

PATOGENIA DA DOENÇA DE CUSHING EM FACE DA HISTOPATOLOGIA ANTI-HIPOFISARIA ESTUDO CRÍTICO. (1)

Raffaele Stigliani

(Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas)

Do grande capítulo das obesidades patológicas, ainda tão obscuro em 1932, fez-se destacar um tipo bem característico, — aquele que o grande cirurgião americano HARVEY CUSHING relacionou a uma lesão da hipófise, e deu o nome de “basofilismo pituitário”. Essa entidade mórbida, mais conhecida hoje sob o nome de “doença de Cushing”, é clinicamente caracterizada pela tríade sintomatológica seguinte: hipertensão, impotência ou amenorréia, adiposidade. Estes sintomas teriam seu substratum anatômico na hipófise; mais precisamente: a hipertensão seria expressão do aumento de células basófilas e de sua infiltração no lobo posterior; é às células basófilas, com efeito, que se atribui a secreção da pitressina, hormônio vasopressor hipofisário. A impotência ou a amenorréia seriam causadas por um excesso de hormônio gonadotrópico, produzido pelas células basófilas hipofisárias, — e que acabaria por esgotar a atividade das gônadas. A adiposidade seria devida à produção excessiva dos hormônios dos lobos anterior e médio da hipófise, — os quais exercem sua ação sobre os centros do tuber. Esta explicação tão lógica da doença, em face de um adenoma basófilo da antehipófise, pôsto em evidência por CUSHING nesta entidade patológica, parecia realmente ter resolvido o problema. Era o estudo de CUSHING baseado em dez observações colhidas na literatura mundial, e mais duas observações pessoais. Todavia, este conceito não se manteve intacto por muito tempo; sofreram as idéias sobre a doença de CUSHING uma evolução, que resultou em modificações profundas nos pontos de vista iniciais. Tem o estudo da

(1) Recebido para publicação em 1-12-48.

patogenia desta doença não apenas interesse especulativo, mas também interesse prático de vez que é o conhecimento da glândula de secreção interna atingida que indicará ao médico as pesquisas que conduzirão à terapêutica apropriada.

A descrição inicial da sintomatologia da doença sofreu acréscimos; descreve-se hoje da forma seguinte o seu quadro completo: Adiposidade muito precoce com características topográficas bem determinadas: são atingidos a face, o pescoço e o tronco, enquanto que os membros se conservam normais; o rosto, de coloração vermelha intensa, mostra o aspecto característico do "facies lunare", revelando uma obesidade de tipo pletórico, hiperestênico, que difere portanto da obesidade flácida da distrofia adiposo-genital, na qual, ademais, não se observa aquela disposição segmentar descrita para a doença de CUSHING. Outro caráter desta adiposidade é o de ser, muitas vezes, dolorosa. Sobretudo nas mulheres observa-se uma hipertricose representada pela presença de barba e de pelos em outras regiões do corpo, dando à mulher um aspecto viriloide; mas, este "virilismo pilar" pode faltar, encontrando-se mesmo uma calvice precoce; de qualquer forma, nunca é o virilismo pilar tão pronunciado como o que se observa nos casos de certos tumores das supra-renais. Em 75% dos casos há uma osteoporose que atinge sobretudo a coluna vertebral e as costelas; mostram as vértebras uma descalcificação difusa precoce aos raios X, um adelgaçamento dos corpos vertebrais, os discos apresentam uma expansão globulosa no seu centro, sem alterações da estrutura óssea; o aspecto pode corresponder ao da osteomalácia. Há, então, dores raquidianas que podem se tornar muito intensas, como o tipo das dores radiculares, quando a descalcificação está muito avançada. O peso das regiões elevadas do corpo se torna excessivo devido ao desenvolvimento da obesidade; observam-se então incurvações cifóticas de evolução rápida, sobretudo na região cervico-dorsal, com diminuição evidente da estatura do paciente, por vezes mesmo com fraturas espontâneas também das extremidades. A osteoporose evolúe por surtos e pode sofrer períodos até muito longos de acalmia, durante os quais não há modificações do metabolismo mineral; nos surtos de atividade, porém, têm-se valores muito altos da

calcemia (12-14mg%), sendo também elevada a fosfatemia (4-6 mg%). As perturbações sexuais não faltam nunca; nas mulheres, a depressão da atividade sexual se manifesta com supressão repentina das menstruações e aparecimento de virilismo com hirsutismo; no homem, manifesta-se com impotência completa e atitudes feminis (voz, cabelos, etc.). A hipertonia é raramente ausente nas pessoas idosas, alcançando 250 mm de mercúrio. É labil nas primeiras fases, torna-se estável mais tarde, e nas fases avançadas pode conduzir a hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo, que podem terminar por sintomas de insuficiência miocárdica de tipo arterioesclerótico; há, também, aumento da colesterolemia. Há, por vêzes, hiperglicemia que pode alcançar valores muito elevados (três por mil), com grandes oscilações; por vêzes, há glicosúria. Têm-se, portanto, as características de uma diabetes hipofisária. São também típicas as estrias cutâneas — “*striae cutis distensae*”, localizadas sobretudo no abdomen, e também nas pernas, coxas, seios, braços, etc. Estas estrias têm um comprimento de 3-6cms. e são de cor marron-púrpura. Frequentemente encontra-se ainda hipoglobulia, astenia, adinamia extrema, albuminúria, cilindrúria. A doença atinge sobretudo as mulheres, começando pela idade de dezoito a trinta anos, por uma sensação de fome que leva a uma rápida e imprevista adiposidade, nervosidade, excitabilidade e, em seguida, astenia e apatia. A evolução é em média de quatro a cinco anos.

Qual a patogenia desta doença? Como vimos, CUSHING localizou-a claramente na hipófise; seria um adenoma basófilo antehipofisário o responsável pela sintomatologia descrita. Mas, dissemos também que a doença de CUSHING teve a sua fisionomia modificada nêstes últimos anos e não nos devemos admirar se a complexa sintomatologia descrita permitiu a de CANDIA e GAMNA falarem em “poliendocrinosimpatose”. Mas, enquanto o illustre clínico de Turim pretendeu estender a responsabilidade a tôdas as glândulas de secreção interna, incluída a hipófise, quiseram outros autores deslocar esta responsabilidade da hipófise para o hipotálamo e para a supra-renal. KONSCHEGG, KALBFLEISCH, KRAUS afirmam, com efeito, que as alterações hipofisárias e suprarenais seriam secundárias a uma alteração primitiva, talvez de origem nervosa, do metabolismo das gorduras

e da colessterina; mas às alterações hipofisárias não se poderia atribuir a etio-patogenia fundamental da doença. GREPPI e REDAELLI se referem ao binômio hipófise-suprarenais, sendo a disfunção sempre comandada pela hipófise. MARANON, BAUER, BERBLINGER, ULRICH, ao contrário, falam francamente de um interrenalismo secundário; alguns autores admitem uma insuficiência secretória das células basófilas antehipofisárias. ROSSELLI DEL TURCO fala de uma displasia primitiva das glândulas supra-renais. RAAB aproxima o aspecto histológico da hipófise ao da senescência precoce.

Devemos, portanto, examinar as teorias patogénicas seguintes: hipofisária, hipotalâmica, suprarenaliana, e da distrofia geral. Este exame será feito mediante uma revisão dos casos publicados até o momento — os quais estão reunidos na bela monografia de Sirtori (mil novecentos e quarenta e um) e que são em número de oitenta e quatro. Na Itália foi a doença de Cushing encontrada um certo número de vezes e mereceu interessantes publicações da parte de: GAMNA, GREPPI e REDAELLI, PESERICO, FORCONI, MINCIOTTI, LURÁ, PERO, CUCCA, REBEZ, GAETANI e LANZA, STEFFANUTTI, DE GANDIA, PATRASSI, SANSONO, LEVI, CAPANI, ROSSELLI, DEL TURCO, SIRTORI.

Vimos que KRAUS afirmou que o hiperpituitarismo basófilo não representa nem a causa nem o substratum da doença de Cushing, mas apenas um fenómeno secundário, que seria expressão de uma adaptação compensadora às condições metabólicas alteradas.

Não sei que significação se deva atribuir à única experiência do autor, que enxertou o adenoma basófilo de um portador da doença de Cushing e não obteve modificações na esfera genital, as quais, contudo, se revelaram em consequência do enxerto praticado com o adenoma de um paciente que não tinha apresentado a doença de Cushing.

Eu não creio, entretanto, que se possa admitir a explicação dada pelo Autor para a participação direta e primitiva do hipotálamo: admite KRAUS que esta participação seja desencadeada pela pressão que o adenoma basófilo hipofisário exerceria

sobre a região tuberiana. Contudo, há doença de Cushing com microadenomas basófilos, tumores que são e se conservam intraselares e que jamais podem realizar esta compressão. Realmente, pude examinar quatro observações nas quais uma compressão direta sobre o hipotálamo era respectivamente realizada por um adenoma hipofisário extraselar, um meningioma situado na imediata vizinhança da sela túrcica comprimindo a base encefálica, um carcinoma hipofisário volumoso que comprimia fortemente a região hipotalâmica e um volumoso tumor da base craneana (mixocondroma) que comprimia a região frontal direita anteriormente, bem como a região diencefálica; nestas quatro observações não havia sintomatologia cushingiana se bem que existisse rarefação e atrofia ganglionar e nevrogial por compressão, mais ou menos avançadas. Não podemos pensar, portanto, nesta patogenia para a doença de Cushing, embora não possamos excluir a participação desta importante região, revelada pelos transtornos no metabolismo das gorduras; mas, se não é possível admitir como primária a lesão do hipotálamo; veremos como se explica a sua participação secundária. Não que queiramos relacionar a hiperglobulina a uma lesão hipotalâmica; atualmente é arriscado falar-se em hiperglobulina apenas cerebral, uma vez que os trabalhos de DE RENZI se referem a um complexo genético pluriglandular, CAPELLATO E BECKER apelam para a participação da hipófise, da tiroide e das suprarenais e LANDETTI e outros se referem à tiroide somente. Devo fazer notar que o hipotálamo foi raramente estudado nas observações da doença de Cushing; apenas em nove das oitenta e quatro observações foram praticados exames que não revelaram nunca alterações; eu mesmo nenhuma alteração pude descrever nesta região, examinada histologicamente em cortes seriados.

É certamente a patogenia suprarenaliana a que tem sido olhada com maior simpatia nêstes últimos anos. Se encontramos, realmente, a doença de CUSHING descrita nos Tratados no capítulo da hipófise, — é ela, contudo, seguida por um capítulo sobre os tumores das suprarenais. — A sintomatologia clínica é, sem dúvida, muito semelhante à de certos tumores das suprarenais; devo entretanto fazer notar que a adiposidade é mais intensa na doença de CUSHING que nos tumores das suprarenais; que a

masculinização dos órgãos genitais externos da mulher é verificada em oitenta por cento dos tumores cortico-suprarenais sem que exista na doença de CUSHING, na qual não foi nunca descrita a hipertrofia do clitoris; que a hipertricose é muito acentuada nos tumores córtico-suprarenais e muito pouco na doença de CUSHING; que a hiperglicemia é muito mais frequente nos primeiros que na segunda; que a osteoporose e as estrias cutâneas são, ao contrário, pouco intensas nos primeiros e muito na segunda; assim como que as erupções aracneiformes e a eritremia; as lesões da sela túrcica são ausentes nos tumores cortico-suprarenais mas podem — embora raramente — estar presentes na doença de CUSHING sob forma de um ligeiro alargamento da sela, sem erosão. Mas, do ponto de vista anatomopatológico havia, nas oitenta e quatro observações descritas, hipertrofia das supra-renais em quarenta e quatro; em quatorze, não havendo indicação alguma sôbre as supra-renais, é de crer que estivessem elas normais; em dez, fala-se claramente em supra-renais normais; em uma observação estava uma das supra-renais atrofiada; em outra, mostrava uma das supra-renais fenômenos de autólise; em 14 havia tumores, dos quais três eram carcinomas, três simples adenomas e oito cortico-suprarenalomas.

Esta revisão da literatura impressiona, talvez, a um primeiro exame; mas, se efetivamente existem lesões das supra-renais — como também na minha observação havia uma hipertrofia desta glândula — há também um certo número de casos nos quais elas não se mostram lesadas, e estas observações são em número de doze, mesmo sem levar em conta aquêles dez casos nos quais não há referência a elas — o que faz crer que estivessem normais — e que elevariam a vinte e dois o número destas observações.

Em face destas observações, que não poderiam admitir uma participação primitiva das supra-renais na doença de CUSHING, — necessário se tornou encontrar uma explicação razoável. Acredito, então, que, se nos encontramos diante de uma questão que sômente poderá ser explicada pela casuística, — é para a fisiopatologia que nos devemos voltar antes de admitir uma patogenia suprarenaliana da doença de CUSHING, a qual nos é cabalmente desmentida por um certo número de casos.

Efetivamente, também existem as lesões da hipófise, e é necessário pôr em relêvo a estatística seguinte: nas oitenta e quatro observações referidas há, em trinta e oito dentre elas, a presença de adenoma basófilo antehipofisário — o que foi também encontrado no meu caso; em três observações havia um adenoma antehipofisário atípico; em uma, coexistiam dois adenomas basófilos; em quatro, havia adenoma basófilo e modificações de Crooke; em uma, havia conjuntamente adenoma basófilo e adenoma cromóforo. Citamos, portanto, a basofilia num total de quarenta e oito observações — às quais é necessário ajuntar um caso em que havia hiperbasofilia com cancer basófilo, mais um caso de adenoma basófilo, e mais seis observações com hiperbasofilia — o que perfaz um total de cinquenta e seis observações sobre oitenta e quatro da doença de CUSHING, que correspondem à definição dada pelo próprio CUSHING, de “basofilismo pituitário”. Nas restantes observações os autores encontraram quasi sempre lesões hipofisárias, tais como adenoma cromóforo em sete observações, em uma adenoma cromóforo e eosinófilo, adenoma de células fetais em uma, fibroangiomas, em duas, modificações de Crooke em quatro, em uma tumor d’Erdheim, (observações de ROSSELLI DEL TURCO). Em apenas duas encontrou-se atrofia, em quatro não havia lesões e em quatro o exame foi incompleto. Vemos, pois, que as lesões da hipófise são bem mais frequentes que as das supra-renais — ficando apenas sem explicação quatro observações nas quais a hipófise foi declarada normal.

Mas, eu bem sei que êste método de discussão é um pouco simplista, e que os autores que passaram a responsabilizar as supra-renais em vez da hipófise, o fizeram baseados em outras considerações. Notaram êstes autores que há muitos casos em que adenomas antehipofisários não originam a doença de Cushing. Eis aqui as estatísticas: KRAUS encontrou vinte e cinco adenomas em trezentas hipófises examinadas, isto é, quasi a mesma porcentagem encontrada por ERDHEIM e STUMME; ROUSSY e OBERLING encontraram adenomas na proporção de dez por cento em quarenta e uma hipófises examinadas; COSTELLO em 1.000 hipófises de indivíduos sem perturbações endócrinas, encontrou adenomas em vinte por cento, com um quinto de células basófilas; SUSMAN descreve oito adenomas basófilos asintomá-

tics em duzentas e sessenta hipófises examinadas, enquanto BAUER, WASSING, BERBLINGER, RUTHISAUER, RAAB, descreveram também adenomas com sintomatologia clínica incompleta... Eu próprio já encontrei adenomas assintomáticos na antehipófise, e em duzentas hipófises examinadas com outras finalidades, observei oito vezes a presença de um pequeno adenoma de células cromóforas. Se as séries são completas, e se se examinam atentamente todos os cortes acha-se não raramente um microadenoma cromóforo na hipófise; êles podem estar presentes apenas em alguns cortes, e facilmente passam despercebidos. Fizera também notar os autores que nem sempre foi encontrado adenoma na doença de Cushing.

Todos êstes argumentos são naturalmente passíveis de discussão, mas não se pode absolutamente esquecer as numerosas observações nas quais há efetivamente lesão hipofisária que se manifesta sob forma de hiperbasofilia representada frequentemente por um adenoma basófilo antehipofisário. E há autores que falam dos microadenomas antehipofisários sem sintomatologia cushingiana sem referir, contudo, que são muito mais frequentes os adenomas da córtico-suprarenal sem sintomatologia alguma. Não é possível, portanto, emprestar grande valor a esta crítica. Eu devo voltar à objeção levantada pelos autores, de que adenomas cromóforos não podem originar a doença de Cushing, mas só o farei quando vos expuzer o modo por que interpreto a patogenia desta doença. Estamos, portanto, ainda, deante da questão seguinte: é a origem supra-renal ou hipofisária? Temos já preparada a resposta; não é possível passar por cima dos fatos e não podemos esquecer que há lesão hipofisária na quasi totalidade das observações publicadas. Mas, se quizermos pôr em primeiro plano estas lesões hipofisárias devemos também explicar a razão de ser das lesões das supra-renais observadas em grande número de casos, — assim como, se quizermos atribuir às supra-renais a responsabilidade maior teremos que explicar a presença das lesões da hipófise. Admitida esta última hipótese, mesmo que pudéssemos vir a explicar as lesões hipofisárias como consecutivas às lesões das supra-renais, ficariam ainda sem explicação aquêles grande número de casos nos quais há lesões da hipófise estando normais as supra-renais.

Estão hoje bem conhecidas as relações hipófiso-supra-renais. Sabemos que a ablação da hipófise produz a atrofia das supra-renais. Collip, Anselmino e Hoffman demonstraram que o hormônio adrenotrópico dá uma hiperplasia da cortical sobretudo em sua zona fasciculada; a insuficiência da supra-renal determina uma hipersecreção adenotrópica da hipófise, enquanto que a hipersecreção da supra-renal — devida, por exemplo, a um adenoma — determina uma hiposecreção hipofisária adrenotrópica. Observou KRAUS isto na doença de Addison não tuberculosa devida à atrofia extrema da cortex supra-renal; GUIZZETTI e PARMEGGIANI puzeram-no em evidência na doença de Addison, como também KRAUS, TRAUBE, HARROP; PROSPERI observou uma eosinofilia hipofisária nas hemorragias das supra-renais causadas por intoxicação diftérica humana e experimentalmente provocada; eu próprio descrevi uma eosinofilia total em um caso de síndrome de Watherhouse-Friderichsen e em casos de sepsis meningocócica, como também em casos de diabetes sacarina em crianças. Os ratos sobrevivem na proporção de cinquenta por cento, quando submetidos à suprarenalectomia dupla, graças à hipertrofia do tecido suprarenal acessório; mas morrem todos se fôr extirpada a hipófise previamente. Após monosuprarenalectomia, observa-se hipertrofia da outra suprarenal; se fôr feita antes a hipofisectomia, esta hipertrofia não se verifica. EROLMAN demonstrou que, na insuficiência suprarenal crônica obtida com pequenas doses de cortina ministrada a cães suprarenalectomizados, as células basófilas diminuem ou mesmo desaparecem completamente.

A fisiopatologia é, portanto, inteiramente contrária à hipótese de poderem as lesões da cortical originar hipersecreção basófila hipofisária ou adenomas de qualquer tipo, e eu não vejo como podem alguns autores admitir esta possibilidade. Os dados anatomo-clínicos confirmam totalmente estes dados da fisiopatologia. Estes dados nos indicam, com efeito, que na doença de Simmonds (insuficiência hipofisária) há atrofia da supra-renal — donde a grave astenia destes doentes — e a mesma coisa é verificada quando há adenomas basófilos ou cromófobos hipofisários ou craniofaringiomas. E a clínica também nos ensina que na acromegalia há frequentemente sinais de hiperatividade das

supra-renais e anatomopatologicamente encontramos hiperplasia das três camadas da cortical — e, no entanto, nunca ninguém pretendeu que a acromegalia tivesse patogenia suprarenaliana.

Poderia ainda trazer outros exemplos, mas não quero prendê-los por mais tempo; fácil será tirar conclusões a partir dos fatos que citei: as observações da doença de Cushing referem lesões da hipófise na sua quasi totalidade; em grande número de casos há também hiperplasia da cortex supra-renal, mas esta hiperplasia não pode ser primitiva, de vez que: ficariam sem explicação os casos nos quais não há lesão das supra-renais e, mais ainda, a isto se opõe a fisiopatologia, pois nunca se verifica hiperbasofilia em seguida a hipertrofia cortico-suprarenal, e sim o inverso, o que é demonstrado pelo fato de ser o hormônio adrenotrópico hipofisário secretado pelas células basófilas; também a isto se opõe a experiência clínica e a anatomopatológica.

Falaram também os autores de uma síndrome pluriglandular: embora não me detenha por muito tempo na discussão desta hipótese, quero deixar bem claro que, se muitas glândulas podem participar nesta doença, o que revela a sua complexa sintomatologia clínica, podemos contudo considerar a hipófise como “la ghiandola mestra” como tinha assinalado CUSHING, e explicar tôda esta complexa sintomatologia clínica mediante perturbações na elaboração dos diversos hormônios adrenotrópico, tireotrópico, gonadotrópico, pancreotrópico, paratireotrópico, etc. segregados pela hipófise. Compreende-se então que alterações desta glândula que controla as demais ocasionem alterações anatômicas e perturbem a secreção sobretudo daquelas glândulas que estão mais diretamente sob o seu controle; com efeito, são o hipotálamo, as supra-renais, as gônadas os primeiros e mais intensamente interessados, enquanto que a epífise e as paratireoides — cujas relações com a hipófise são menos íntimas e mesmo discutíveis — quasi não são atingidas.

Admitida a primitividade da lesão hipofisária, explicada assim tôda a sintomatologia clínica da doença, há ainda aspectos histológicos que ficam sem explicação; não se compreende por que há por vêzes apenas hiperbasofilia, e outras vêzes adenomas não basófilos, ou lesões regressivas, ou adenomas cromófobos sem sintomatologia cushingiana. Estas considerações obrigaram

talvez os autores a deslocar a patogenia da doença de Cushing da hipófise para outras glândulas; mas, de vez que, tantos fatos se opõem a esta maneira de ver, necessário se torna examinar melhor o que se passa na própria hipófise. É a hipófise um campo aberto para estudos; não poderá absolutamente excluir a participação desta glândula na patogenia da doença de Cushing, antes que se venham a esclarecer tantos pontos obscuros. O caso por mim estudado mostrava os aspectos histológicos seguintes: adenoma basófilo formado por grandes células frequentemente ricas em granações, muitas vêzes binucleadas, de forma variável, às vêzes com aspecto de células gigantes. Em torno do adenoma existia uma camada peritumoral formada estritamente por células eosinófilas; além desta zona, havia uma intensa proliferação de células basófilas que se apresentavam por vêzes volumosas, com aspecto foliáceo ricas em citoplasma e com muitas granações, formando muitas vêzes um syncytium. No lobo posterior verifiquei a presença de pequenas células basófilas nas zonas anteriores e laterais, privadas de granações. Observei também hipertrofia da suprarenal, sobretudo às custas da zona fasciculada; e atrofia tubular testicular, sem alterações às custas das outras glândulas de secreção interna.

Duas considerações se impõem, examinando êstes aspectos histológicos: 1) a hiperbasofilia hipersecretória da antehipófise e 2) a presença de células eosinófilas que formam a camada peritumoral. Insistí, num recente trabalho sôbre a histopatologia hipofisária, sôbre a necessidade de serem abandonadas as descrições vagas da hipófise e de se abandonar a contagem das células basófilas para concluir pela presença de hiperbasofilia desde que o seu número seja superior ao normal. Para a clínica não traz esta contagem resultados de interesse; o que se procura saber não é se em tal doença há hiperbasofilia, e sim se há hipersecreção. Êste ponto de vista não era devidamente levado em conta pelos autores; tive, entretanto, a satisfação de ver, após a publicação do meu trabalho, a mesma tese defendida na França por autores dignos de toda a consideração: GIROUD e DESCLEAUX (1947), ROUVIÈRE, GIRAUD, DESCLEAUX e ROUX (1947), TURSCHMANN-DUPLESSIS da escola de TURCHINI (1943). Se encontramos no exame da hipófise de um portador

de uma doença de Cushing, uma basofilia hipersecretória, devemos conferir-lhe a importância que merece; e, se encontramos também na doença de Cushing uma eosinofilia hipersecretória também não devemos esquecer êste achado, de vez que deve haver diferença entre uma célula privada de granulações e outra rica em granulações; referimo-nos, com efeito, a glândulas de secreção interna. O exame histológico da hipófise deve ser feito de tal forma que permita um diagnóstico histofuncional; êste, sim, terá valor. Deriva daí ainda uma conclusão: a hipófise, como toda glândula de secreção interna, segrega granulações, e esta atividade secretória pode ter variações de intensidade; mas se a hipófise entra numa fase de hipersecreção, não devemos esperar que esta hiperatividade possa durar definitivamente; é lógico admitir que a certa altura a glândula pode esgotar-se e entrar em fase de inatividade. Um belo exemplo desta afirmação é dado pelo caso de gigantismo hipofisário publicado por CUSHING: tratava-se de um homem que apresentava uma altura de dois metros e quarenta e oito centímetros, e cujo peso era de cento e vinte e quatro quilos, com a idade de vinte e seis anos. A necropsopia a hipófise se apresentava transformada em um cisto e as glândulas supra-renais estavam diminuídas de volume; os testículos e o pâncreas se mostravam escleróticos. Escreve CUSHING: "Considerando a hipófise em si mesma, é facil acreditar que teria havido no começo uma notável hiperplasia funcional do lobo anterior seguida de degenerescência cística".

Não creio que se possam fazer objeções a esta afirmação; referindo-nos agora à doença de Cushing, poderíamos dizer: 1) a hipersecreção hipofisária basófila é realmente considerável nesta entidade, de vez que há hipersecreção basófila das células do adenoma acrescida de hipersecreção extratumoral de toda a hipófise anterior; 2) esta secreção basófila exagerada estará presente por um tempo X, mas depois poderá haver aspectos não mais hipersecretórios, e sim normais ou não secretórios, ou ainda esclerose glandular — e isto é válido também, naturalmente, para os adenomas. A hipófise não pode, portanto, subtrair-se às leis da patologia geral. Êstes aspectos nos explicarão então as observações de moléstia de Cushing que foram encontradas e

que devem ser encontradas nas quais há secreção normal ou hiposecreção ou mesmo esclerose, como recentemente observou GAERTNER (1943) em um caso de doença de Cushing que tinha sido irradiado pelos raios X. O achado, portanto, de uma hipófise que não funcione, em caso de doença de Cushing, não deve permitir pensar que a hipófise não seja a causa desta doença, e ir logo em busca de uma outra patogenia. E' necessário basear as conclusões em tôdas as observações e procurar ver quantas vêzes a hipófise foi encontrada em hiperfunção. Se, realmente, em alguns casos não se observa, em certo momento, uma hipersecreção basófila, não se pode excluir a antehipófise da patogenia desta doença antes que se tenha demonstrado se não se trata de um caso no qual a secreção exagerada exgotou a glândula.

Creio que assim se deveria interpretar a importância da hipófise na doença de Cushing, e creio que ainda não nos é possível falar de secreção hipofisária modificada como admitem os autores que, embora localizem o centro patogenético da doença na hipófise, baseiam a explicação na hialinose de CROOKE, descrita por este autor nas células basófilas hipofisárias em 1935 e que consiste em um citoplasma denso e homogêneo, corável uniformemente em azul-cinza com o método de MALLORY modificado de azul de anilina e fucsina ácida. As células basófilas no caso que examinei não apresentavam esta "hyaline change" descrita por CROOKE; pelo contrário, eram as suas granulações bem evidentes e o que surpreendia era a sua abundância; em todo o caso, parece um pouco paradoxal admitir-se um desaparecimento das granulações com uma secreção simultânea — embora de tipo modificado — a qual seria então realizada por células desprovidas de granulações. A alteração descrita por CROOKE parece, ao contrário, ser um fenômeno regressivo; fala-se, realmente, de hialinose do citoplasma; foi ela encontrada em casos nos quais não havia síndrome de Cushing e estava presente em seis observações de basofilia hipofisária, em três observações de doença de Cushing com neoplasmas e em três observações com tumor tímico. E' claro, portanto, que nestes casos não faltou uma ação de substâncias tóxicas sobre a hipófise; nos casos de hiperbasofilia poderia tratar-se de uma hipófise que

viria sendo exgotada após secreção exagerada. De resto, vários autores não a encontraram na doença de Cushing (HALL, KELLET e STEPHENSON, etc.).

Devo responder ainda a uma outra objeção: por que não há sempre adenomas basófilos nas observações da doença de Cushing? Por que tantas vezes não há síndrome cushingiana apesar da presença de adenoma hipofisário? Enfim, por que algumas vezes não há adenoma e apenas hipersecreção basófila com presença de síndrome cushingiana?

Cushing denominou esta doença — basofilia pituitária, e eu creio que êste título deveria ter permanecido, pois acredito que a patogenia desta doença reside justamente na hiperbasofilia. Vimos de dizer que, nos casos em que há adenomas basófilos, a basofilia do adenoma se soma à basofilia antehipofisária extratumoral; trata-se, portanto, de uma questão de grau: se há adenoma, haverá hiperbasofilia mais acentuada; se não há adenoma, haverá sempre uma hiperbasofilia capaz de dar as alterações anatômicas ou as simples modificações secretórias das outras glândulas de secreção interna, capaz também de originar esta sintomatologia tanto hipofisária quanto a das outras glândulas, cujo conjunto constitue a síndrome de Cushing.

Mais ainda, não é possível esquecer-se que êste adenoma pode por vezes escapar à pesquisa se os cortes não são praticados em série completa e, de outra parte, um exemplo é dado pelo caso de LAWRENCE (mil novecentos e trinta e sete) no qual o adenoma estava aderente à dura-mater e o autor o pôde examinar apenas pelo fato de ter retirado a hipófise juntamente com a dura-mater. Aquêles que não admitem uma patogenia hipofisária muitas vezes não examinaram esta glândula em cortes seriados, o que, — eu o repito — não exclúe a possibilidade de passar despercebido um microadenoma hipofisário. RAAB faz notar ainda que, antes de afirmar que não existe adenoma, mistér se faz examinar também tôda a hipófise faringeana. Mas, malgrado tôda a prudência que se deve ter antes de afirmar que não há adenoma — é ainda permitido pensar que o adenoma não é inteiramente indispensável à realização de uma síndrome cushingiana, de vez que basta, para isto, uma hipersecreção exagerada

das células basófilas antehipofisárias. Mas, qual é realmente o papel que desempenha este adenoma na doença de Cushing? Não poderá tratar-se apenas de uma hipersecreção basófila; esta terá sua importância quando existe, poderá talvez nos explicar os casos nos quais há uma evolução rápida e grave da doença, mas há alguns raros casos de doença de Cushing nos quais não há adenoma e há casos nos quais o adenoma não é basófilo, e há mesmo dois casos nos quais se encontrou fibroangioma. Acredito que a importância do adenoma não reside apenas na basofilia que pode faltar, mas também na compressão que exerce sobre a hipófise obrigando a glândula a uma hipersecreção. O adenoma ou qualquer outra formação (o fibroangioma dos dois casos citados) determina uma hipereosinofilia nos pontos em que a pressão é máxima e uma hiperbasofilia a pequena distância — onde a pressão é menor; mas, em ambos os casos, há hipersecreção.

Aí está uma hipótese, para a qual pude reunir alguns dados comprobatórios. Com efeito, pratiquei uma necropsopia numa mulher de setenta e cinco anos cujo habitus constitucional se encontrava entre a doença de Cushing — com a sua obesidade característica — e a acromegalia — com a característica hipertrofia óssea da mandíbula e das mãos. À necropsopia encontrei hipertrofia cardíaca, hipertrofia das suprarenais e um tumor hipofisário. A hipófise era formada por duas pequenas massas. Ao exame histológico, a massa inferior do tumor, que tinha a forma de um ponto de interrogação, mostrava uma zona central com células eosinófilas, e zonas periféricas com células basófilas que tinham as mesmas características das que encontrei no meu caso de doença de Cushing, isto é: células basófilas volumosas, ricas em granações, muitas vezes binucleadas, frequentemente reunidas em syncytium. A massa superior era um meningioma. Este caso realizava uma compressão da hipófise que não pude ainda reproduzir experimentalmente devido às dificuldades técnicas. Esta compressão causou, portanto, uma hipersecreção hipofisária e originou uma hipereosinofilia peritumoral e uma hiperbasofilia. (Fig. 4) Meu mestre, o Prof. Costa, sugeriu a Calamandrei o estudo de algumas observações de tumores que comprimiam fortemente a hipófise, e foi sempre encontrada esta hipereosinofilia peritumoral. Esta mesma verificação foi ainda feita por Prosperi

no mesmo Instituto de Anatomia Patológica de Florença, e por outros autores: V. BALÓ descreveu cistos hipofisários e muitas vezes encontra-se na sua descrição a presença de uma hipereosinofilia pericística; estas observações têm um grande interesse, de vez que o ilustre anatomopatologista húngaro discutia outro assunto e, não obstante, descreve a camada peritoneal eosinófila. Consultando a literatura acerca de um trabalho sobre os meningiomas, vim a ter conhecimento de uma consideração clínica também de grande interesse: em um Congresso de Cirurgia, o grande cirurgião francês VINCENT fez notar, após a exposição de um trabalho sobre os meningiomas que, nos casos de meningiomas da sela túrcica pode haver discretos sinais de acromegalia. Minha observação de um meningioma que realizava uma compressão direta sobre a hipófise provocando uma hiperbasofilia, e uma eosinofilia hipersecretórias, — pareceu-me poder explicar a patogenia deste sintoma clínico registado por VINCENT. Com efeito, em minha observação havia também sinais de acromegalia. Resolvi então examinar tôdas as observações de moléstias de Cushing da literatura mundial, para verificar se os autores tinham encontrado esta eosinofilia hipersecretória peritumoral; as descrições que encontrei frequentemente nestas observações não eram de molde a permitir conclusões: todavia, na descrição de Rosselli del Turco — particularmente interessante devido à presença de um fibroangioma — pude verificar que o autor fala de uma nítida eosinofilia peritumoral, e o mesmo se deu com a de FORCONI, na qual havia grandes cistos em torno dos quais se encontrava uma hipereosinofilia.

Concluindo: 1) a doença de Cushing tem certamente uma origem hipofisária; as alterações das outras glândulas de secreção interna são secundárias à hiperfunção da antehipófise, o que está suficientemente demonstrado pela fisiopatologia quando nos mostra que uma hiperfunção antehipofisária determina uma hiperfunção das outras glândulas de secreção interna, enquanto que o inverso nunca se verifica. 2) o mecanismo pelo qual a hipófise determina o primeiro índice da doença de Cushing é uma hiperfunção antehipofisária. 3) a presença de um microadenoma não é a causa principal da doença de Cushing, mas a sua hiperbasofilia contribui para agravar a sintomatologia, de vez que se

soma à hiperbasofilia extratumoral antehipofisária. A importância do microadenoma é devida ao fato de exercer uma compressão do parênquima hipofisário estranho ao próprio adenoma; esta compressão origina uma notável atividade celular com transformação de células cromóforas em células eosinófilas na zona peritumoral e em células basófilas nas regiões um pouco mais distantes. Estes elementos estão em fase de hiperfunção, a qual pode exgotar-se ao fim de algum tempo.

Sei bem que podem ser formuladas muitas críticas a estas interpretações; por isto mesmo eu expus aspectos histológicos que pude encontrar em certas observações da doença de Cushing. Mas a interpretação subjetiva é sempre exposta a críticas, muito embora não lhe falte o apoio anátomo-clínico de inúmeros fatos. Ela nos explica, com efeito como nem sempre é necessária a presença de um adenoma basófilo, podendo por vezes existir um adenoma cromóforo ou eosinófilo ou de células fetais, etc. — ou mesmo um tumor que não é formado por células hipofisárias, como é o caso dos fibroangiomas. Ele nos explica os casos nos quais não há hiperbasofilia, de vez que a glândula exgotada pode mostrar-se mesmo esclerosada. A única objeção que se pode fazer a esta interpretação é o fato de existirem adenomas hipofisários que não dão sintomatologia; nestes casos, podemos pensar que diferentes fatores se tenham oposto à evolução hipofisária hipersecretória hiperbasófila, como a idade, a falta de reatividade glandular, etc. A única objeção que se pode fazer a esta interpretação patogenética da doença de Cushing é a raridade da ocorrência de casos de doença de Cushing nos quais não se encontra adenoma nem nenhum outro fator que exerça compressão glandular. Também aqui podemos responder que nem sempre a compressão é intrínseca e que pode tratar-se de uma compressão extrínseca, como uma pressão endocraniana *in sensu lato*; GAVAZZANI em 1940 demonstrou que há uma hiperbasofilia em certas neoplasias endocranianas situadas ao nível das fossas cranianas anterior e média. Mais ainda, é necessário não esquecer que estas observações são realmente raras: não são mais que dez casos na literatura, e eu já lhes disse como é possível não se verificar a presença de um microadenoma se não se praticam cortes seriados, e se não reveste de cuidados a extração da hipófise, como demonstrou

o caso de LAWRENCE. Em quatro daquelas dez observações o exame histológico era tão incompleto que os autores não formularam sequer o diagnóstico histológico da hipófise. A dar-se maior importância a estas observações, não obstante constituírem exceções, isto não viria provar senão a complexidade etiopatogenética da doença de Cushing e a necessidade de um substratum constitucional sensível à hipersecreção hipofisária, como, por exemplo, de um substratum cortico-suprarenal sensível. O anatomo-patologista não pode esquecer as correlações anatomo-clínicas, quando pretende formular a patogenia de uma entidade patológica, pois os sintomas que a Clínica revela são também fatos que merecem e exigem uma explicação. A obesidade, a hiperconetemia, a hiperazotemia, etc. serão explicadas de vez que admitimos uma participação do hipotálamo; o tremor, a exoftalmia, a taquicardia, o aumento da taxa do metabolismo basal, etc. estarão explicadas admitindo a participação da tiróide; as perturbações dos órgãos genitais se explicam pela participação das glândulas correspondentes — e tôdas estas alterações se explicam respectivamente, pela hipersecreção hipofisária dos hormônios tireotrópico, gonadotrópico, etc. A osteoporose nos sugere a participação das paratireoides; são muito discutíveis as relações hipófiso-paratireoideanas, e não cabe aquí examinar o assunto; os trabalhos de HANSELMINO, HOFFMANN e HEROLD e os de HERTZ e KRANES parecem provar a existência destas relações; CAVALLERO, ainda em mil novecentos e quarenta e seis, faz notar a obscuridade dêste problema, havendo autores que falam de hiperfunção paratireoideana (Gamna e de Gandia, Pardee, Voss, Moelig), outros que falam em hipoparatiroidismo (Mooser, Hildebrand, Buchem, Lendjav) e outros que negam qualquer importância às paratireoides (Rutishauer, Freyberg, etc.); acreditam outros que as alterações ósseas da doença de Cushing estejam em relação estreita e exclusiva com a disfunção hipofisária (Cavallero). E a hipertensão? É natural atribuí-la à hiperbasofilia e à infiltração de células basófilas do lobo posterior; o próprio Cushing sugeriu esta interpretação. Eu não creio que se possa admitir uma relação entre hipertensão e células basófilas hipofisárias, nem, sobretudo, com a infiltração basófila do lobo posterior; espero poder, em outra ocasião, expor-lhes estas interessantes

questões, e dir-lhes-ei no momento apenas que uma intensa basofilia foi por mim observada em entidades que se acompanham de hipotensão; e que encontramos hipertensão na acromegalia em que há adenoma eosinófilo. Creio que na doença de Cushing a hipertensão deva ser relacionada à hiperplasia das suprarenais o que nos explica o fato de ser esta hipertensão permanente e de sofrer aumento progressivo. Não se deve esquecer que, se é verdade ser a adrenalina segregada pela medular é também certo que esta região só pode ser examinada histologicamente com grandes dificuldades pelo fato de raramente encontrar-se bem conservada no cadáver; por outro lado, sabemos que a cortical também contém adrenalina e o isolamento mecânico da substância cortical, exclusivamente, pode fornecer extratos que contêm adrenalina; os métodos biológicos, ainda mais que os métodos químicos confirmam êste fato: o método de TOURNADE e CHABRAL da anastomose suprarenal-jugular revela que as reações circulatórias que se seguem à emissão do sangue da suprarenal do doador na circulação do receptor têm a presteza que caracteriza as reações adrenalínicas e não a lentidão que caracteriza as reações corticais. — A hipercolesterinemia, o hirsutismo devem ser relacionados à hiperplasia das suprarenais. Dissemos também que há hiperglicemia na doença de Cushing; creio ser ela devida à secreção de um hormônio hiperglicemiante pelas células eosinófilas hipofisárias. Sabemos, com efeito, que o grande HOUSSAY pôs em evidência um hormônio diabetogênico que derivaria das células eosinófilas hipofisárias; a ablação da antehipófise e do pâncreas determina diminuição da taxa da glicose sanguínea com queda do glicogênio hepático, diminuição de hiperglicemia provocada pela adrenalina e pela morfina, atenuação e desaparecimento da glicosúria floridzínica, sensibilidade particular à insulina — o que determina uma hipoglicemia grave; por fim, a ablação simultânea da hipófise e do pâncreas não é seguida de glicosúria e a hiperglicemia é quase nula. Em um trabalho sôbre a diabetes sacarina infantil pude demonstrar uma eosinofilia que se estabelecia após a esclerose das suprarenais e que eu expliquei como uma compensação à hiposecreção das suprarenais; fiz notar o paradoxo clínico que representa a hiperglicemia coexistindo quer com tumores eosinófilos na acromegalia, quer com adeno-

ma basófilo na doença de Cushing. Creio que só poderemos conciliar os dois fenômenos admitindo que na doença de Cushing a pressão exercida pelo adenoma sobre a hipófise dará como resultado a formação de uma camada de células eosinófilas peritumorais as quais ocasionariam o sintoma clínico de diabetes.

Esta reconstrução patogenética da doença de Cushing atende tanto aos aspectos histológicos como aos aspectos clínicos. Compreenderemos todos os fatos admitindo uma hipersecreção hipofisária, cuja eclosão seria devida à presença de um tumor, quasi sempre de origem hipofisária e que obriga a glândula a uma hipersecreção eosinófila peritumoral e uma hiperbasofilia hipersecretória. Esta hipersecreção causa modificações funcionais pluriglandulares, por vêzes mesmo lesões — tudo perfeitamente admitido pela fisiopatologia, e bem confirmado pela anatomia patológica e pela clínica, mesmo dentro de tôda a complexidade sintomatológica da doença.

Um médico portador da doença de Cushing, residente na Europa, escreveu ao próprio Cushing pedindo que o aconselhasse no sentido terapêutico. É doloroso ler as palavras deste médico que, com uma angústia que tão bem se compreende, traçava com extraordinária exatidão a sintomatologia da sua doença. Respondeu Cushing que se tratava certamente de um caso de basofilismo pituitário, e lhe aconselhou submeter-se a irradiações na região hipofisária. — Ainda hoje, é este o único conselho que se pode dar a estes pobres doentes.