
VIÑETA HISTÓRICA “PROF. DR. ABRAHAM GUITELMAN”

Fisiopatología del exoftalmos endocrino. Aspectos históricos

Pathophysiology of Endocrine Exophthalmos

Pisarev MA

Deptos. de Radiobiología, CNEA y de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA

RESUMEN

La fisiopatología del exoftalmos endocrino ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. En primer lugar fue necesario que los trabajos originales de Graves y de Basedow asociaran la alteración ocular con la disfunción tiroidea. Estudios complementarios demostraron que el exoftalmos también se puede observar en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto. Estudios posteriores han demostrado la presencia de una sustancia o factor al que denominaron Factor exoftalmizante en el suero de pacientes. La demostración experimental de que se podía producir exoftalmos por un mecanismo autoinmune y la demostración de la presencia de un estimulador tiroideo de acción prolongada (LATS) llevó al concepto actual acerca de la participación de un mecanismo inmunológico en la fisiopatología de esta afección. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:134-137, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: exoftalmos, autoinmunidad, Graves, tiroiditis, tiroides

ABSTRACT

The pathophysiology of endocrine exophthalmos has changed with the advances of Medicine. Described for the first time associated with hyperthyroidism by Graves and von Basedow, further studies demonstrated that it also may occur in patients with autoimmune thyroiditis. It is caused by the increase of retro ocular tissue volume. An exophthalmos producing substance (EPS) was found in the serum of those patients. The experimental demonstration that exophthalmos may be produced by an autoimmune mechanism, and the finding that a circulating immunoglobulin, the Long Acting Thyroid Stimulator (LATS) is the cause of Graves disease, led to the present concept on the pathogenesis of this disease. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:134-137, 2012**

The authors do not have conflicts of interest.

Key words: exophthalmos, thyroid, autoimmunity, Graves, thyroid

INTRODUCCIÓN

La oftalmopatía que suele acompañar al hipertiroidismo fue descripta tanto por Graves como por von Basedow en sus primeras publicaciones. En realidad esta entidad comprende un conjunto de alteraciones generales y oculares que responden a diferentes mecanismos patogénicos, los generales debidos al exceso de hormonas tiroideas, en tanto

que los oculares responden a otros^(1,2). La oftalmopatía involucra a diferentes estructuras y produce:

- a. exoftalmos o protrusión ocular
- b. retracción palpebral
- c. quemosis
- d. alteraciones de los músculos oculares

La protrusión ocular se debe al aumento del volumen del tejido retro ocular que se encuentra dentro de una caja ósea rígida. Por lo tanto la masa

tisular hipertrofiada sólo puede expandirse en sentido ántero-posterior, empujando al globo ocular hacia adelante. El exoftalmos puede manifestarse antes, conjuntamente o luego del desarrollo de los síntomas de hipertiroidismo. En raras ocasiones puede cursar con eutiroidismo. Por otra parte el exoftalmos no es exclusivo de la enfermedad de Graves-Basedow, también se ha encontrado en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto^(1, 3).

Acompañan al exoftalmos otras alteraciones del área, como la retracción palpebral, quemosis, alteraciones de los músculos orbitarios, que no serán analizados en esta revisión.

HIPÓTESIS ACERCA DE LA FISIOPATOLOGÍA DEL EXOFTALMOS

Papel del sistema simpático

Una de las primeras hipótesis le atribuyó al sistema simpático la causa de la protrusión ocular. Ésto se debió a que en el hipertiroidismo hay signos y síntomas de hiperactividad simpática, como la taquicardia, insomnio, palpitaciones y, obviamente, la retracción palpebral⁽¹⁾. Pero esta idea fue gradualmente abandonada⁽¹⁾.

Tirotrofina y Factor Exoftalmizante

La demostración que la inyección de TSH parcialmente purificada produce hiperplasia e hiperfunción tiroidea⁽⁴⁾ llevó a la idea que también podía participar de la patogénesis del exoftalmos. Y se propuso que en el suero de estos pacientes habría una molécula causante del exoftalmos a la que se denominó exophthalmos producing substance o EPS⁽⁵⁾ o Factor Exoftalmizante. Los primeros ensayos para determinar su existencia se basaron en que la inyección intracelómica de suero de pacientes a ciertos pececitos producía exoftalmos, medido por la distancia intercorneal con un calibre⁽⁶⁻⁸⁾. Los primeros resultados fueron alentadores ya que se demostró la correlación entre los niveles de este factor y la evolución del paciente⁽⁶⁻⁸⁾. Pero dado que la pecera donde se criaban los animalitos debía tener una provisión constante de aire con oxígeno se observó que en ocasiones las burbujas de aire se introducían en el espacio retroocular del pez y le causaban un exoftalmos no específico. Pero ésto no invalidó la hipótesis acerca de la existencia del EPS en el suero de estos pacientes. Diferentes estudios demostraron que la inyección de extractos

de hipófisis anterior o preparados semipurificados de TSH producían exoftalmos en cobayos^(2,9).

La siguiente pregunta fue ¿cuál es la naturaleza y origen del EPS? En esos tiempos se creía que el hipertiroidismo era causado por un exceso de TSH circulante. Y esto se apoyaba en los estudios experimentales que demostraron que la administración de polvo de extractos de hipófisis anterior a animales produce hiperfunción tiroidea y bocio⁽⁴⁾. La demostración que la inyección a los peces de una preparación de TSH semipurificada (Ambinon, Organon, Holanda) causaba exoftalmos avaló la hipótesis de que el EPS podía ser la misma TSH⁽²⁾. Pero esta hipótesis fue un poco más allá. Brunish^(10,11) demostró que la digestión de la TSH con pepsina generaba un fragmento de la molécula original con propiedades exoftalmizantes al que equipararé con el EPS. Vale decir, que el EPS podía ser un fragmento de la misma TSH. Ésto equivalió a identificar este fragmento de la TSH con el factor detectado en el suero de pacientes.

¿Cuál es el mecanismo que lleva a la producción de exoftalmos? ¿Qué cambios bioquímicos se producen en el tejido retroocular para que aumente su volumen?

Fueron Asboe Hansen y col.⁽⁹⁾ quienes atribuyeron al aumento de los mucopolisacáridos (MPS) o glicosaminoglicanos, (GAGS) retroorbitarios la causa del exoftalmos. Estos compuestos se caracterizan por acumular sales de sodio, que por su hidrofilia atraen agua y aumenta el volumen retroorbitario. Se demostró que la inyección del digesto pepsínico de la TSH^(12,13), o la de anticuerpos anti TSH⁽¹⁴⁾, a cobayos aumentaba la incorporación de ³⁵S a los MPS o GAGS, y el contenido de hexosaminas, avalando esta hipótesis.

Long Acting Thyroid Stimulator (LATS,Thyroid Stimulating antibodies, TSAb)

Para apoyar la hipótesis de que la excesiva secreción de TSH era la causante del hipertiroidismo, era necesario demostrar su aumento en el suero de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow. En aquellos años solo existían métodos de detección biológica, como el contaje de gotas de coloide desarrollado por De Robertis. Pero la sensibilidad del método no era suficiente para discriminar diferencias entre suero normal y patológico. Por los años 1950 se comenzó a usar el ¹³¹I para el estudio de la función tiroidea. Adams y Purves⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ desarrollaron un método para valorar TSH en

suero humano. El mismo se basaba en utilizar cobayos cuya tiroidea era previamente "marcada" con ¹³¹I. La secreción de sus hormonas se detectaba por la medición de la radiactividad en sangre. La inyección de TSH vía i.v. determinaba una descarga de radiactividad a sangre que era máxima a alrededor de los 30-45 minutos y que guardaba una relación dosis-respuesta. Pero al inyectar suero de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow el pico máximo de radiactividad sanguínea aparecía a los 90-120 minutos. Ésto llevó a denominar a este nuevo factor como Estimulador Tiroideo de Acción Prolongada o "Long Acting Thyroid Stimulator o LATS". Poco después, McKenzie y Singh⁽¹⁸⁾ mejoraron el método al realizarlo en ratones, que por un lado permitían que la inyección intravenosa se realizara en la cola del ratón, y que el menor tamaño del animal aumentara la sensibilidad de esta técnica. Este método se generalizó y fue útil no solo para el diagnóstico sino también para pronosticar la curación o la recidiva de la enfermedad. Los mismos autores y otros demostraron que el LATS es una inmunoglobulina, postulando que la enfermedad de Graves Basedow se debe a un mecanismo autoinmune. Sin embargo, pronto se demostró que si bien hay relación entre los niveles de LATS y la hiperfunción tiroidea, no la hay siempre en lo referente al exoftalmos⁽¹⁾.

Mecanismos autoinmunes

Por esos años demostramos, por primera vez, que se podía producir exoftalmos experimental por un mecanismo autoinmune. La inmunización de cobayos con su propio tejido retroocular determinó no solo el desarrollo de exoftalmos sino también la aparición en suero de anticuerpos contra el tejido retroocular⁽¹⁹⁾. Singh y McKenzie⁽²⁰⁾ confirmaron que este mecanismo autoinmune también generaba exoftalmos en ratones, y que la síntesis de GAGS retrooculares estaba aumentada⁽²¹⁻²⁴⁾.

Estudios en pacientes

El análisis de la histopatología del tejido retroocular demostró la presencia de una infiltración linfoplasmocitaria que sugirió la participación de un mecanismo inmunológico⁽²⁵⁾.

Los estudios realizados en muestras de tejido retroocular de pacientes con exoftalmos demostraron el aumento en el contenido de GAGS apoyando la idea que estos compuestos juegan un

importante papel en la fisiopatología de esta afección⁽²⁶⁾. Asimismo se demostró que en algunos de estos pacientes se eliminan excesivas cantidades de GAGS en la orina. Otros estudios demostraron que había unión de anticuerpos antitiroglobulina y de la propia tiroglobulina a membranas celulares de tejido retroocular obtenido de pacientes con exoftalmos⁽²⁶⁾ así como la unión de TSH y de su fragmento posdigestión con pepsina, el llamado EPS, a las mismas membranas⁽²⁷⁾.

El conocimiento de la fisiopatología de la oftalmopatía permitió categorizarla como enfermedad autoinmune. Los múltiples avances posteriores se enfocaron en determinar cuáles eran los tejidos target dentro de la órbita, el antígeno común entre la tiroidea y el tejido retroocular, los tipos de oftalmopatía y los grados de actividad y severidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Perros P, Dickinson AJ.** Ophthalmopathy, en The Thyroid, LE Braverman & RD Utiger eds, 9th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, New York, pag. 474 2005
2. **Pisarev MA, DeGroot LJ.** Recent advances in endocrine exophthalmos. Acta Endocrinol Panam 1:171-175, 1970
3. **Wyse EP, McConahey WM, Woolner LB, Schultz DA, Kerns TP.** Ophthalmopathy without hyperthyroidism in patients with hystologic Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 28:162-1628, 1968
4. **Spaulding SW.** Biological actions of thyrotropin, The Thyroid, ob.cit. Pag. 183, 2000
5. **Smelser GK.** A comparative study of experimental and clinical exophthalmos. Am J Ophthalmol 20:1189-1194, 1937
6. **Dobyns BM, Wright A, Wilson L.** Assay of EPS in the serum of patients With progressive exophthalmos. J Clin Endocrinol Metab. 162:648-654, 1961
7. **Dobyns BM, Wilson L.** An exophthalmos producing substance in the serum of patients with progressive exophthalmos. J Clin Endocrinol Metab. 139:402-406, 1954
8. **Schirmer KE.** Intercorneal diameter measurement for exophthamogenic Factor. Amer J Ophthamol 53:973-977, 1962
9. **Asboe-Hansen A, Lamberg BA, Wegelius O.** The uptake of radioactive sulphur reto orbital connective tissue and Harder' gland in the guinea pig. Acta Endsocr. (Kbh) 22:407-411, 1956
10. **Brunish R.** The production of experimental exophthalmos. Endocrinology 62:437-442, 1958
11. **Brunish R, Hayashi K, Hayashi J.** Exophthalmos producing substance. Mode of action, Origin Exptal Eye Res. 1:221-225, 1962
12. **Pisarev MA, Altschuler N, Degrossi OJ.** Biologic studies on the relationship between thyroid stimu-

- lating and ophthalmotropic activities. *Acta Physiol Lat Amer* 17:182-186, 1967
13. **Pisarev MA, Altschuler N, Degrossi OJ.** Relationship between TSH and exophthalmogenic substance. Technical Reports, AEC, 1-6, 1968
 14. **Wegelius O, Jokinen ES.** The hexosamine content of the orbit in relation To anti thyrotrophin antibodies titer in the serum of TSH-treated rabbits with and without cortisone administration. *Acta Endocrinol. (Kbh)* 41:474-480, 1962
 15. **Adams DD, Purves HD.** A new method of assay for thyrotrophic hormone. *Endocrinology* 57:17-24, 1955
 16. **Adams DD, Kennedy TH, Purves HD, Siret NE.** Failure of TSH-antisera to neutralize long-acting thyroid-stimulator. *Endocrinology* 70:801-805, 1962.
 17. **Adams DD, Kennedy TH, Purves HD.** Comparison of the thyroid stimulin hormone content of serum from thyrotoxic and rathyroid people. *J. Clin. Endocr. Metab.* 29:900-903, 1969
 18. **McKenzie JM.** Assay of thyroid-stimulating antibodies (TSAb) of Graves disease, en *The Thyroid*, ob.cit. capitulo 24, pag. 559-565, 1984
 19. **Pisarev MA, Altschuler N, Davison TA.** Immune exophthalmos due to. Harderian gland antigen. *Endocrinology* 83:339-343, 1968
 20. **Singh SP, McKenzie JM.** Effects of thyrotrpin on 35S-sulfate uptake by mouse Harderian gland. *Endocrinology* 85:952-955, 1969
 21. **Singh McKenzie JM.** 35S-sulfate uptake by mouse hardeian gland: effect of serum from patients with Graves´ disease. *Metabolism* 4:422-427, 1971
 22. **Singh SP, McKenzie JM.** Studies on the homologous immunization with mouse Harderian gland. *Metabolism* 3:293-298, 1971
 23. **Singh SP, McKenzie JM.** The influence of thyrotropin on Harderian gland glycosaminoglycans of the mouse. *Proc Soc Exper Biol Med.* 135:478-482, 1970
 24. **McGill DA, Asper SP.** Pathogenesis of endocrine exophthalmos. *New Engl J Med* 267:18-22, 1962
 25. **Winand RJ.** Contenne des glycosamines dans le tissue retro oculaire des goitre exophthalmique. *C R Soc Biol. (Paris)* 158:1953, 1964
 26. **Winand RJ, Mahieu P.** Prevention of malignant exophthalmos after treatment of thyrotoxicosis. *Lancet* 1:1196-1198, 1973
 27. **Winand R, Kohn LD.** The binding of (PH) thyrotropin and (3H) labelled exophthalmopgenic factor by plasma membranes retro-orbital tissues. *Proc Natl Acad Sci. (USA)* 60:1711-1715, 1972