

8639

OCHRONOZA ALCAPTONURICĂ



DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE 13 Iunie 1935

DE

NISTOR Ț. GAVRILESCU

CLUJ
TIPOGRAFIA „CARTEA ROMÂNEASCĂ”
1935

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.” DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

No. 882

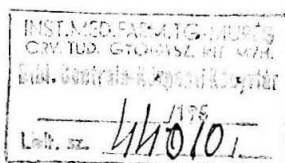
OCHRONOZA ALCAPTONURICĂ



DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 13 Iunie 1935

DE

NISTOR Ț. GAVRILESCU



23 MAY 2005

CLUJ
TIPOGRAFIA „CARTEA ROMĂNEASCĂ”
1935

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I” DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan : Prof. Dr. D. MICHAİL

Profesori :

Clinica stomatologică	Prof. Dr.	ALEMAN I.
Microbiologia	” ”	BARONI V.
Istoria Medicinii	” ”	BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	” ”	BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	” ”	BUZOIANU GH.
Istologia și embriologia umană	” ”	DRĂGOIU I.
Semiologie medicală	” ”	GOIA I.
Clinica ginecologică și obstetricală	” ”	GRIGORIU C.
Clinica medicală	” ”	HATIEGANU I.
Medicina legală	” ”	KERNBACH M.
Farmacologia și farmacognozia (supl.)	” ”	POPOVICI GH.
Clinica oftalmologică	” ”	MICHAİL D.
Clinica neurologică	” ”	MINEA I.
Igiena și igiena socială	” ”	MOLDOVAN I.
Radiologia medicală	” ”	NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică	” ”	PAPILIAN V.
Clinica chirurgicală }	” ”	POP A.
Medicină operatoare }		
Fiziologia umană	” ”	DRĂGOIU I. (supl.)
Balneologia	” ”	STURZA M.
Clinica dermato-venerică	” ”	TĂTARU C.
Clinica urologică	” ”	ȚEPOSU E.
Chimia biologică	” ”	THOMAS P.
Clinica psihiatrică	” ”	URECHIA C.
Anatomia patologică	” ”	VASILIU T.
Clinica Infantilă	” ”	POPOVICI GH.

JURIUL DE PROMOTIE :

Președinte : D-l Prof. DR. D. MICHAİL

Membrii: { ” ” ” I. HATIEGANU
 ” ” ” I. DRĂGOIU
 ” ” ” T. VASILIU
 ” ” ” GH. BUZOIANU

Supleant : DOCENT DR. P. VANCEA

Părinților mei,

*în semn de dragoste și recunoștință
închin această lucrare.*



Fraților mei multă dragoste.



INTRODUCERE.

Pigmentările ochronotice ce le observăm la nivelul globilor oculari, au o mare importanță semiologică generală și specifică unor turburări ce se petrec în organism.

Literatura oftalmologică e foarte săracă în privința acestei afecțiuni, deși în repetate rânduri, interniștii au atras atenția lumii medicale, asupra valorii semiologice importante a acestei afecțiuni, în diverse stări de dezechilibru metabolic ce se petrece în organism. Nu este însă mai puțin adevărat, că această insuficiență se datorește și faptului că ochronoza face parte dintre afecțiunile foarte rar întâlnite; astfel la Clinica Oftalmologică din Cluj, din anul 1919 până în a. c. 1935, adică în decurs de 16 ani nu s'a întâlnit decât un singur caz de ochronoză. Raritatea acestei afecțiuni, care este destul de importantă și totodată interesantă, l'a determinat pe Dl. Prof. Dr. Michail, să-mi dea acest subiect în legătură cu cazul prezentat la Clinica Oftalmologică în anul 1933.

După cum vom vedea mai departe în etiologie și patogenie, ochronoza rezultă din turburările metabolismului amino-acizilor aromatici și deci este o foarte strânsă legătură între ochronoză și alcaptonurie. Aceste turburări de metabolism au repercusiuni nu numai asupra organelor vizuale, ci interesează și celelalte părți ale organismului, cari au aceeași importanță atât pentru Clinica Oftalmologică cât și pentru Clinica Medicală.

Pentru prima dată în anul 1902, Albrecht a ajuns la concluzia că ar fi o strânsă legătură între alcaptonurie și ochronoză. Totuși, se poate întâmpla, ca ochronoza să apară și fără alcaptonurie — așa numită ochronoză analcaptonurică. Ochro-

noza a fost considerată ca tablou anatomo-patologic caracteristic al alcaptonuriei, iar din punct de vedere evolutiv este considerată ca un stadiu mai avansat al alcaptonuriei, uneori însoțită de artrite deformante.

În statistica lui Heymann din 33 cazuri de ochronoză 17 au fost alcaptonurici (Lichtwitz), în statistica lui Oppenheimer și Kline din 41 cazuri de ochronoză 21 au fost alcaptonurici (cit. de O. Neubauer). Din cele mai sus. expuse reese că la tratarea acestui subiect nu mă voi putea limita a descri numai „ochronoza”, ci voi trece și în domeniul alcaptonuriei.

ISTORIC.

Creatorul termenului de ochronoză este Virchow în anul 1865, care se raporta la un cadru morbid observat pentru prima dată de el pe masa de autopsie; de altfel aproape în toate comunicările lui Virchow, era vorba tot de rezultate găsite la autopsie.

Încă din 1892 Garnier și Voirin au presupus, că acidul homogentisinic este un produs intermediar, care rezultă din metabolismul thryozinei și într'un organism sănătos.

Mai târziu în anul 1898, s'a semnalat de către Henker și Wolff, o colorare la nivelul globilor oculari, care i-a determinat să se ocupe mai de aproape de această chestiune și au ajuns la concluzia, că făcea parte din simptomele fundamentale ale ochronozei.

În anul 1902, Albrecht a observat o colorare a cartilagiului urechii, care este caracteristică ochronozei, de aici poartă și numele de semnul lui Albrecht.

Osler este acela, care în anul 1904, primul a diagnosticat ochronoza în timpul vieții, nu pe masa de autopsie.

OCHRONOZA ALCAPTONURICA.

Definiție: Ochronoza este o pigmentare deosebită ca sediu, care din punct de vedere clinic se caracterizează prin pigmentarea scleroticeii, unghiilor, cartilagiilor nasale și auriculare, prin colorația cerumenului și secrețiilor glandelor sebacee și câteodată prin artrite deformante cu dureri reumatice, iar anatomopatologic prin prezența pigmentului în toate cartilagiile, endoteliul vascular, pericard și rinichi.

Etiologie și patogenie.

În privința etiologiei și patogeniei acestei afecțiuni s'a discutat și se discută și astăzi fiind o chestiune neelucidată încă complet.

Ochronoza este consecința, care rezultă din dezechilibrul metabolic al aminoacizilor aromatici. Autorii mai noi sunt de părere, că orice alcaptonurie duce la ochronoză dacă individul se bucură de longevitate.

Natura alcaptonuriei, ca atare constă într'un defect metabolic a scindărilor chimice a acizilor chimici aromatici: Phenil-Alanina și Thyrozna: Unui alcaptonuric îi lipsește puțința de a sintetiza ca în mod normal, substanțele intermediare, ca acidul homogentisinic în produse ultime ca H_2O și CO_2 . Această substanță este în parte eliminată prin urină, pe care o colorează închis (melanurie ochronotică). Studiul metabolismului aminoacizilor aromatici făcut în mare parte la alcaptonurici a arătat că degradarea acestor substanțe s'ar face în felul următor:

Phenylalanina trece în thyrozină, aceasta din urmă la început suferă modificări la nivelul catenei laterale și anume

desaminare, care se face prin oxydare și nu prin reducere sau hydrolisare și trece în ketoacid respectiv pt. oxyphenylpyruvic (O. Neubauer) care la indivizi normali se distruge, iar la alcaptonurici dă acid homogentizinic. Prin acest studiu s'a putut arăta că aminoacizii sufăr la început o desaminare prin oxydare și se transformă în ketoacid (Knorp, Embden).

Nucleul suferă disocierea grupului oxydrilic din poziția para- și hydroxilarea în pozițiile orto și meta și trecând prealabil prin forma chinolică (Bamberger, E. Meyer) foarte labilă, care din această cauză nu s'a putut pune în evidență în organism, se transformă în acid 2—5 dioxypheylpyruvic, iar acesta prin scurtarea catenei laterale în dioxypheylacetic-homogentizinic. Acesta se transformă în organismul normal în corpi cetonici, la cei cu alcaptonurie degradarea thyrozinei se oprește în faza de acid homogenotizinic, care se elimină prin urină. Teoria de mai sus este sprijinită cu dovezi experimentale: când se face cu acid homogentizinic circulația artificială prin ficat, acidul dispare transformându-se în corpi cetonici (O. Neubauer), iar în serul dela indivizi normali acizi homogentizinic se transformă deasemenea în corpi cetonici sub influența fermenților (Grosz). După Katsch distrugerea alcaptonului în serul normal n'ar fi de natură fermentativă, ci simplă autooxydare, iar în serul alcaptonuricilor această distrugere ar fi împiedecată.

Pe lângă calea principală de mai sus o a două cale pentru metabolismul thyrozinei, care duce la formarea substanțelor pyrocatechinice, iar existența în organismul animal al unui derivat pyrocatechinic foarte important (adrenalina) vine în sprijinul teoriei de mai sus, după care ar exista o a două cale în metabolismul thyrozinei, care nu duce la formarea acidului homogentizinic (Fromherz și Herrmann). Pe această cale s'ar forma (ipotetic) adrenalina (O. Neubauer) și melanina (Tannhauser și Weisz), iar pigmentul, care s'a pus în evidență în cartilagiile indivizilor cu ochoronoză ar deriva tot din thyrozină trecând prealabil însă prin acid homogentizinic.

Diateza acizilor diaminați durează anii sau chiar decenii și care duce la o pigmentare a cartilagiilor și a țesuturilor conjunctive mai dense, a fost observată pentru prima oară de L. Pick, Frank și M. Pope, la un individ cu ulcere varicoase pe care le trata cu comprese fenicate și prin pătrunderea de can-

tități mici și repetate de acid fenic în organism au creat termenul de ochronoză exogenă, în opoziție cu ochronoza endogenă.

Primii cercetători, cari s'au ocupat cu studiul alcaptonuriei au observat că thyrozina administrată alcaptonuricilor se elimină aproape în întregime sub formă de acid homogentizinic (90%) și au tras concluzia că la alcaptonurici deranjul în degradarea aminoacizilor aromatici este maximal și trecerea prin acid homogentizinic este obligatorie, ceea ce ar pleda în mod indirect pentru faptul că și la indivizii normali metabolismul intermediar al aminoacizilor se face tot prin acid homogentizinic. Dovadă este observația lui Abderhalden, care administrând la un individ sănătos 50 gr. de thyrozină a observat apariția acidului homogentizinic în urină. În cercetările mai noi (Katch, Keller, Meyer) eliminarea thyrozinei sub formă de acid homogentizinic la alcaptonurici a fost numai de 60%.

Cercetările mai recente ale lui Goia, Benetato și Sereteanu (1933) au arătat că formarea acid homogentizinic se face și pe socoteala proteinelor proprii ale organismului, iar în ce privește mecanismul de degradare al thyrozinei, autorii de mai sus au arătat că se face aproape în mare parte (80%) pe calea acidului homogentizinic, iar restul de 20% se degradează pe o altă cale.

Din cele mai sus expuse reiese, că atât la indivizii normali cât și la cei alcaptonurici metabolismul thyrozinei se face pe amândouă căile, calea acid. homogentizinic fiind principală, iar calea pyrocatechinei secundară.

Părerile autorilor concordă în a admite, că acești pigmenți prin constituția lor chimică se apropie de melanină, deși anumite fapte ne lasă să credem că ar fi însăși melanina, totuși anumite deosebiri și particularități face să fim rezervați în ceea ce privește adevărata natură a acestei substanțe. În cazul alcaptonuriei acidul homogentizinic care circulă în organism, prin fermentație oxidativă se transformă în pigment în cantități minime.

În linii generale, această colorare e cu atât mai accentuată cu cât aceste pete se află mai aproape de un țesut mai bogat în vase. (Legea fundamentală pentru pigmentare ochronotică a lui L. Pick). Dar s'a observat că acidul homogentizinic adus astfel pe calea sanghină la nivelul cartilagiilor, cari nu posedă

vase sanghine sau în număr foarte mic și cari suferă de o lipsă de oxigen, poate duce la pigmentare prin depozitare, tocmai din lipsa oxigenului, căci fără el nu se poate face acțiunea fermentativă, oxidativă la acest nivel și astfel să fie îndepărtat. În plus se admite o afinitate particulară a acestor țesuturi pentru acidul homogentizinic.

Simptomatologie.

Clinic se poate diagnostica ochronoza printr'o pigmentare caracteristică, a unor părți anumite și exterioare ale corpului.

În special sunt interesate: scleroticile, urechile, pielea de pe față, cât și partea internă a buzelor și mâinile.

Pigmentarea ochronotică este de o nuanță gălbuie, trecând în gălbui-brun și chiar negricioasă-închisă. În această pigmentare nu vedem întotdeauna părțile exterioare într'o nuanță uniformă, ci anumite părți par a fi mai închise: unele de culoarea cafelei cu lapte, albăstrui ca oțelul, etc.

Aceste deosebiri de nuanță, în ceea ce privește intensitatea colorării, se produc, după cum a demonstrat Pick, prin interferențe optice și aceste deosebiri sunt acelea, cari ne dau posibilitatea de a le diferenția de alte afecțiuni pigmentare a țesuturilor, constituind deci un indiciu (simptom) clinic-patognomic de o mare importanță, pentru diagnosticul diferențial de alte afecțiuni pigmentare similare.

Observațiunea tipică și cea mai frecvent întâlnită se referă la niște pete cenușii, cenușii-brune sau mergând până la o nuanță închisă-negricioasă pe sclerotică, de mărimea unui bob de mazăre, și de ambele părți aproximativ la $3\frac{1}{2}$ —4 mm. depărtare de marginea corneei și situate într'un meridian orizontal. Ele se pot asemăna cu semnele dela paranteză „()”, cari îmbrățișează corneea.

Unii autori admit o formă concavă a acestor pigmentări cu concavitatea spre corneea. Aceste pete sunt plane și nu trec de planul superficial. În descrierea sediului acestor formațiuni nu este încă o armonie deplină. Cei mai mulți autori admit o localizare asupra scleroticilor; alți autori cred că aceste formațiuni ar aparține conjunctivei bulbare. O serie întreagă de observațiuni, poate și cele mai multe, sunt redată incomplet și neprecis.

În regulă generală putem spune, că se observă concomitent pe ambii globi oculari la nivelul conjunctivei bulbare ce corespunde deschiderii palpebrale, două pete temporale și nasale de colorarea cafelei cu lapte și de mărimea unui bob de mazăre și bine delimitate.

Uneori ochronoza se traduce, printr'o pigmentare caracteristică, care dă impresia de piele pergamentată. În cazurile descrise de Hecker și Wolff s'a găsit în afară de sclerotice, un pigment grunjos fin la periferia corneei.

Într'unul din cazurile lui Zehden, pigmentul ochronotic se prezenta sub formă de strii, respectiv în formă de bandetele, cari erau paralele cu marginea corneei. Se mai constată o pigmentare a scleroticei și conjunctivei și ca o complicație mai tardivă, o translucire brun-surie a tarsului superior prin conjunctiva palpebrală.

Azi se admite o colorare difuză a scleroticei, care survine în mod excepțional, însă n'are valoare clinică de diagnostic; aceasta se referă și la culoarea lividă a pielii palpebrale și este mai puțin accentuată ca pielea feței (dacă există). Caracteristic ne apare aspectul pigmentărilor corneei. Despre frecvența ei, având în vedere cercetările incomplete, nu ne putem încă pronunța.

În opoziție cu alte depozități pigmentare la nivelul corneei ca: Gerontoxonul, inelul lui Ring, inelul lui Jess, pigmentația senilă, — aici sunt interesante exclusiv marginile laterale a corneei în mod simetric, interesând straturile anterioare. Forma în stropi a acestor pigmentări, ne apare ca ceva neobișnuit. Se poate asemăna cu aspectul unor picături de oleu mari și brune în stare de dispersiune într'un mediu de emulsie rigid. Pigmentația în stadiile inițiale la nivelul scleroticei se face sub formă de pete mici rotunde.

Pigmentarea corneei și a scleroticei ne permite, în opoziție cu părerea lui Pick și a altora de a stabili că această pigmentare nu trebuie să fie întotdeauna difuză și că forma grunjoasă a pigmentului nu e neapărat un fel de condensare pigmentară.

Repartizarea pigmentului la nivelul deschiderii palpebrale ar trebui conform legii fundamentale a lui Pick, ca aceste formațiuni pigmentare să fie în strânsă legătură cu infectarea conjunctivelor, ceea ce în literatura medicală de cele mai multe ori

a fost confirmată și foarte des observată. Se prea poate că fără această hiperemie, să lipsească pigmentația sclerotică și corneeană sau se dezvoltă mai târziu o culoare difuză, după cum s'a putut observa aceasta până acum.

Uneori bolnavii aceștia de ochronoză prezintă simptome destul de grave: dișurie alcatponurică care se traduce printr'o usturime sub formă de arsură în timpul micțiunii, tenesm, apă-sare, senzație dureroasă la nivelul vezicii urinare, la cea experimentală se produc aceleași simptome.

Din literatură se poate constata că pigmentarea oculară e un simptom precoce, care este mai târziu la 1—2 ani urmat de diferite deformații (artrită gravă deformantă alcatponurică).

Simptom primordial este colorarea urinei în brun-închis-neagră după șederea ei câțva timp la aer.

Anatomia patologică.

Pigmentul ochronozei care din punct de vedere clinic se apropie de pigmentul melanic îmbibă în prima linie cartilagiile și părțile cari histologic se apropie de cartilagii, mai pigmentează și țesuturile conjunctive flasce, cât și fibrele musculare striate și celulele epiteliale, fără ca această colorare să aducă cu sine o stare patologică a acestor țesuturi și celule (Pick).

Virchow credea, că numai acele țesuturi și celule pot fi afectate de această pigmentare, cari, vital sunt slăbite, ca de exemplu, cartilagiul hialin hipertrofiat, în timp ce Pick a găsit acest pigment în țesuturi, cari nu prezentau schimbări patologice (regresive).

Cazurile autopsiate de Virchow (1866), Bostroem (1891), V. Hansemann (1891), Hecker și Wolff (1899), Heile (1900) și Albrecht (1902), Pick (1906), Poulson (1910), etc. au demonstrat că părțile cartilaginoase și cele asemănătoare cartilagiilor ca: ligamentele elastice, tendoane, tecile tendinoase, capsule articulare, perichondrul, periostul — sunt pigmentate în toate nuanțele posibile începând dela galben, brun, gris, fumuriu, negru, negru ca cerneala. În timp ce acele părți cari sunt într'un mod oarecare calcificate, osteificate sau grăsoase, nu sunt atinse de acest proces pigmentar.

Pigmentul e eliminat prin urină și cu această ocazie găsim

la nivelul epitelului renal niște mase grunjoase, cari eliminate au aspectul de mase cilindrice.

Microscopic s'a găsit sub perichondrul cartilagiului urechii, un pigment brun, în timp ce pielea urechii nu era pigmentată. (Pope).

Încă nu putem ști cu precizie dacă aceste depozite de pigment, adică transformările acidului homogentizinic sunt datorite tropismului lui față de țesuturile chondrale, cu alte cuvinte ochronoza ca atare constituie momentul etiologic sau este alcaptonuria aceea care joacă rolul principal, iar ochronoza ar constitui un fenomen secundar al alcaptonuriei.

Diagnostic diferențial.

Diagnosticul diferențial față de alte afecțiuni pigmentare la ochi, nu aduc prea mari dificultăți unui diagnostic precis, dacă această afecțiune e într'adevăr tipică.

Delimitarea acestor pete sclerale permit o diferențiere ulterioară, față de pigmentările melanice post-ulceroase, melanoze, Addison, argyroza și acele stări cașectice care duc la pigmentare, etc.

Argyroza locală n'are nimic comun cu pigmentarea ochronică. Argyroza comună este de altfel o afecțiune destul de rară.

În cece privește pigmentările cașectice ele nu corespund cu descrierile caracteristice ale pigmentării în ochronoză după cum s'a putut observa. Trebuie amintită această pigmentare cașectică prin faptul că în boala lui Addison, printre simptomele pigmentare, unele se confundă cu cele din cașecsie.

În fine cât despre Addison, diagnosticul diferențial între aceasta și ochronoza, trebuie să fie pusă pe primul plan, mai ales când avem o pigmentare numai a conjunctivei palpebrale, cât și a conjunctivei bulbare ca sediu de predilecție. În nici-un caz n'a fost vorba de o pigmentare a scleroticilor. În plus forma acestor pete pigmentare cât și locurile de predilecție erau în toate cazurile diferite.

CAZURI CLINICE.

Aici voi da pe lângă cazul clinicei noastre, încă un caz din literatura medicală, pentru a ilustra mai bine evoluția și felul de a se prezenta ochronoza alcaptonurică.

Obs. I. — S. Sch. 51 ani, funcționar, a observat cu 16 ani în urmă, o colorare pigmentară sub formă de pete a globilor oculari, la nivelul deschiderii palpebrale și credea că aceasta provine în urma unei penetrări de corp străin.

Petele sunt de culoare negricioasă-suriu. Pielea feței este ușor pigmentată, gris-marou, aproape negricios-suriu. Cartilagiile urechei lucesc mai cu seama în regiunea antihelixului. Cerumenul și sudoarea sunt de culoare închisă.

Cartilagiul nasal, mucoasa bucală și palmele: normale.

Urina normală, aceasta însă numai în stare proaspătă adică la emisie, iar dacă trece un oarecare timp expusă aerului, se colorează închis ca cerneala. Reduce cuprul, nu conține zahar, la un adaus de alcali se colorează într'o nuanță închisă pronunțată. Bolnavul mai prezintă artrită gravă deformantă a articulațiilor mari.

Starea globilor oculari: Pielea pleoapelor nu e prea colorată. Conjunctivă normală. Tarsul nepigmentat.

Sclerotica e în totalitate ușor colorată în gris. La nivelul deschiderii palpebrale se găsește de ambele părți nasale, orizontal, aproximativ la 6 mm. de limb, o pată bine delimitată de 5 pe 4 mm. și de culoare închisă gris-albăstrui.

La un luminaj mai intens, marginea apare mai puțin net delimitată și pare că se prelungește prin strii radiare în apropiere.

Conjunctiva bulbară de partea nasală e mai injectată decât partea temporală și denotă prezența unor pete pigmentare de colorare brună mai puțin caracteristică. Tot la acest bolnav s'au putut observa forme frumoase inelare sau semi-inelare, așezate între limb și petele pigmentare de pe sclerotică. De o înfățișare caracteristică este pigmentarea marginii corneei.

Temporal și nasal se găsesc depozite pigmentare în formă de picături, cu un diametru de $\frac{3}{4}$ mm., așezate într'un spațiu în formă de secere, dela nivelul deschiderei palpebrale, având dimensiuni 7 mm. pe 3 mm. Sunt așezate destul de des, de culoare brun-deschisă, bătând în negru și interesează diversele straturi (superficiale și profunde) ale corneei. De partea temporală aceste pete sunt ceva mai rari decât de partea nasală.

În cazul acesta cu mult mai puțin caracteristic apar pigmentările dermului.



Cazul nostru clinic.

Intrucât această bolnavă a fost internată la Clinica Medicală, de unde a fost trimisă la Clinica Oftalmologică, pentru examen ocular, cred că procedez bine dacă în descrierea acestui caz, voi expune și datele clinice notate în Clinica Medicală-Cluj.

Obs. II. — B. O. de 25 ani, intră în clinică la 15/XII 1932, pentru febră și debilitate generală.

Antecedente heredocolaterale: Tatăl mort la bătrânețe, mama trăește, sănătoasă. Are doi frați, sănătoși.

Antecedente personale: Neagă boli cu caracter infecto-contagios sau veneric. Menstruată la 15 ani, are un copil sănătos.

Istoricul bolii actuale: E bolnavă de un an. Boala a debutat cu palpitații cardiace și dispnee la efort. De 3 luni boala se agravează. Devine subfebrilă, abdomenul i se palonează din ce în ce mai mult, iar dispneea e tot mai supărătoare. În acest interval de timp slăbește 15 kgr.

Din copilărie observă că dacă urina este ținută mai multă vreme la aer, se colorează în negru.

La examenul obiectiv constatăm următoarele: Bolnava de statură mijlocie, foarte emaciată, tegumentele în general foarte

palide. In ambele fose axilare tegumentele prezintă o culoare verzuie.

Scleroticile la nivelul deschiderii palpebrale sunt foarte pigmentate. La ambele baze submatitate cu respirația suflantă și raluri umede. In regiunea precardiacă se aud foarte net pe toată întinderea ei frecături. Abdomenul balonat tip batracian. Semnul valului pozitiv. Ficatul, splina nu sunt mărite. Temperatura oscilează între 36° — $39,5^{\circ}$. Tensiunea arterială e $9-6\frac{1}{2}$ Vaquez-Laubry. Făcând puncția abdominală obținem un lichid clar sero-citrin; r. Rivalta pozitivă, în sediment prevalează limfocitele.

Urina, expusă la aer câștigă o culoare neagră-închisă.

Densitatea specifică 1,018.

Urina reduce la rece sol. amoniacală de NO_3Ag , reduce soluția Fehling la rece foarte încet, la cald repede, deși nu conține glucoză, dă reacția lui Denigès cu superoxid de Pb, reacțiuni caracteristice pentru prezența acidului homogentizinic.

In rezumat e vorba deci de o bolnavă, care pe lângă poliserozită tuberculoasă de o dată mai recentă mai prezintă din copilărie alcaptonurie și ochronoză.

Examenul ocular: La ambii ochi conjunctiva bulbară, de partea temporală și în dreptul deschiderii palpebrale prezintă o pigmentare brună neomogenă, de contur neprecis, așezată în vecinătatea limbului cornean. Examenul biomicroscopic a arătat că aceste pete se compuneau în totalitate dintr'o mulțime de pete pigmentare, conglomerate în mici grămezi, deasemenea confluențe, așezate în vecinătatea vaselor conjunctivale.

Planșele referitoare la acest caz al Prof. Michail figurează împreună cu adnotarea sa în atlasul de biomicroscopie a conjunctivei pe care Cuènod și Vataf l-au redactat pentru Société Française d'Ophtalmologie din 1934.

Tratamentul: Efectul tratamentului este cu atât mai eficace, cu cât acest tratament este instituit mai precoce. Astfel, după apariția primelor simptome de ochronoză, trebuie făcută, o reglementare dietetică a consumului de albumine, care nu trebuie să depășească 0,8—1 gr. pe kgr. de greutate, iar restul kaloriilor necesare organismului, să fie reprezentate prin grăsimi și hidrocarbonați.

Osteoartritele alcaptonurice n'au un tratament propriu, ci procedăm ca în celelalte osteoartrite, căldură, helioterapie, gimnastică, masaj electric, etc.

Numai printr'un regim dietetic putem influența dispariția manifestărilor exterioare ale alcaptonuriei.



CONCLUZIUNI.

1. Ochronoza este o consecință a alcaptonuriei și are printre alte localizări și o localizare oculară.

2. Ea apare de obicei la o vârstă mai înaintată și consecutiv unei modificări de o lungă durată a metabolismului aminoacizilor aromatici.

3. Diagnosticul său diferențial trebuie făcut cu melanosarcomul incipient și cu sideroza. Examenul urinei are din acest punct de vedere o deosebită importanță.

4. Ochronoza este o afecțiune foarte rară, la Clinica Oftalmologică din Cluj, nereprezentându-se la examinare în decurs de 16 ani decât un singur caz.

Cluj, 11 Iunie 1935.

Văzută și bună de imprimat:

Decan,
{ss) Prof. Dr. D. MICHAIL.

Președintele tezei,
{ss) Prof. Dr. D. MICHAIL.

BIBLIOGRAFIE.

- Schultz—Zehden*: Die ochronosische Fleckung des Sehorgans.
Ludwig Salamann: Über die angempigmetierung. bei endogener Ochronose.
- Goia I., Benetato G. și M. Sereteanu*: Considerațiuni asupra alcaptonuriei în legătură cu un caz. (Clujul Medical, 1 Mai 1933).
- Baer I.*: Mohr—Staedelins Handbuch, Bd. 4. 1912, 5. 578 ff.
- Boldvin*: American Journ. of the med. Science 145. 1913.
- Matejka I.*: Referat im Kongresszentralblatt 9. 1914, c. 103 f.
- Scheltena*: Referat, ebenda 11. 1914, s. 60.
- Söderbergh*: Neurol. Zbl. 1913, Nr. 21.
- Triboulet und Borigault*: Bull. et mém. de la soc. méd. des hopitaux de Paris. 1912. s. 834 f.
- Beddard und Plumtre*: The Quart. Journ. of Med. 5. 1912, s. 505—507.
- Ebstein Erich*: Zur Klinischen symptomatologie der Abkaptorie.
- E. Boström*: Ueber die Ochronose der Knorpel. Intern Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Zeitschrift zur R. Virchows 70 jähr. Geburtstage. Berlin, 1891, 5. 179.
- Hausemann*: Ueber Ochronose. Berl. Klin. Wochenschr. 1892, Nr. 27. s. 660.
- Schreider*: Graefe—Sämisch Hdbuch. III. Aufl. Krankheiten der Augenlider. 192. S. 183.
- Toennsen*, Ztschr. für induct. Abstammungs- und Vererbungslehre, 1922, Bd. 29, S. 26.
- Virchow R.*: Ein Fall von allgemeiner Ochronose der Knorpel

und knorpelähnlichen Teile. Virchows Archiv, 1866, Bd. 37, S. 212.

Heile: Ueber die Ochronose und die durch Formol. verursachte pseudo-ochronotische Färbung der Knorpel. Virchows Archiv, 1900, Bd. 160, s., 148.

A. Hecker und F. Wol: Ein Fall von Ochronose. Festschrift zur Feier des 50 jähr. Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden—Friedrichstadt. Dresden, 1899, S. 325.

L. Pick: Ueber die Ochronose. Berl. Klin. Wochenschrift, 1906, Nr. 16, S. 478.

W. Gräffner: Demonstration einer Kranken mit Ochronose in der Medizinischen Gesellschaft am 24 Juli 1907

Michail: Citat de Cuénod și Nataf in „Biomicroscopie de la conjunctive“, Soc. Fr. d'ofth. 1934.

S. J. Tannhauser: Stoffwechsel und Stoffwechsel krankheiten. München, Verlag von J. F. Bergmann 1929, p. 26.

Friedrich Ueber: Berlin.

— Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Berlin, 1925, pag. 460.

