

## I segni di Graefe e Stellwag nell'ipertiroidismo

Roberto Toni

Publicato online: 18 giugno 2014  
© Springer International Publishing AG 2014

Il segno di Graefe in corso di ipertiroidismo consiste nell'incapacità o ritardo della palpebra superiore di muoversi contestualmente al globo oculare, quando lo sguardo del paziente viene ruotato volontariamente verso il basso, su richiesta dell'esaminatore di fissare il suo dito indice in movimento lungo l'asse verticale del bulbo. Di conseguenza, viene scoperta la parte di sclera sopra la cornea (limbo sclerocorneale), usualmente nascosta dalla contemporanea discesa palpebrale. Questo segno fu descritto, per la prima volta, in un paziente con gozzo tossico il 9 Marzo 1864 dall'oftalmologo e chirurgo tedesco Albrecht von Graefe (1828–1870), in occasione di una riunione della Società Medica di Berlino [1] e da allora porta il suo nome (Figg. 1A, B). Dieci anni prima della sua famosa descrizione Graefe aveva fondato gli *Archiv für Ophthalmologie* (oggi *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*), l'anno prima aveva contribuito a fondare la *Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft* (Società tedesca di Oftalmologia) e quello stesso anno diede vita al *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, giornale di divulgazione clinica oftalmologica, in cui venne pubblicata una nota relativa al suo eponi-

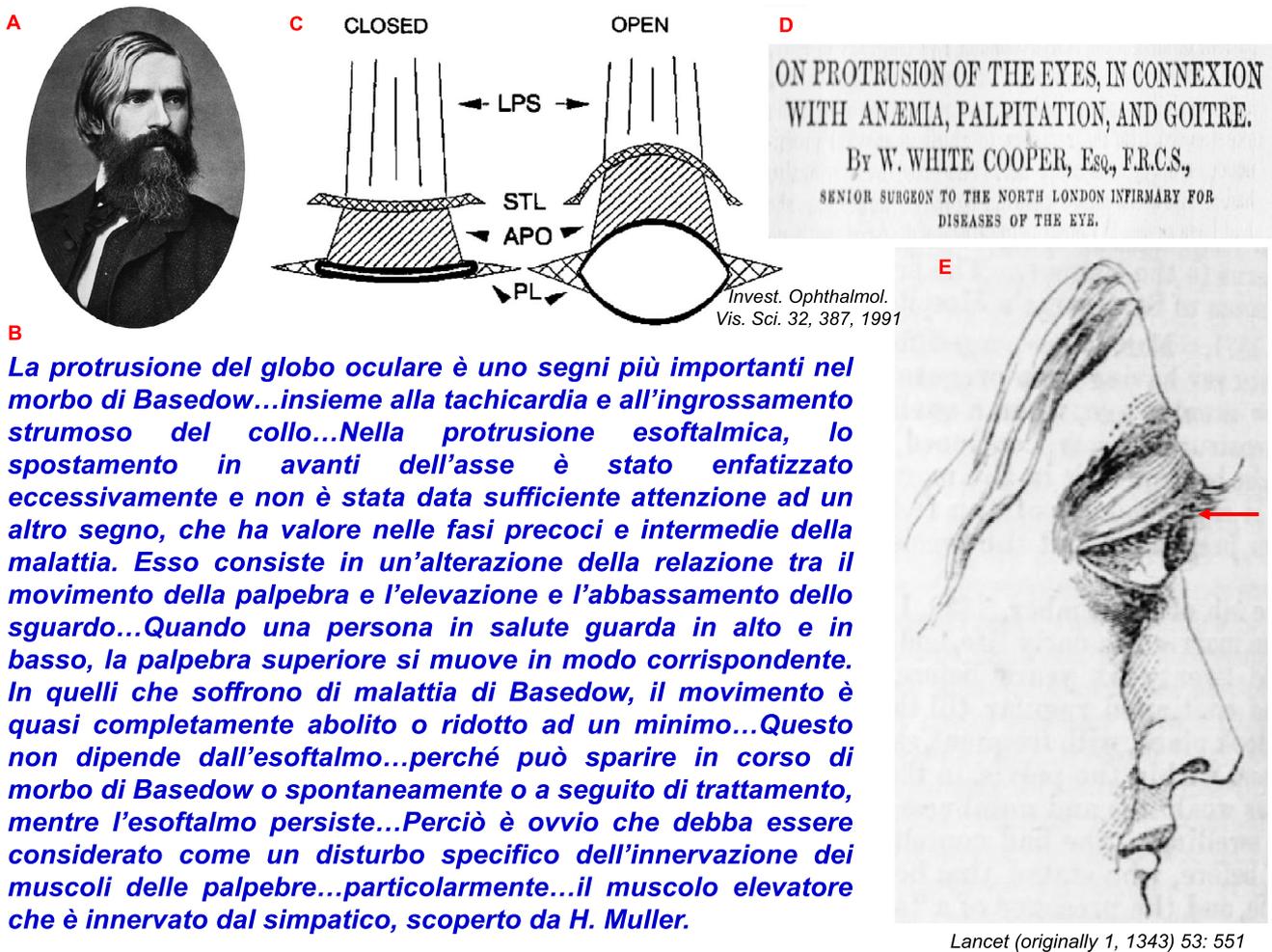
mo semeiologico [2]. In particolare, Graefe notò che, nei pazienti con morbo di Basedow (gozzo tossico esoftalmico, descritto nel 1840 da Carl Adolph von Basedow, sebbene si debba a Caleb Hillier Parry averlo, per primo, identificato nel 1788—pubblicato postumo nel 1825—e a Robert James Graves averlo ri-descritto nel 1835) il segno era indipendente dalla presenza di esoftalmo, perché non compariva nelle condizioni neoplastiche dell'orbita mentre era già evidente nelle forme lievi di gozzo tossico. Inoltre, secondo Graefe, in questi pazienti “*abbassando e sollevando lo sguardo viene abrogata la contemporaneità tra il movimento delle palpebre*”. Infine, suppose (correttamente, anche se in modo incompleto) che il segno fosse dipendente da un disturbo dell'innervazione simpatica del muscolo liscio tarsale superiore (muscolo di Muller, che si inserisce sull'aponeurosi dell'elevatore della palpebra). Pertanto, è plausibile che Graefe avesse intuito che il segno implicava un'alterata coordinazione tra movimenti bulbari e palpebrali [3], cioè le saccadi palpebrali e, quindi, fosse differente dalla retrazione palpebrale superiore (segno di Dalrymple) [4]. Tuttavia, lo ritenne sicuramente connesso a quest'ultima visto che, per lui, la caratteristica peculiare nel gozzo tossico era l'assenza/riduzione di movimento della palpebra superiore, cui ascrisse importanza diagnostica precoce insieme alla tachicardia. Effettivamente, oggi sappiamo che il segno di Graefe è la conseguenza dinamica dell'ipertono palpebrale (dovuto sia a simpaticomimesi dell'ormone tiroideo sui muscoli lisci palpebrali, sia a loro flogosi e dell'elevatore striato, sia a fibrosi del retto inferiore), in grado di produrre la retrazione palpebrale superiore nell'ipertiroidismo [5]. Pertanto, deriverebbe da riduzione della velocità del movimento saccadico palpebrale superiore, che normalmente si manifesta, in modo passivo, per rilassamento del piatto tarsale (componente fibroelastica della palpebra su cui si inseriscono i muscoli lisci di Muller) quando il bulbo oculare si abbas-

---

R. Toni (✉)  
Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia  
e-mail: [roberto.toni@unipr.it](mailto:roberto.toni@unipr.it)

R. Toni  
Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia  
e-mail: [roberto.toni@unibo.it](mailto:roberto.toni@unibo.it)

R. Toni  
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center—Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA  
e-mail: [roberto.toni@tufts.edu](mailto:roberto.toni@tufts.edu)



**Fig. 1** (A) Ritratto di Friedrich Wilhelm Ernst Albrecht von Graefe. Graefe, il cui padre dirigeva la sanità prussiana e la Clinica Chirurgica dell'Università di Berlino, aveva studiato fisiologia con Johann Lukas Schönlein (da cui la porpora anafilattoide di Schönlein-Henoch) e neurologia con Moritz Heinrich Romberg, (da cui l'omonimo segno di atassia sensitiva nella tabe dorsale o neurosifilide), zio di Eduard Heinrich Henoch. Suoi allievi furono, tra gli altri, Argyll Robertson (da cui l'omonimo segno della dissociazione tra riflesso pupillare fotomotore e di accomodazione, da verosimile lesione della porzione rostrale del grigio periacquoduttale mesencefalico che proietta al nucleo parasimpatico dell'oculomotore, tipico della neurosifilide, ma osservabile in molte malattie neurodegenerative e nel diabete mellito) e Freidrich Horner (che nel 1869 descrisse l'anidrosi nella sindrome da inibizione del simpatico cervicale o sindrome di Claude Bernard-Horner); (B) traduzione italiana di parte dell'articolo originale di Graefe del 1864; (C) schema del meccanismo delle saccadi palpebrali, la cui alterazione produce il

sa (Fig. 1C). Tale meccanismo sarebbe confermato, in alcuni casi di gozzo tossico, dal c.d. segno di Boston, caratterizzato da abbassamento spasmodico e irregolare della palpebra superiore durante la rotazione caudale dello sguardo, che indica mancato rilassamento tarsale [5]. Curiosamente, Graefe non sottolineò mai la presenza di flogosi sclerale/congiuntivale in corso di oftalmopatia basedowiana, che invece White Cooper aveva riportato, nel 1849, essere pre-

segno di Graefe: quando il bulbo ruota verso il basso (closed, a sn), l'elevatore della palpebra, prima in tensione (open, a dx) si rilassa, permettendo al complesso tarsale (legamento superiore trasverso—STL, aponeurosi del tarso—APO, tendini del canto dell'occhio o legamenti palpebrali—PL) di detendersi, in modo che la palpebra si abbassi. Nel segno di Graefe l'ipertonio dell'elevatore non permette al complesso tarsale di rilassarsi; oltre che nell'ipertiroidismo, il segno è osservabile, con patogenesi differente, in alcune neuro-miopatie (encefalite, parkinsonismo, *miastenia gravis*, paralisi periodica iperkaliemica); (D) frontespizio del lavoro di Cooper del 1849; (E) disegno del volto del caso n. 2 (donna, 25 anni, osservazione del 1845). E' presente retrazione della palpebra superiore oltre il margine corneale (freccia) e, forse, esoftalmo; si noti anche la succulenza palpebrale (segno di Eneroth), descritta solo nel 1897 da Mackenzie [8]. Cooper la riportò come "flaccidità" palpebrale e osservò anche iperpigmentazione scura (segno di Jellinek)

sente nei casi di gozzo esoftalmico osservati da Dalrymple (Fig. 1D, E) e che sarà nuovamente descritta solo nel 1900 [6]; oggi sappiamo che contribuisce alla componente infiammatoria dell'ipertonio muscolare palpebrale [5]. Tre anni dopo la descrizione di Graefe il clinico viennese Karl Stellwag von Carion (Fig. 2A) riportò, nel suo trattato di oftalmologia, che nei pazienti con gozzo esoftalmico la frequenza di ammiccamento era notevolmente ridotta rispetto ai soggetti

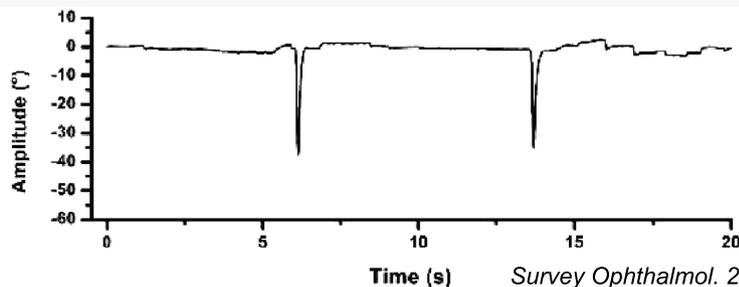


**TREATISE**  
OF THE  
**DISEASES OF THE EYE,**  
INCLUDING THE ANATOMY OF THE ORGAN.  
BY  
**CARL STELLWAG VON CARION, M. D.,**  
PROFESSOR OF OPHTHALMOLOGY IN THE IMPERIAL ROYAL UNIVERSITY OF VIENNA.

The disturbances of innervation are seen as well in the domain of reflex activity as in that of the arbitrary movements of coördination,

a. To the first category belongs one of the most constant symptoms usually present from the beginning, namely, the wide opening of the inter-palpebral fissure and the incompleteness and rarity of the rhythmical movements of the lids.

The rhythmical movement of the lids is often entirely absent for several minutes, is also generally very incomplete, and is replaced by a slight drawing inwards, and by a weak, screw-like rotation of the edge of the lid. This symptom, in connection with the wide opening of the palpebral fissure, gives to the physiognomy of the patient the peculiar hardness and staring appearance which is mentioned by so many authors.



**Fig. 2** (A) Fotografia di Karl Stellwag von Carion; (B) frontespizio dell'edizione inglese del suo trattato (prima edizione tedesca, 1867); (C) frammenti dal paragrafo sul gozzo esofthalmico: in rosso i passi dove si descrive la rarità dell'ammiccamento, ritenuta contribuire alla

*facies ipertiroidica*; (D) frequenza del battito palpebrale in paziente con gozzo tossico esofthalmico; si noti la rarità dell'ammiccamento, dove ogni battito palpebrale risulta di minore ampiezza e velocità rispetto a quelli del soggetto eutiroidico

normali (Fig. 2B), evidenza che da allora è nota come segno di Stellwag. Due anni più tardi ascrisse (erroneamente) l'ampliamento della rima palpebrale dei basedowiani all'abolizione di un riflesso nervoso, che riteneva (in questo caso correttamente) implicato anche nella loro ridotta sensibilità corneale, in grado di innescare l'inibizione dell'ammiccamento [7]. Oggi sappiamo che i battiti palpebrali, a differenza delle saccadi palpebrali, dipendono dal c.d. riflesso corneale, costituito dal simultaneo rilassamento dell'elevatore della palpebra e contrazione dell'orbicolare dell'occhio, muscoli striati sotto il controllo delle fibre sensitive corneali del nervo oculomotore (via afferente del riflesso) e motore del faciale (via efferente del riflesso). In corso di iperti-

roidismo, specie se presente proptosi, l'ipertono palpebrale superiore riduce la distribuzione del film lacrimale sull'epitelio della cornea, provocando ridotta sensibilità corneale e inibizione del relativo riflesso (Fig. 2C). Un anno dopo il lavoro di Stellwag, nel 1870, Graefe morì per tubercolosi polmonare, all'età di 42 anni, consegnando alla storia il suo segno, che costituisce, ancora oggi, uno dei rilievi obiettivi fondamentali per la diagnosi di ipertiroidismo.

### Bibliografia

1. von Graefe A (1864) Ueber Basedow'she Krankheit. Dtsch Klin 16:158–159

2. von Graefe A (1864) Vortrag des H.A. von Graefe über die Basedow'sche Krankheit. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2:183–185
3. Harvey JT, Anderson RL (1981) Lid lag and lagophthalmos: a clarification of terminology. *Ophthalmic Surg* 12:338–340
4. Toni R (2013) Il segno di Dalrymple nell'ipertiroidismo. *Endocrinologo* 14:36–38
5. Velasco Cruz AA, Ribeiro SFT, Garcia DM, Akaishi PM, Pinto CT (2013) Graves upper eye lid retraction. *Surv Ophthalmol* 28:63–76
6. Goldzieher W (1900) Therapie der Augen Krankheiten, vol II. Veit, Leipzig, p 415
7. Stellwag von Carion K (1869) Ueber gewisse Innervationsstörungen bei der Basedow'schen Krankheit. *Z Kais Kön Ges Aerzte Wien* 25:25–54
8. Mackenzie H (1897) On oedema in Graves's disease. *Edinb Med J* 1:401–410

## Erratum a: I segni di Graefe e Stellwag nell'ipertiroidismo

Roberto Toni

© Springer International Publishing AG 2014

**Erratum a: l'Endocrinologo (2014) 15: 186–189**  
DOI [10.1007/s40619-014-0052-7](https://doi.org/10.1007/s40619-014-0052-7)

Il testo a pagina 188, riga 12: "...del nervo oculomotore (via afferente del riflesso)" deve essere modificato in "...del nervo trigemino (via afferente del riflesso)".

Il testo nella legenda di Figura 2, pagina 188 deve essere modificato come segue:

1. "... (prima edizione tedesca, 1867); (C) frammenti dal paragrafo..." deve essere sostituito con: "... (prima edizione tedesca, 1867) con frammenti dal paragrafo.
2. "... facies ipertiroidica; (D) frequenza del battito palpebrale..." deve essere sostituito con: "... facies ipertiroidica; (C)"

---

La versione online dell'articolo originale può essere trovata al doi: [10.1007/s40619-014-0052-7](https://doi.org/10.1007/s40619-014-0052-7).

---

R. Toni (✉)  
Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia  
e-mail: [roberto.toni@unipr.it](mailto:roberto.toni@unipr.it)

R. Toni  
Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia  
e-mail: [roberto.toni@unibo.it](mailto:roberto.toni@unibo.it)

R. Toni  
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center—Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA  
e-mail: [roberto.toni@tufts.edu](mailto:roberto.toni@tufts.edu)