exoftalmía tratando de disminuir la actividad hipofisaria, de neutralizar la hormona tirotrópica, y de modificar favorablemente las condiciones circulatorias de la órbita.

Means, entre otros, ha empleado los diuréticos con el fin de disminuir el edema de los tejidos orbitarios, pero los resultados obtenidos no son alentadores. La arterocolina, la acetilcolina, el cloruro de sodio hipertónico, el ácido nisotínico, etc. han sido empleados buscando mejorar con ellos las condiciones circulatorias locales para facilitar la reabsorción de los edemas.

Con el objeto de disminuir la actividad secretoria de la hipófisis anterior ya que sabemos la importancia que tiene la hormona tirotrófica anterohipofisaria en la producción de la exoftalmía, se han empleado el iodo, los estrógenos y el extracto tiroideo.

En relación al empleo del iodo diremos que en 1935 Marine, Rosen y Spark suministrando iodo a conejos afectados de un bocio parenquimatoso provocaban una disminución en el tamaño y número de las células hipofisarias que estaban relacionadas con el agrandamiento tiroideo, la medicación iódica sin embargo no tuvo efecto sobre la actividad celular en conejos previamente sometidos a una tiroidectomía, esta observación está de acuerdo con el descubrimiento de que el iodo no tiene nada que ver con el exoftalmo que

sigue a la tiroidectomía.

En los casos primarios de exoftalmía tirotrófica, es decir no en aquellos casos en que la exoftalmía se hace manifiesta después de la tiroidectomía, se obtiene mejoría con la administración de iodo, a menos de ser de muy larga data.

El resultado obtenido con el empleo del iodo no es muy brillante pero puede considerarse bueno, la mejoría se mantiene mientras se emplea la droga; en un caso de Mulvany tratado durante dos años se logró una caída del metabolismo basal de más 36 a más 14 con una mejoría moderada del exoftalmo.

El valor del tratamiento con iodo en esta enfermedad es el mismo que el que esta droga tiene en la acromegalia, en donde el hipertiroidismo es también de origen tirotrófico.

Los estrógenos pueden tener un efecto semejante al iodo debido a la depresión de la secreción gonada y tirotrófica que sigue a su administración. Su empleo está plenamente justificado por las experiencias de Marine quien los administró a animales castrados a quienes trataba con inyecciones de extracto hipofisario, en éstos animales no se desarrolló exoftalmía. Los resultados clínicos sin embargo, son inciertos pese a la gran cantidad de estrógenos suministrados en ciertos casos; posiblemente tengan más valor en los casos postmenopáusicos asociándolos al extracto tiroideo. El estilbestrol es uno de los más empleado en dosis de 5 a 10 miligramos diarios, suministrado durante 15 días con períodos intercalados de 15 días

de descanso.

La administración de tiroides se basa en la patogenia de la enfermedad; en efecto la protrusión ocular de la exoftalmía tirotrófica se debe a un aumento de la hormona tirotrófica del lóbulo anterior de la hipófisis, entre las glándulas pituitaria y la glándula tiroides existe una interrelación de modo tal que la secreción anterohipofisaria actúa produciendo un aumento de la secreción tiroidea y esta a su vez actúa frenando la anterohipófisis. Por este motivo es que a los enfermos de exoftalmía tirotrófica se les administra tiroides con la intención de frenar la hiperactividad anterohipofisaria.

Means manifiesta haber empleado esta terapéutica en un buen número de casos sin haber obtenido una mejoría muy inmediata aunque después de mucho tiempo ha logrado detener el proceso y en algunos logró una lenta mejoría; por el contrario nosotros en concordancia con otros autores la hemos empleado en un caso que relataremos mas adelante con mucho éxito ya que la exoftalmía disminuyó notablemente.

Mulvany relata un caso de un paciente de 56 años con una marcada exoftalmía que fué tratado con dos granos diarios de tiroides, se obtuvo una rápida mejoría en tan solo seis semanas, suspendiéndose al poco tiempo el tratamiento sin que aparecieran recaídas.

J. Donaldson Craig en su trabajo "Malignant exophthalmos" relata dos casos tratados con tiroides, uno de ellos, un enfermo de 28 años que al sufrir una tiroidectomía presentó caracteres de un mixedema con

excacerbación de su exoftalmía suministró una dosis de tiroides desecada de 0,03 grs. tres veces al día, con lo que la exoftalmía retrocedió rápidamente. El otro caso era una chica de 19 años que presentaba una exoftalmía tirotrófica y signos de hipotiroidismo, recibió 0,32 grs. de tiroides desecada tres veces al día, a la semana disminuyó la exoftalmía y la paciente continuó tomando 0,06 grs, de tiroides.

Más fácil de dosificar con precisión es la tiroxina por lo que nosotros preferimos su empleo lo mismo que L. de Gennes, D. Mahoudeau, H. Bricaire y Y. Vuillaumey. La dosis diaria varía de acuerdo al caso, aunque la media oscila entre 1 miligramo, 1,5 miligramos, y hasta 2 miligramos. Tanto cuando se administra tiroides desecada como tiroxina debe comprobarse periódicamente el metabolismo basal y el pulso con el objeto de despistar un exceso en las dosis empleadas, el nervosismo que puede provocarse se combate fácilmente dando por ejemplo luminaletas.

Es conveniente asociar la administración de tiroides con la de estrógenos, sobre todo en aquellos casos postmenopausicos.

En los casos de exoftalmía posttiroidectomía las dosis empleadas deben ser mayores, si se produce un gran aumento del metabolismo basal ello no significa que tenga que producirse una exoftalmía tirotóxica ya que acá falta uno de los componentes de ella, que es la excitación simpática que acompaña al hipertiroidismo en la tirotoxicosis. Cuando se logra la mejoría deseada de la exoftalmía tirotrófica las dosis

de tiroides puede ser reducida, pero debe continuarse durante un período largo de meses o años, hasta que la enfermedad haya quedado estacionaria.

También con el fin de frenar la anterohipófisis se han empleado sustancias antitirotropas, los resultados obtenidos son muy discutidos y los autores están en desacuerdo sobre la efectividad de este tratamiento.

L. de Gennes, D. Mahoudeau, H. Bricaire y J. Vuillaumey relatan el caso de una enferma con exoftalmía tirotrófica en quien a pesar de los tratamientos ensayados, tiroxina, estrógenos, irradiación de la hipófisis, etc no se había obtenido una mejoría de su protrusión ocular; a esta paciente le suministraron 0,15 grs diarios de paraoxipropiofenona (H-365) y desde los primeros días de tratamiento obtuvieron una franca reducción de la exoftalmía. La mejoría se mantuvo una vez suspendida la administración de la droga.

La paraoxipropiofenona (H-365) todavía está en período de experimentación, no se encuentra a la venta en nuestro país, en cambio en Francia se halla registrado bajo el nombre de Frenantol, presentándose en comprimidos y supositorios. Volvemos a repetir que su uso todavía es muy discutido, pero hemos comentado mas arriba un caso en que ha tenido pleno éxito.

La radioterapia también es utilizada en la cura de la exoftalmía tirotrófica. La irradiación de la hipófisis tiene por objeto disminuir la actividad hormonal de esta glandula, debe ser hecha con cuidado ya que dosis insuficientes pueden actuar estimulando la

pituitaria, mientras que dosis excesivas pueden producir el cese de toda la actividad hormonal de la glándula con las consecuencias lógicas que son de imaginar.

Ya en 1935 Borak empleó la irradiación de la hipófisis con el fin de reducir su actividad tirotrópica, Thompson y Thompson en 1944 lo aplicaron en 38 casos de bocio tóxico logrando en 23 de ellos la caída del metabolismo. Means en un caso de exoftalmia tirotrópica empleó con relativo éxito la irradiación de la hipófisis, pero descarta este procedimiento por considerarlo peligroso. Mulvany por el contrario lo considera como uno de los procedimientos más simples, y relata éxitos obtenidos con su empleo no solo en casos de exoftalmia tirotrópica sino también de acromegalia.

También se ha empleado aunque con poco beneficio la irradiación de la porción retrobulbar de la órbita, tratando mediante ésta terapéutica de disipar la infiltración linfocítica de que son asiento los músculos, con la consiguiente disminución de volumen y con una mejoría del tono muscular.

En su libro "Hipertiroidismo" José Caeiro expone los beneficios que según él se obtienen irradiando la zona tímica una vez normalizado el metabolismo basal por corrección de la función tiroidea. A ciencia cierta no se conoce el mecanismo de reducción de la exoftalmia después de la irradiación del timo, se debería a una acción simpática o por correlación interglandular. Para Caeiro es posible que en estos enfermos exista una alteración tiroidea-tímica con persistencia del timo o de restos funcionalmente activos,

y de ahí los beneficios que se obtendrían irradiando la zona tímica.

Los procedimientos quirúrgicos empleados en el tratamiento de la exoftalmía tirotrófica son de los mas variados, la mayoría de ellos tiene por objeto disminuir la elevada tensión intraorbitaria y son casi todos tan solo paliativos.

Brevemente pasaremos revista a varios procedimientos quirurgicos aunque algunos de ellos esten en estos momentos en desuso. Así por ejemplo la tarsorrafia era considerada una operación protectora ya que fuese total o parcial se oponía al avance de los globos oculares; esta operacion que está indicada en algunos casos de exoftalmía tirotóxica se halla aquí contraindicada pues el aumento de presión intraorbitaria al producir protrusión ocular dificulta la circulación venosa de los párpados, aumenta el edema de estos y la conjuntiva, y esto hace que se ejerza una mayor presión sobre la superficie corneana. que a su vez condiciona una mayor dificultad en el desague venoso y así se cierra un círculo vicioso. Si se efectúa la tarsorrafia se aumenta la presión sobre la cornea y se aumenta la dificultad en la circulación venosa; es por esto que esta operación no está indicada en los casos de exoftalmía maligna.

José Caeiro basandose en la razones por él sostenidas para efectuar la irradiación del timo ha realizado con excelente resultado la extirpación del timo en enfermos en quienes efectuaba la tiroidectomía, la protrusión ocular experimentaba una rápida reducción.

El aconseja emplear la irradiación del timó en lugar de la timectomía por tener menores riesgos para el enfermo.

Debemos considerar aquí las intervenciones realizadas sobre el simpático, con las simpatectomías se produce de inmediato el síndrome de Claudio Bernard-Horner; el efecto obtenido es solo transitorio y bien pronto la exoftalmía se agrava debido a la vasodilatación y al aumento de la circulación orbitaria.

Las simpatectomías también están contraindicadas como tratamiento de la protrusión ocular.

Otro tipo de intervención quirúrgica es la operación de Ruedemann, consiste en desaguar la órbita hídrica mediante la introducción subconjuntival a través del fondo de saco inferior, debajo de la inserción del recto inferior de una sonda fina de goma o de caucho cuya superficie ha sido perforada de pequeños orificios para facilitar la filtración de los fluidos tisurales. En su trabajo titulado "exoftalmo maligno, operación de Ruedemann", José Sverdlick presenta un caso de exoftalmía tirotrófica en el cual obtuvo éxito pues consiguió reducir la protrusión ocular mediante la operación que estamos comentando.

Las operaciones que tienen mayor éxito terapéutico, por lo menos transitorio, son aquellas que disminuyen la presión intraorbitaria porque aumentan el espacio de la cavidad orbitaria permitiendo la expansión del tejido contenido en la órbita que como ya sabemos se halla aumentado de volumen. De ellas las

mas importantes son las ideadas por Naffziger o algunas de sus modificaciones. Naffziger llevó a cabo su operacion por vía transfrontal, la distancia a la cual el seno frontal se extiende dentro de la lámina orbitaria tiene suma importancia ya que si ella es muy grande será poca la superficie de hueso de la fosa frontal que podrá ser objeto de una remoción, y sabemos que cuando mas grande sea la descompresión mayor será el alivio que experimente el paciente. Para vencer estas dificultades Naffziger aconseja continuar la remoción sobre la pared externa de la órbita; cuando existe edema de papila se debe efectuar la remoción del techo del foramen óptico, esta maniobra acrecienta grandemente el valor de la operación.

La vía lateral es sostenida por Swift, la intervención por esta vía es menos onerosa, es mas corta y permite una rápida convalecencia. Es una operación recomendable, aunque en la remoción ósea pueda experimentarse alguna dificultad y nunca es tan completa como la que puede lograrse por la vía transfrontal.

Ambas operaciones deben realizarse antes de que la ulceración corneana o alguna otra complicación se presente. La operación es seguida de una mejoría inmediata de los ojos que durante algun tiempo continúa lentamente; Naffziger menciona el caso de un paciente que seis años despues de haber sido operado mostraba una visión que los mismo que los movimientos oculares eran normales.

La intervención, ya lo hemos dicho, es solo paliati-

va como lo demuestra el hecho de que continúa el agrandamiento muscular después que se ha aliviado la tensión retroorbitaria. En algunos casos en que se ha producido la pérdida del globo ocular ha podido comprobarse que el muñón aumentaba de tamaño, así Merrill y Caks en 1933 mencionan un caso en que el muñón hacía protrusión entre los párpados, y Thompson y Woods en 1936 relatan un caso similar.

Si fracasa el tratamiento empleado y la exoftalmía no mejora ni se detiene aparecen las complicaciones, entre ellas la ulceración corneana que lleva a la pérdida de la visión con el peligro de la panoftalmitis, en éste caso no queda más remedio que recurrir a la enucleación, índice de la ineficacia de todas las medidas terapéuticas tomadas y recurso extremo al que desgraciadamente es necesario recurrir en algunos casos.

A continuación referiremos un caso de exoftalmía tirotrófica por nosotros estudiado y que actualmente todavía tenemos en tratamiento.

Historia clínica

Gaby K. de Ceballos; argentina; casada; se ocupa de los quehaceres domésticos. 57 años de edad.

Antecedentes hereditarios y familiares; sin importancia.

Antecedentes personales; nacida a término. Lactancia materna. Deambulación, dentición y locuela en épocas normales. Sarampión y varicela en la primera infancia. Menarquia a los 13 años; menstruaciones abundantes, regulares, 27/5.

Contrae matrimonio a los 21 años. No llega a embarazarse en ningún momento.

En 1931 es intervenida quirúrgicamente a fin de tratar una retroversión uterina. En esa ocasión se le extirpa también el apéndice y se puede comprobar un útero infantil.

Posteriormente a la operación no se produjeron embarazos ni mejoraron las menstruaciones. Se hicieron más abundantes y con coágulos.

En 1945, se instala la menopausia acompañada de un cortejo sintomático profuso integrado por cefaleas, llamaradas de calor, algias diseminadas, dolores precordiales, sensación de tumefacción abdominal, irritabilidad, insomnio, etc.

En 1949 es afectada de sinusitis purulenta que requiere un largo tratamiento a base de inyecciones de penicilina, punciones, y nebulizaciones. Mejora bien.

Nacida en Córdoba, donde vivió hasta 1925, vive luego en Buenos Aires, La Pampa y La Plata.

Alimentación mixta y suficiente. Constipación cró-

nica. Diuresis sin particularidades.

Enfermedad actual: Sus primeras manifestaciones se presentan a comienzos del año 1950, con astenia, irritabilidad, insomnio, creyendo en un recrudecimiento de los síntomas de la menopausia. En junio de ese año nota el comienzo de su exoftalmía, la que se hace apreciable a los dos meses. A fines de septiembre advierte la sensación de disnea de esfuerzo, palpitaciones y ligeros edemas vespertinos. Ante estas circunstancias consulta un facultativo quien le diagnostica enfermedad de Basedow y le instituye tratamiento médico.

Sus malestares persisten alternativas decidiéndose a consultarnos a mediados de noviembre de 1950, presentando el siguiente

Estado actual: Mujer de elevada estatura, tipo longilíneo, acusando un estado general deficiente, adelgazada y lenta en los movimientos. Sistemas óseo y articular sin particularidades. Sistema muscular hipotrófico e hipotónico, la paciente aqueja astenia generalizada, fácil cansancio. Piel blanca, elástica, húmeda, transpira fácilmente al menor esfuerzo, o por las emociones. Tejido celular subcutáneo repartido de acuerdo al sexo y disminuido en la cara, cuello y extremidades. Ligero edema perimaleolar.

Cabeza: Normocéfala. Cabello escaso, entrecano, fino.

Facies: Típica de Basedow, exoftalmía de grado discreto, con ligeras pigmentaciones palpebrales y fijeza de la mirada; escaso parpadeo. Cejas y pestañas bien pobladas.

Motilidad intrínseca y extrínseca ocular conservadas.

Olfación y audición dentro de lo fisiológico.

Boca: Mucosas bien coloreadas; faltan algunas piezas dentarias, el resto bien cuidado. Lengua húmeda, rosada, ligeramente saburral, móvil. Istmo de las fauces, ligeramente congestivo en los bordes de los pilares.

Cuello: Cilíndrico, largo, largo, simétrico, móvil. Se ve y se palpa un bocio de consistencia uniforme, renitente, indoloro, del tamaño de una mandarina pequeña. Se moviliza con la deglución y se palpa en su superficie un suave frémito.

Venas yugulares anteriores ligeramente ingurgitadas, no laten. Latido arterial visible y palpable. No se palpan ganglios.

Tórax: Simétrico, de constitución normal, se moviliza bien con la respiración.

Aparato respiratorio: Respiración algo áspera en ambos vértices por detrás; algunos estertores subcrepitantes en base derecha. 20 respiraciones por minuto.

Aparato circulatorio: Pulso taquicárdico, 100 por minuto, irregular, desigual, tenso, arritmia completa. Presión arterial Mx 20, Mn 12. Choque de la punta se palpa en 5^o espacio en la línea medioclavicular. Área cardíaca algo aumentada a la percusión. A la auscultación arritmia completa, sin ruidos sobreagregados. Pulso palpable en las arterias periféricas.

Abdomen: Voluminoso, globuloso, simétrico, indoloro a la palpación. El hígado presenta su borde superior en 5^o espacio intercostal derecho sobre la línea medioclavicular; borde inferior en el reborde costal, algo sensible. No hay Murphy. Se palpa aorta a la palpación pro-

funda.No se palpa bazo ni riñones.

Sistema nervioso: Motilidad,ligera astenia;sensibilidad normal,reflejos vivos.

Psiquismo lúcido,bien orientada en tiempo y espacio. Hiperemotividad,irritabilidad,insomnio.

En estas circunstancias se le efectúan los siguientes análisis: Reaccion de Kahn;negativa.Glucemia:0,95 por mil.Uremia:0,26 por mil.Orina,de color ambarino,densidad 1013,aspecto ligeramente turbio,sedimento escaso,reacción ácida,examen microscópico escaso y normal.

Recuento globular;eritrocitos :4.000.000.Leucocitos: 8.600.

Fórmula leucocitaria:granulocitos neutrófilos 67 %; granulocitos eosinófilos 10 %;granulocitos basofilos 0 % monocitos 3 %;linfocitos 20 %.

Se le practica un electrocardiograma que permite comprobar fibrilación auricular y desviación del eje eléctrico a la izquierda.

El metabolismo basal dió más 60.

A la enferma se le aconseja desde el primer momento la intervención quirúrgica,pero por temor se niega a ello,por lo que se le instituye tratamiento médico a base de propiltiouracilo,sedantes nervinos,vitaminoterapia,reposo y régimen alimenticio,además de digitalizarsela por su alteración cardíaca.Se le indican antiespasmódicos e hipotensores ya que se trata de una hipertensa;tambien se le tratan a la enferma las exageradas manifestaciones que presenta su menopausia.

En estas condiciones experimenta una discreta mejora de su hipertiroidismo, el metabolismo basal efectuado en el mes de febrero de 1951 da una cifra de más 47. Se le practica un recuento globular y fórmula leucocitaria que arroja los siguientes valores: eritrocitos: 4.300.000; leucocitos: 6.500.

Granulocitos neutrófilos 65 %; granulocitos eosinófilos 6,50 %; granulocitos basófilos 0,50 %; mielocitos 2 %; monocitos 5 %; linfocitos 21 %.

Continúa en tratamiento instituido sin presentar la mejoría esperada, un nuevo metabolismo basal da una cifra de más 45 y el análisis de sangre arroja los siguientes resultados: eritrocitos: 4.400.000; leucocitos 6.000. La fórmula leucocitaria es ahora la siguiente: granulocitos neutrófilos 59 %; granulocitos eosinófilos 3 %; granulocitos basófilos 0 %; mielocitos 2 %; monocitos 6 %; linfocitos 30 %.

En estas condiciones la enferma se interna en el Hospital Rivadavia para ser objeto de una tiroidectomía.

El día 5 de mayo de 1951 se realiza la intervención quirúrgica. La operación se efectúa sin complicaciones y el postoperatorio es normal. Al cabo de unos 10 días la enferma comienza a manifestar molestias en ambos ojos, lagrimeo, fotofobia, y tiene la sensación de que su exoftalmía ha aumentado. Por este motivo consulta con el cirujano quien le dice que debe ponerse en manos de un clínico y la da de alta.

En los últimos días de julio la enferma concurre nuevamente al consultorio de Clínica Médica de la A-

sistencia Pública, del cual es jefe el Doctor Edmundo Vanni, y entonces podemos comprobar que efectivamente su exoftalmía ha aumentado mucho. Ambos ojos se presentan congestionados, notándose la conjuntiva brillante y con una marcada red de vénulas, existe lagrimeo intenso que es uno de los síntomas más molestos, y fotofobia; los párpados se presentan sumamente hinchados, sobre todo el superior. Además la enferma experimenta diplopía y alteración en la motilidad ocular, siendo ella más marcada en la elevación de los ojos que le resulta imposible de realizar completamente; existía un ligero estrabismo convergente.

Con el objeto de realizar la exoftalmometría y la medida de la hendidura palpebral solicitamos la colaboración del doctor Rafael Romano Yalour quien gentilmente realizó estas medidas y las que más adelante referiremos, así como también nos facilitó un gráfico por él ideado para que registráramos la curva exoftalmométrica y la curva de abertura palpebral, gráfico que insertamos en nuestro trabajo.

El día 3 de agosto se lleva a cabo la primera exoftalmometría desde la operación, las cifras obtenidas son las siguientes: ojo derecho 28 milímetros, ojo izquierdo 26 milímetros; abertura palpebral del ojo derecho 17 milímetros, abertura palpebral del ojo izquierdo 14 milímetros. Estas cifras confirman la impresión recogida a simple vista de que la exoftalmía había aumentado después de la operación, ya que la protrusión ocular antes de la tiroidectomía era de 18 milímetros.

Ante estos hechos pensamos emplear la paraoxipro-
piofenona (H-365) pero no nos fué posible conseguirla,
sugerimos entonces la posibilidad de suministrar ti-
roides e incluso de efectuar la irradiación de la hi-
pófisis. Antes de iniciar el tratamiento con tiroides
realizamos un metabolismo basal que dió como resulta-
do más 9, y un electrocardiograma que no mostró mayo-
res alteraciones, solo que los complejos eran de muy
bajo voltaje. La enferma tenía una presión máxima de
145 milímetros de mercurio y una mínima de 85, su pul-
so era de 78 por minuto.

Como tuvimos dificultades en conseguir tiroxina,
el día 20 de agosto empezó a tomar un comprimido dia-
rio de Tirobrom, a la semana de tratamiento comenzamos
a dar dos comprimidos diarios de 10 gamas de Ginestre-
ne, la presión de la enferma era: Mx 130 Mn 85 y su pul-
so de 82 por minuto.

El 6 de septiembre nuevamente concurre al servicio
y entonces reemplazamos el Tirobrom por la Tiroxina,
de la que suministramos dos comprimidos de 0,2 milí-
gramos por día.

A la semana, es decir el 13 de septiembre, nuevamen-
te realizamos una exoftalmometría que da los siguien-
tes resultados: en ambos ojos 25 milímetros; abertura
palpebral del ojo derecho 15 milímetros, abertura pal-
pebral del ojo izquierdo 14 milímetros. Como vemos la
protrusión ocular, lo mismo que la abertura palpebral
han experimentado una reducción; los fenómenos subje-
tivos si bien han disminuído algo persisten en forma
manifiesta.

Siempre el pulso y la tensión arterial se mantienen dentro de los valores normales, ellos son ahora de: Mx 130, Mn 80, y un pulso de 76 por minuto. La dosis diaria de tiroxina es elevada a cuatro comprimidos de 0,2 miligramos.

Mientras estamos efectuando éste tratamiento la enferma sufre una sinusitis de la cual cura con penicilina y nebulizaciones de penicilina.

El día 20 de septiembre después de haber comprobado que la enferma tolera perfectamente la tiroxina aumentamos las dosis a cinco comprimidos diarios, para contrarrestar una ligera excitación nerviosa que experimenta la paciente le aconsejamos tomar lumnalinas.

Durante los días subsiguientes seguimos manteniendo la misma dosis de tiroxina, el 24 de octubre la enferma es nuevamente objeto de una exoftalmometría - comprobándose ahora las siguientes cifras: en ambos ojos 24 milímetros, abertura palpebral del ojo derecho 14 milímetros, abertura palpebral del ojo izquierdo 13,5 milímetros. Se estudia el estado de su musculatura ocular y se comprueba que no existe compromiso de la misma, el punto base de convergencia es normal.

El día 30 de octubre la tiroxina se rebaja a tres comprimidos diarios y ésta es la dosis que actualmente se mantiene.

Como vemos la exoftalmía, que llegaba a ser de 28 milímetros en un ojo se ha ido reduciendo, lo mismo que la abertura palpebral; aunque los síntomas subjetivos que son tan molestos persisten en buena parte de ellos.

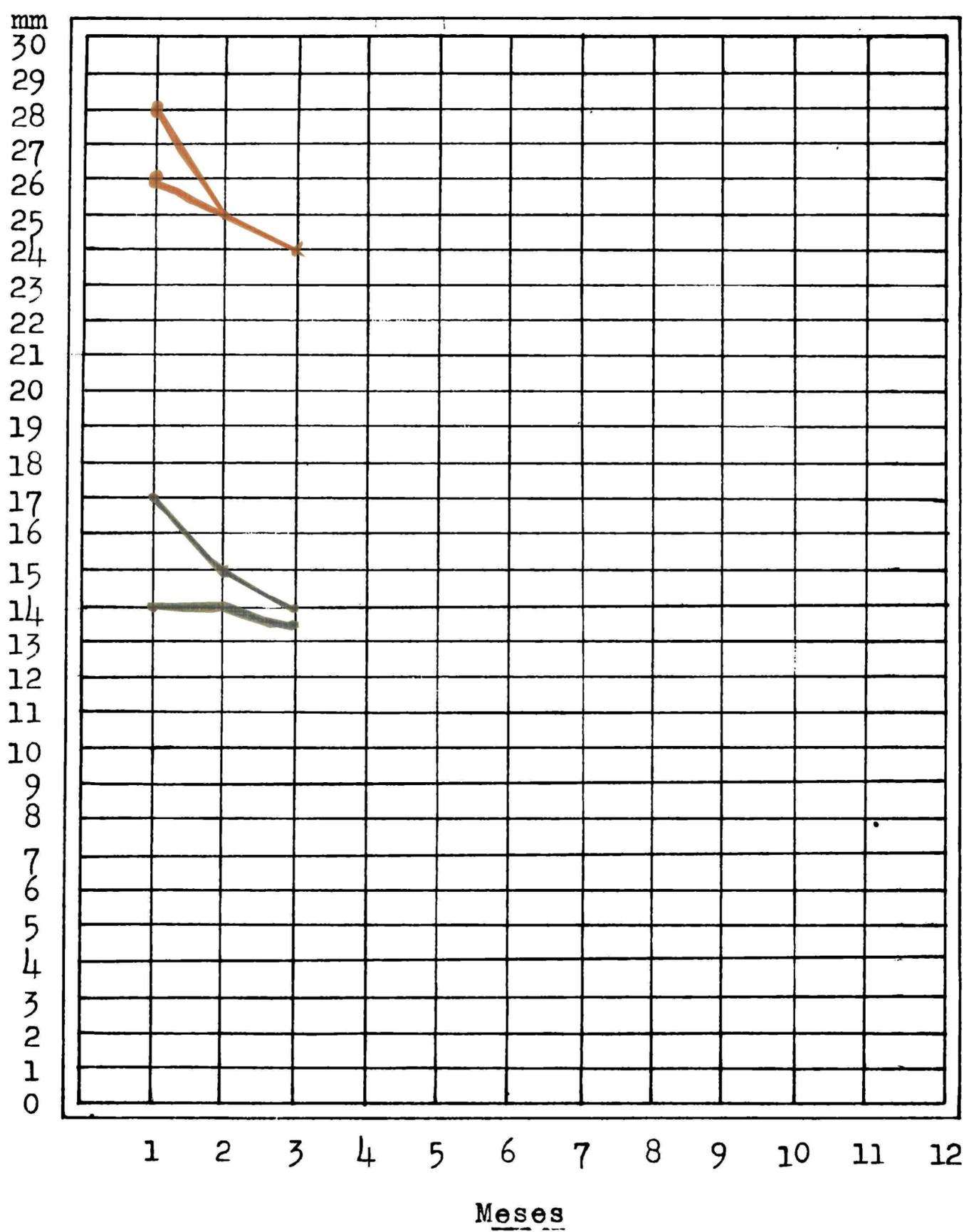
A continuación presentamos tres fotos de la enferma, de frente y de los dos perfiles que permiten comprobar las alteraciones oculares a que hemos hecho referencia en nuestro trabajo, y también insertamos el gráfico de la curva exoftalmométrica y de la curva de la abertura palpebral.





— CURVA EXOFTALMOMETRICA

— CURVA DE ABERTURA PALPEBRAL



Resumiendo los hechos vemos que estamos ante una enferma que fué interpretada como portadora de un bocio exoftálmico y que tenía una mediana protrusión ocular. Al no dar resultado los tratamientos médicos para la cura de su hipertiroidismo fué objeto de una tiroidectomía, como consecuencia de la cual su exoftalmía experimentó un marcado aumento, apareciendo además otros síntomas oculares propios de la exoftalmía tirotrófica. Estábamos pues ante un caso de exoftalmía maligna secundario a una tiroidectomía que como sabemos son los más reacios al tratamiento.

Basándonos en la patogenia de la enfermedad, en la que como ya hemos visto tiene importancia fundamental la hiperactividad hipofisaria, decidimos emplear la tiroxina con el objeto de frenar la secreción de la hormona tirotrópica del lóbulo anterior de la hipófisis; además por lo que también significan como depresores de la hipersecreción tirotrófica y por tratarse de un caso postmenopáusico hemos asociado a la tiroxina el empleo de estrógenos.

Con el tratamiento instituido hemos logrado en muy poco tiempo reducir la marcada exoftalmía existente y esperamos, continuando el tratamiento durante un lapso mayor, llevarla a valores muy inferiores a los hasta ahora obtenidos.

También tuvimos oportunidad de ver otra enferma de exoftalmía tirotrófica; Susana de Bianco, argentina, de 53 años de edad quien hace 7 años fue objeto de una tiroidectomía con motivo de presentar un cuadro de en-

fermedad de Basedow sin exoftalmía. Al año de realizada la intervención quirúrgica la enferma nota la aparición de una protrusión ocular que ha ido aumentando progresivamente.

En marzo de éste año concurre al consultorio, donde comprobamos que la enferma presenta síntomas de hipertiroidismo, su metabolismo basal es de más 25. La presión arterial es de Mx 16, Mn 9; tiene una fibrilación auricular.

Lo que más llama la atención es una evidente exoftalmía de ambos ojos, que se presentan brillantes, de mirada fija, con la conjuntiva surcada de una fina red de vénulas. Existe fotofobia, lagrimeo y edema de párpados.

El doctor Romano Yalour le practicó la exoftalmometría que da en ambos ojos 26 milímetros, la abertura palpebral es de 16 milímetros para el ojo derecho y de 18 milímetros para el ojo izquierdo.

Desgraciadamente la enferma no volvió a concurrir al consultorio por lo que no pudimos efectuarle el tratamiento ni seguir su evolución.

El caso citado en primer término tiene la importancia de que nos permite certificar de que los cuadros exoftalmía tirotóxica y exoftalmía tirotrófica son completamente diferentes e independientes entre sí, y además permite corroborar el papel fundamental que desempeña la hiperactividad hipofisaria en la génesis de la exoftalmía tirotrófica.

Finalmente como conclusiones podemos decir:

I- Es fundamental establecer el diagnóstico diferen-

cial entre exoftalmía tirotóxica y exoftalmía tirotrófica antes de instituir el tratamiento.

2- En los casos de exoftalmía tirotrófica es imprescindible abstenerse de efectuar la tiroidectomía, ya que ésta agrava sobre manera la protrusión ocular y la hace más reacia a los tratamientos posteriores.

3- Una vez establecido el diagnóstico de exoftalmía tirotrófica el tratamiento correspondiente debe instituirse de inmediato.

4- Con los extractos tiroideos se obtiene éxito terapéutico por la acción depresora que ellos tienen sobre la hiperactividad hipofisaria.

5- El tratamiento debe ser prolongado y los enfermos estrechamente vigilados; la evolución de la exoftalmía se comprueba mediante las reiteradas y periódicas exoftalmometrías.

BIBLIOGRAFIA

- Adrogue Esteban y Cerboni Federico: Exoftalmías no inflamatorias. Archivos de Oftalmología de Buenos Aires. Tomo XXII. N 1-3.
- Albert A. The experimental production of exophthalmos in fundulus bay means of anterior pituitary extracts. Endocrinology. 37:389. 1945.
- Barlaro Pablo: La glándula tiroides.
- Bastienie y R. F. Tagnon: The development of malignant exophthalmos with ophthalmoplegia following treatment with thyroid nihiliting agents. Acta clin. Belg. 1:531-535, Nov. 46.
- Beierwalter W. H.: Exophthalmos and thiouracil therapy.
- Bowen B. D. y Beck G. M.: Hyperthyroidism with malignant exophthalmos. J. A. M. A. 131:1209-1210. Agosto 10 del 46.
- Brain W., Russell, Turnbull H. M.: Exophthalmic ophthalmoplegia. Quart. J. Med. 7-293. 1938.
- Bradley A. E.: Relationship between ocular disorders and thyroid dysfunction. J. Iowa M. Soc. 38:435-437. Oct. 48.
- Braz da Silva P.: Tiroide e manifestacoes oculares. Revista Médica Brasileira. Año 4to. Tomo X. 1943.
- Bustos Fernando: Relaciones entre timo, miastenia y exoftalmía en el síndrome de Basedow. Academia Argentina de Cirugia - Boletines y Trabajos. Tomo XXX 1946.
- Caeiro José A.: Hipertiroidismo.

Caeiro José A.: El bocio tóxico.

Capurro y Schenone: Síndrome de Graves-Basedow con exoftalmía unilateral. El Día Médico, 2do. semestre 1942.

Ceballos Alejandro y Rosenblat S.: Enfermedad de Basedow. Exoftalmía progresiva post-operatoria. Prensa Médica Argentina. 1943.

Carrega Casaffousth C. F. y Brage Diego: Exacerbación exoftálmica por excitación del diencéfalo en la enfermedad de Basedow y su comportamiento en relación a la hiperfunción tiroidea. Semana Médica del 47.

Cope C. L.: Endocrine disorders. Progress in clinical medicine.

Corelli D.: Relation between thyroidectomy and exophthalmos; experimental study. Chirurgia 2:296-304. Julio-Agosto del 47.

Craig J. D.: Malignant exophthalmos (2 cases of successful treatment). J. A. M. A. 136:946. Abril del 48.

Critchley y Cameron: Exophthalmic ophthalmoplegia treated with prostigmine (neostigmine). Lancet 1:751. Mayo del 48.

Del Castillo y Galli Mainini: Exoftalmía oftalmopléctica e hipertiroidismo. Revista de Medicina. Tomo IV.

Del Castillo y Reforzo Membrives: Aspecto de la patogenia del hipertiroidismo. La Semana Médica. Volúmen 46. 1932-1939.

Dobyns, B. M.: Studies on exophthalmos produced by thyrotropic hormone. A study of exophthalmos produced by thyropropic hormones and the influence of the

testes on the exophthalmos. Surg., Gynec. y Obst. 82: 290, 1946.

Dobyns B. M.: Changes induced in various tissues and organs (including the orbit) by thiotropic hormone and their relationship to exophthalmos. Surg., Gynec. y Obst. 82:609, 1946.

Dobyns B. M.: Further study of changes induced in fat by thyrotropic hormone (Tissue reactions associated with exophthalmos). Surg., Gynec. y Obst. 82:717, 1946.

Eden K. C. y Trotter W. R.: Lid retraction in toxic diffused goiter. Lancet 2:385.

Gennes L. de, Mahoudeau D., Bricaire, H. y Vuillau-mey J: Sobre un caso de exoftalmía maligna notable-
mentá influenciado por medicamentos frenadores de la hipófisis.

Heredia Pablo: Tratado de endocrinología.

Harry N. M.: Exophthalmos in goiter. (Review) 1941.

Giglio Irma C. de: Exoftalmía. Trabajo de adscrip-
ción.

Klotz H. P.: Regression of malignant edematous exoph-
thalmous following estrogen therapy and irradiation of
pituitary region. Ann. d'endocrinol. 9:184-187. 48.

Lederer J.: Favorable effects of strogen in certain
cases of lasedowian exophthalmos. Ann. d'ocul. 181:
37-45. Jan. 48.

Mann, Ida: Exophthalmic ophthalmoplegia, relation to
thyrotoxicoin. Americal J. Ophth. 29:654-673, June 46.

Mulvany: The exophthalmos of hypertiroidism. Ame-
rical Journal of ophthalmology. 1944.

Marine, D. y Rosen, S. H.: Exophthalmos in thyroidectomized guinea pigs by thyrotropic substance of anterior pituitary, and the mechanism involved. Proc. soc. Exper. Biol. & Med. 30:901, 1933.

Means, J. H.: Hyperophthalmopathic Graves' disease. Ann. Int. Med. 23:779. 1945.

Means, J. H., Hertz S. y Williams, R. H.: Graves' disease with dissociation of thyrotoxicosis and ophthalmopathy. Tr. A. Am. Physicians 56:67, 1941.

Means, J. H.: La tiroides y sus enfermedades.

Pochin, E. E.: Exophthalmos in guinea pigs injected with pituitary extracts. Clin. Sc. 5:75, 1944.

Pochin, E. E.: Mechanism of lid retraction in Graves' disease. Clin. Sci. 4-91.

Romano Yalour Rafael: Exoftalmía. Resultados del tratamiento médico. Prensa Médica Argentina, Vol. 36.

Rundle, F. F. y Pochin, E. E.: Orbital tissues in thyrotoxicosis. Clin. Sci. 5-51, 1944.

Rundle F. F. y Wilson C. W. Bulging of eyelids with exophthalmos. Clin. Sci. 5-31, 1944.

Rundle F. F. y Wilson C. W.: Ophthalmoplegia in Graves' disease. Clin. Sci. 5-17, 1944.

Runfle F. F. y Wilson C. W.: Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special references to the effect of thyroidectomy. Cli. Sci. 5-177, 1945.

Sloer Moises: Yohimbinoterapia en las exoftalmías residuales del bocio exoftálmico.

Smelser G. K.: Comparative study of experimental and

clinical exophthalmos. Amer. J. Ophthal. 20-1189.
1937.

Sverdlick José: Exoftalmomaligno, operación de Rue-
demann. Prensa Médica Argentina.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'G. Sverdlick', written in a cursive style.

See 97 pages
[Signature]

INSTITUTO DE CIENCIAS MEDICAS



RAFAEL LAFUENTE
OFICINA MAYOR A
CARGO DE LA PROSECRETARÍA