

**CONTRIBUȚIUNI LA STUDIUL
SINDROMULUI LUI
LAWRENCE—MOON—BIEDL.**



**TEZĂ
PENTRU**

DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

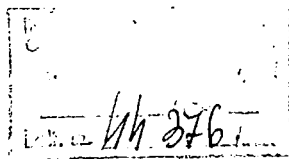
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE

1938

DE

SCHÄCHTER IOSIF.

24 MAY 2005



UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan Prof. Dr. M. STURZA

Profesori

Clinica stomatologică	Prof. Dr.	ALEMAN I.
Bacteriologie	" "	BARONI V.
Fiziologia umană	" "	BENETATO GR.
Istoria medicinei	" "	BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	" "	BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	" "	BUZOIANU G.
Istologia și embriologia umană	" "	DRĂGOIU I.
Semiologia medicală	" "	GOIA I.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	GRIGORIU CR.
Clinica medicală	" "	HATIEGANU I.
Medicina legală	" "	KERNBACH M.
Chimia biologică	" "	MANTA I.
Clinica oftalmologică	" "	MICHAIL 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.
Medicina operatoare	" "	POPOVICIU GH.
Clinica infantilă	" "	POPOVICIU GH.
Farmacologia și farmacognozia	Supl.	STURZA M.
Balneologia	Prof.	TĂTARU C.
Clinica dermato-venerică	" "	ȚEPOSU E.
Clinica urologică	" "	URECHIA C.
Clinica psihiatrică	" "	VASILIU T.
Anatomia patologică	" "	RACOVITĂ E.
Biologia generală	" "	SECĂREANU ȘT.
Chimia	" "	BĂRBULESCU N.
Fizica medicală	Conf.	"

JURIUL DE PROMOȚIE

Președinte: Prof. Dr. C. URECHIA

Membrii: { Prof. Dr. I. DRĂGOIU
" " GR. BENETATO
" " T. VASILIU
" " V. BOLOGA

Supleant: Doc. Dr. TRAIAN POPOVICI

Introducere

Studiind diferitele observațiuni asupra sindromului lui *Lawrence-Biedl*, suntem frapați prin asemănarea lor remarcabilă, în ce privește simptomele ce le prezentau bolnavii.

Intr'adevăr, în cele 77 de cazuri publicate până în prezent — (cazul Dlui Prof. *Urechia* este al 78-lea) găsim constant retinita pigmentară, obezitate cu distrofie genitală, retardare intelectuală, la care se asociază diferite alte malformațiuni, mai frecvent polidactilia.

Cu toată că la prima vedere aceste simptome nu par a avea nici o legătură între ele, este totuși imposibil ca să atribuim coexistența lor unei simple coincidențe.

Trebuie să considerăm astăzi sindromul lui *Lawrence-Biedl* ca o entitate clinică bine definită, cu toate că asupra etiologiei și patogeniei acestui sindrom domină încă întu-neric aproape absolut.

Mulțumesc Dlui Prof. *Urechia* pentru bunăvoința de a-mi fi sugerat acest subiect foarte interesant atât pentru curiozitatea asociațiunii diferitelor simptome cât și pentru raritatea acestui sindrom.

În cele următoare voi trece pe scurt în revistă istoricul maladiei și după ce voi descrie pe larg cazul Dlui Profesor *Urechia* dela Clinica Psihiatrică din Cluj, voi face un studiu clinic al sindromului.

Istoric

Este cunoscută de mult asociația retinitei pigmentare cu diverse malformațiuni congenitale. Asociația ei de altfel mai rară cu distrofia adipozo-genitală a fost observată și ea, însă nu i-s'a atribuit din partea oftalmologilor o importanță specială.

În anul 1865 doi oftalmologi englezi, Lawrence și Moon au observat patru frați și surori cari prezentau toți o retinită pigmentară, o obezitate pronunțată cu distrofie genitală și o retardare intelectuală considerabilă. Ei publică aceste observațiuni în „British Ophtalmic Review“ sub titlu „Patru cazuri de retinită survenite în aceeaș familie și însoțite de retardare generală a dezvoltării“. Acești autori sunt primii cari insistă asupra semnelor care însoțesc retinita mai ales întârzierea intelectuală.

În 1920 Bardet în teza sa „Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire“ studiază o fetiță de 11 ani cu retinită pigmentară, adipozitate și retardare intelectuală și susține că este vorba de un sindrom autonom.

Biedl în lucrarea sa „Physiologie und Pathologie der Hypophyse“ tratează în capitolul distrofiei adipozo-genitale, entitatea clinică constituită din „Asociațiuni și malformațiuni congenitale“ (atrezie anală, polidactilie, retinită pigmentară) cu retardare intelectuală, adipozitate considerabilă și hipoplazie genitală, raportând trei observațiuni personale. În această lucrare el combate concepția lui Bardet asupra originii hipofizare a acestui sindrom.

Raab, în 1911 face un studiu amplu asupra patogeniei acestui sindrom. Weiss în 1925 propune denumirea de „sindromul lui Lawrence—Moon—Biedl“.

Cazul Domnului Profesor Urechia dela Clinica Psihiatrică din Cluj.

Este vorba de un bolnav Sz. Șt. in vârsta de 21 ani, necăsătorit. Religie : reformat. Naționalitatea : maghiar. De ocupație — plugar, care este adus in serviciul Clinicii de unchiul său in ziua de 11. Martie 1938.

Din anamneza luată dela bolnav și dela insoțitor aflăm următoarele :

Antecedente eredo-colaterale : părinții trăesc și sunt sănătoși. Au fost încă șase copii cari au murit in prima copilărie. In afară de faptul că tatăl bolnavului este cam redus ca intelect, alte boli neuro-mintale n'au fost in familie.

Antecedente personale : Născut la termen, însă părinții observă că are câte șase degete la fiecare extremitate. La mâini degetele supranumerare i-au fost operate. Afară de aceasta, era foarte mare la naștere și medicii spuneau că adipozitatea lui e patologică.

Istoricul boalei : După declarația aparținătorilor bolnavul a fost încă dela naștere anormal de gras. A învățat să vorbească pe la 3 ani și cam tot atunci a inceput să umble.

Ca fizic, se desvolta rapid devenind din ce in ce mai gras încât la 12 ani avea 70—80 kg. greutate.

Vederea i-a fost totdeauna slabă și nevăzând bine, mersul i-a fost dificil și nesigur și deseori se izbea de diferite obiecte. Ca intelect era redus și deaceea n'a putut fi ținut la școală. Ca afectivitate era fără inițiativă, molatec, somnolent, deseori însă din contra, irascibil și încăpățânat.

Bolnavul a mai avut un frate, al patrulea născut, care a prezentat și el polidactilie, care a murit însă la 6 săptămâni.

Tatăl bolnavului este tot un debil mintal și a fost reformat din această cauză din armată. Vederea lui este bună. Prezintă o hipo-acuzie bilaterală de 10 ani încoace.

Bunicii bolnavului dinspre mamă cât și dinspre tată au fost normali și nu prezentau nici polidactilia, iar vederea lor era bună. Bunicii părinților deasemenea nu prezentau nimic deosebit. Nici rudele cunoscute până în prezent n'au suferit de aceste boli.

Examenul fizic :

Talia : 170 cm. Greutatea 99,100 kg.

Index cranian : $\frac{17,4 \times 100}{91,1} = 91$.

Craniul are o ușoară tendință la oxicefalie și are o circumferință de 61 cm. Părul în regiunea fronto-parietală stângă, prezintă insule de culoare albă.

Bolnavul prezintă o adipozitate foarte pronunțată, de tip hipofizar. Grăsimea interesează atât trunchiul cât și membrele, mai ales coapsele, abdomenul și regiunea mamară. Fața este plină, rotundă, cu bărbia atârnată.

Prezintă un genu-valgum foarte pronunțat.

La membrele inferioare lângă degetul mic, mai există un deget de dimensiuni mai mari ca cel normal. Atât piciorul cât și degetele sunt mai scurte-decât normal.

Organele genitale : penisul are dimensiuni reduse, testicolul drept este atrofiat. Bolnavul prezintă un hipospadias. Orificul uretral este atrezic. Există două penisuri între cari apare un al doilea orificiu uretral. Bolnavul susține că n'a avut niciodată erecție.

Sistemul pilos în regiunea genitală este destul de bine reprezentat, în regiunea axilară precum și la barbă și mustăți este mai puțin reprezentat.

Aparatul respirator : Nimic deosebit. Temperatura 37° C. Aparatul circulator : La percuție, cordul în limite normale. La ascultație se percepe la toate focarele un suflu sistolic care se propagă spre axila stângă.

Examinat la Clinica medicală, se constată următoarele :

Bolnavul prezintă un suflu sistolic la focarul aortic, care se propagă pe o zonă destul de întinsă. La palpate, frează. Suflul are un caracter dur, răpos și se aude și la distanță. („Distanzgeräusch“). Sunt simptome caracteristice

pentru stenoza aortică. Celelalte sufluri n'au un caracter net de sufluri organice.

Deoarece în antecedente nu găsim boli infecțioase (reumatism) care ar putea explica această stenoză, și luând în considerare malformațiunile coexistente (polidactilia), este vorba de o stenoză aortică congenitală.

Aparatul digestiv: limba în treimea posterioară are un aspect scrotal. Bolta palatină este îngustă și adâncită. Pofta de mâncare este diminuată; bolnavul suferă de constipație cronică. Ficatul și splina nu se palpează.

Examenul nervos:

Pupilele sunt midriatice, egale, cu contur regulat. Reacțiunea la lumină este incetinită, deasemenea și celelalte reacțiuni sunt mai diminuate. Când privește în sus, se produce un ușor nistagm vertical. Acuitatea vizuală: ambliopie. Bolnavul susține că nu vede deloc nici la lumina solară. Totuși întinde mâna în direcție corectă după obiectul oferit.

Examinat la Clinica Oftalmologică, se constată o neurocorio-retinită atrofică generalizată.

Reflexele osteo-tendinoase se produc atât la membrele inferioare cât și la cele superioare.

Reflexele cutanate, cremasteriene și abdominale sunt păstrate. Sensibilitatea termică, tactilă și dureroasă cât și cea profundă este păstrată.

Static și dinamic: mișcărilor active și pasive sunt libere, în toate articulațiunile.

Forța dinamo-metrică: dreapta 35,0 stânga 40,0.

La examenul radiologic al sinurilor și al șelei turcești se constată:

Sella turcica prezintă deschiderea mai largă și apofizele clinoide sunt șterse.

Sinusul sfenoidal în proiecțiune laterală pare a avea o transparență diminuată. Sinusul frontal drept este mai voalat. Celulele etmoidale de ambele părți, voalate. Sinurile maxilare sunt normale.

Examenul psihic:

Bolnavul prezintă capacitatea intelectuală minimă. E desorientat în timp și în spațiu. Știe din ce sat este, însă nu știe unde se găsește actualmente.

Nu are cunoștință de ziua, luna sau anul în care ne găsim. Știe însă ce vârstă are.

Calculul mintal nu-l poate face nici cu numerele cele mai mici, spunând că nu a mers la școală.

Ecuția personală e mult încetinită.

Dacă-l întrebăm, ce a mâncat, ne răspunde, dar după un timp oarecare de gândire.

La întrebarea când a fost adus la clinică, ne răspunde, că nu știe.

Dacă i-se dă un obiect (de ex. o cheie) nu-l recunoaște și nicidecum consistența lui.

Întrebat dacă este bolnav, ne răspunde afirmativ.

Se plânge de astenie și de oboseală la cel mai mic efort. Deasemenea ne spune că nu vede, susținând că această boală este urmarea unei maladii pe care ar fi avut-o îndată după naștere cu care ocazie a avut o inflamație a „pielței ochilor“.

Bolnavul în rest este ordonat și curat. Știe să se alimenteze singur.

Examenul complementar :

Probe de laborator :

Urina : albumină : pozitiv (0,5 gr.)

zahăr : negativ.

Sângele : R. W. : negativ.

Lichidul cefalo-rachidian :

Pandy : negativ.

Limfocite : 1,8.

Coloidale : negativ.

R. W. : negativ.

Tensiunea : 40.

Se aplică bolnavului un tratament roborant general însă la 1. IV. 1938. părăsește clinica nevindecat.

Studiu analitic al sindromului Lawrence-Moon-Biedl

Sindromul lui Lawrence—Moon—Biedl este caracterizat prin asociația obligatoare a unei retinite pigmentare cu manifestățiunile diencefalo-hipofizare, obezitate de tip central, distrofie genitală și arierațiune mintală, la care se adaugă foarte frecvent dar nu constant diferite malformațiuni ca polidactilie, sindactilie, etc.

Aflându-ne în fața unui bolnav care prezintă aceste simptome, ne va fi ușor să diagnosticăm această boală.

Din definiția de mai sus, rețese că trebuie să ne ferim a clasa în această categorie bolnavii, la cari este absent chiar numai un singur simptom din cele obligatorii.

Sub acest punct de vedere cazul dlui Profesor Urechia, pe care l-am descris mai sus, se prezintă ca un caz clasic de Lawrence—Moon—Biedl, având toate simptomele caracteristice și afară de aceasta foarte multe malformațiuni ca polidactilie, hipospadias, atrezie uretrală, etc.

Să trecem în revistă simptomele care constituie acest sindrom :

Retinita pigmentară, sau degenerescența pigmentară a retinei, este o afecțiune binoculară, care se caracterizează printr'o hemeralopie cu diminuarea mai mult sau mai puțin pronunțată a acuității vizuale,

o îngustare concentrică a câmpului vizual, și

leziuni retiniene proprii, vizibile la oftalmoscop. Hemeralopie sau cecitatea nocturnă este primul simptom și nu lipsește niciodată. Îngustarea câmpului vizual este de asemenea un simptom constant, care se accentuează progresiv și ajunge la un așa grad încât bolnavul nu se poate conduce nici ziua în plină lumină. Pentru ca să se poată

orienta, bolnavul rotește ochii în toate sensurile încât credem că prezintă un nistagm. În acelaș scop întoarce capul în toate direcțiile cecece dă bolnavului un aspect cu totul particular.

Cu timpul, această îngustare a câmpului vizual progresând concentric, duce la cecitate complectă și definitivă.

La oftalmoscop constatăm grupuri pigmentare neregulate și anastomozate între ele prin prelungiri ramificate. Aceste grupuri formează travee negricioase mai ales de-alungul vaselor.

Acești pigmenți înmulțindu-se înconjoară macula, vasele devin filiforme, fundul ochiului ia un aspect plumburiu papila devine ciroasă și avem tabloul atrofiei galbene.

Mersul este progresiv, foarte lent, și duce totdeauna la cecitate.

De obicei bolnavii vin într'un stadiu mai avansat când fenomenele subiective sunt mai pronunțate, căci la început când au numai hemeralopie, nu se alarmează și ignorează turburările.

Mai putem întâlni cazuri atipice de retinită pigmentară cu pigment foarte puțin sau chiar de loc: „Retinita pigmentară fără pigment“ (Leber) și coexistența focarelor de coroidită diseminată (Urechia).

Aceste cazuri atipice și complicate de retinită, survin de obicei destul de rar, însă în sindromul lui Lawrence—Moon—Biedl le întâlnim foarte frecvent.

Afară de aceasta mai putem întâlni strabism, cataractă polară posterioară (observațiunea lui Biedl și Deutsch).

Distrofia adipozo-genitală, este al doilea simptom constant care caracterizează sindromul lui Lawrence-Moon-Biedl. În realitate nu este vorba totdeauna de o asociație intimă a turburărilor sexuale cu turburări de metabolism, cum este cazul în sindromul lui Babinsky-Fröhlich. Din contra, foarte frecvent găsim o disociație între aceste două elemente. De aceea adipozitatea cât și turburările sexuale trebuie studiate separat.

Adipozitatea în sindromul lui Lawrence—Moon—Biedl este o așa zisă adipozitate cerebrală și seamănă cu cazurile

de obezitate care survin în encefalitele hipotalamice (epidemice, infecțioase, sifilitice) sau în tumorile din această regiune.

În majoritatea observațiilor găsim grăsimea localizată mai ales în regiunea mamară, abdomen, lombe și coapse.

Obezitatea apare precoce chiar din viața intra-uterină. Biedl a observat un caz cu 6 kg. la naștere. Mai frecvent însă obezitatea apare mai târziu după prima copilărie.

Ea poate ajunge grade diferite. Bolnavul dlui Profesor Urechia, la 12 ani a avut greutatea de 70 de kg. și la 21 ani 99, 100 kg. Biedl descrie două cazuri cu câte 100 și 90 kg.

Alteori însă adipozitatea rămâne moderată.

În ce privește evoluția ei, este posibilă o oarecare reducere prin restricție alimentară și opoterapie pluriglandulară, însă aceasta nu este regulă, majoritatea nu poate fi influențată prin aceste mijloace.

Turburările sexuale: sunt mai puțin constante ca obezitatea și interpretarea lor este uneori destul de dificilă.

Uneori ele apar la copilul fănăr și se manifestă printr-o hipoplazie genitală foarte pronunțată care merge până la atrofie. În cazul acesta numai malformațiunile și retinita pigmentară o deosebesc de sindromul lui Babinsky—Fröhlich.

Alteori turburările sexuale survin după 15 ani când semnele pubertății nu apar: (menstruația, libido, caracterele sexuale secundare) și organele genitale rămân în stadiul infantil. Există însă observațiuni (Bertelotti, Deutsch) unde dezvoltarea sexuală s'a îndeplinit normal dela început.

În fine Bernhardt, Denzler și Willi, observă cazuri cari la început prezentau o retardare pronunțată în dezvoltarea sexuală care însă examinați după un timp de câțiva ani, se prezentau cu o dezvoltare genitală normală.

Turburările de inteligență: de grad variabil se întâlnesc constant în sindromul lui Lawrence—Moon—Biedl.

Deficitul intelectual propriu zis este uneori ușor. Biedl citează că bolnavul său a învățat să citească și că „se interesa chiar de politică”.

In cea mai mare parte a cazurilor însă se observă o retardare pronunțată, copiii rămân în urmă la școală sau arată chiar o inapținutudine complectă. In cazul Dlui Prof. Urechia, bolnavul prezintă o retardare intelectuală care se apropie de imbecilitate. Bolnavul a început să vorbească la trei ani și n'a putut umbla la școală. In observația lui Denzler, copilul de 5 ani nu pronunța decât abia câteva cuvinte fără să poată compune o frază.

Bolnavii sunt desorientați in timp și in spațiu, calculul nu se face nici cu cifre mici, ecuația personală este întârziată. Cu afectivitate bolnavii sunt apatici, indiferenți, uneori cu o ușoară notă de euforie, puerilism, sunt emotivi și plâng ușor. Deseori însă sunt încăpăținați, irascibili și violenți.

De obicei ei sunt ordonați, și curați.

Polidactilia : este o malformație congenitală a mâinilor și picioarelor, caracterizată prin prezența de degete supranumerare. Uneori poate exista un adevărat deget complect, care are chiar un metacarp, sau metatars special, alteori este vorba numai de un deget bifid. In gradul cel mai ușor, numai unghia este dublată. Implantarea poate fi osoasă sau in părțile moi. Câteodată este redus la un burjon cãrnos.

Această malformație banală și inestetică este de cele mai multe ori operată in vârstă tânără, mai ales la mâini, (cum este și in cazul descris mai sus), încât nu mai întâlnim decât cicatricile caracteristice pe marginea cubitală a mâinilor.

Ea este cea mai frecventă malformație din sindromul lui Lawrence—Moon—Biedl, încât polidactilia merită să intre in definiție.

Se menționează încă cazuri unde polidactilia coexistă cu sindactilia sau unde este înlocuită prin aceasta.

In afară de aceste simptome principale tratate mai sus, in sindromul lui Lawrence—Moon—Biedl se mai pot întâlni alte malformații ca : spina bifida, atrezie anală, deformații craniene, surdo-mutitate, etc.

In cazul nostru am observat o ușoară oxicefalie, un hipospadias și o stenoză aortică congenitală.

Talia bolnavilor este de obicei subnormală. Ricaldoni

și Isola au găsit-o la patru observațiuni peste normal.

Se constată apoi (Lawrence și Moon) o hiperlaxitate a ligamentelor care cauzează uneori turburări în mers. Cazul nostru a prezentat un genu-valgum foarte pronunțat.

Pielea este uscată și ușor infiltrată: se pot întâlni cazuri cu ichtioză generalizată. Acrocianoza este aproape constantă.

Părul este abundent, gros și sec. La bărbat fața este netedă, fără barbă și mustăți.

Turburările gastro-intestinale mai ales constipația, sunt foarte frecvent întâlnite. Se menționează și cazuri de bulimie și diabet insipid ușor.

Metabolismul bazal este de obicei scăzut (20—30%) sau normal.

* * *

Înainte de a încheia acest capitol, să ne oprim puțin asupra problemei cadrului sindromului lui Lawrence—Moon Biedl.

În definițiunea acestui sindrom am văzut că el este asociația *obligatoare* între retinita pigmentară, distrofie adipozo-genitală și retardare intelectuală mai mult sau mai puțin pronunțată. Dat fiind acest lucru, sindromul lui Lawrence—Moon—Biedl este o entitate clinică la care nu putem descrie forme clinice.

Prezența sau absența polidactiliei sau a turburărilor sexuale de diferite grade ar putea servi ca criteriu pentru o clasificare.

Totuși unii autori descriu forme incomplete și forme fruste. Așa Raab și Boenheim vor să claseze cazurile unde nu avem decât retinita pigmentară și polidactilie, în cadrul acestui sindrom. Dar cum am mai amintit, asociația retinitei cu diferite malformațiuni este un fenomen banal și fără individualitate. Raab și Boenheim (Contributions à l'étude du Syndrom de Lawrence—Biedl, Endokrinologie, 1929) consideră câteva cazuri de retinită pigmentară asociată cu turburări sexuale (impotență la bărbat și dismenoree la femeie) ca cazuri atipice de Lawrence—Biedl. Turburările acestea sexuale neavând însă caracterul de turburări diencefalo-hipofizare (lipsa hipoplaziei organelor geni-

tale) nu putem considera nici aceste cazuri ca Lawrence-Biedl.

Deasemenea lipsa retinitei sau a obezității exclude dela sine diagnosticul de sindrom Lawrence—Biedl.

Trebuie să ne ferim să lărgim prea mult cadrul acestui sindrom in sensul susamintit căci i-am lua altfel orice individualitate.



Etiologie.

Sindromul lui Lawrence—Moon—Biedl este o afecțiune congenitală și ereditară cu caracter familiar. Nu prezintă nici o predilecție pentru rasă sau sex.

Caracterul familiar se constată mai ales în familiile numeroase, unde întâlnim acest sindrom la mai mulți membri ai familiei, sau dacă nu tot complexul de simptome caracteristice sindromului, atunci una sau mai multe componente (de ex. retinita pigmentară, polidactilie sau alte malformațiuni).

Polimortalitatea așa de frecventă în aceste familii cu tare ereditare, scade în aparență numărul bolnavilor cu Lawrence—Biedl (cum reiese și din anamneza cazului nostru) și este probabil că mulți dintre cei născuți cu o polidactilie și morți în prima copilărie, dacă ar fi supraviețuit, ar fi prezentat și celelalte simptome caracteristice pentru acest sindrom.

Ereditatea în această maladie nu este o ereditate directă. Ascendenții sunt de obicei indemni și bolnavii sunt de obicei sterili și fără descendenți așa încât ereditatea este colaterală. Afară de faptul că ascendenții sunt indemni, s'a constatat în multe cazuri consanguinitatea părinților.

În general în ce privește etiologia acestei boli, domină încă aproape complectă obscuritate și așa înțelegem grija cu care diferiții autori caută în antecedentele bolnavului sau un epizod encefalitic, sau o tumoare a bazei craniului sau anomalii hipofizare și ale șelei țurcești sau în fine sifilisul, care să explice boala.

Astfel Bernhardt invocă traumatismul obstetrical.

Crae, Weiss și Lisser menționează accidente meningege și letargie pasageră în istoricul observațiilor lor.

Kruckmann și Meyer admit relații de cauză și efect

Între tusa convulsivă și rușoala — și obezitatea survenită în convalescență la doi bolnavi.

S'a crezut că hipofiza (tumora) ar avea rol în producerea acestui sindrom și s'au făcut cercetări în acest sens prin radiografia șelei turcești. Din 38 de cazuri, 17 erau absolut normale și restul de 31 (inclusiv cazul nostru) prezentau mici anomalii care sunt interpretate diferit după autori, însă rar în sensul unei tumori hipofizare.

Bertelotti găsește șeaua turcească profundă cu apofizele clinoidale care tind să se apropie.

Madigan și Moore din contra gădesc turtirea șelei turcești cu uzura apofizelor clinoidale anterioare și posterioare și conclud: „Acest aspect sugerează ideea unei tumori a hipofizei“. Și în cazul nostru de altfel am observat lărgirea șelei turcești cu uzura apofizelor clinoidale.

Oricum s'ar prezenta aceste anomalii ale șelei turcești, se pare că ele nu ies din cadrul variațiilor individuale cunoscute ale scheletului din această regiune.

Sifilisul de asemenea a fost incriminat în etiologia sindromului, însă aproape constant reacția Wassermann este negativă atât în sânge cât și în lichidul cefalo-rachidian. De asemenea tratamentul de probă antisifilitic încercat în foarte multe rânduri n'a oprit evoluția retinitei spre cecitate și n'a ameliorat nici celelalte simptome deci n'a putut dovedi etiologia specifică.

Patogenie.

Ca și la etiologie în studiul patogeniei acestui sindrom s'au emis diferite teorii, care însă nici una nu pare a explica corelația fizio-patologică între diferitele lui componente.

Nu putem răspunde astăzi la întrebarea, care este mecanismul intim, care stă la baza acestor turburări somato-psihice; putem da însă cu oarecare aproximație explicația corelației *unora* dintre componentele acestui sindrom.

Bardet susține că legătura între adipozitatea și malformațiunile digitale trebuie căutată în disfuncția ipofizei.

Intr'adevăr, după Babès ar exista un centru trofic pentru dezvoltarea membrilor care centru este situat „la baza craniului și la nivelul sfenoidului și a glandei pituitare“.

Este logic să ne gândim că o disfuncție ipofizară în urma unei leziuni survenite în viața embrionară, să poată produce malformațiuni ca: polidactilia și sindactilia. La fel această „acromelie“ care am constatat-o și la bolnavul nostru, care avea segmentele distale ale membrilor mult scurătate, poate avea aceeași origine. Am avea în cazul acesta fenomenul contrar celui ce constatăm în acromegalie.

Aceste malformațiuni se acompaniază de obezitate care incontestabil că este de origine hipofizară.

Teoria aceasta a lui Bardet nu se poate menține, afirmația lui Babès fiind greșită, deoarece se știe că polidactilia este o malformațiune atavică.

Raab vrea să explice turburările metabolice prin următorul mecanism: el a constatat foarte deseori la bolnavii cu brachycefalie că la radiografia șelei turcești, platoul era foarte mult îngroșat și ridicat. După el ar rezulta în urma acestui fapt o hidrocefalie ventriculară cu hipertensiune intracraniană și afară de aceasta o compresiune directă asu-

pra centrelor infundibulo-tuberiene. Acestea duc la adipozitate și hipoplazie genitală prin perturbațiunea centrelor diencefalice respective.

Pe de altă parte și atrofia optică nu ar fi decât urmarea acestor turburări mecanice.

Cu toate că teoria lui Raab este foarte interesantă, ea nu poate explica în toate cazurile acest sindrom, deoarece această anomalie a șelei turcești pe care o incriminează nu se întâlnește decât rareori.

Nici radiografia făcută la bolnavul nostru, nu pledează pentru această teorie.

Alți autori (Zondek, Krohn, etc.) au căutat legătura între retinita pigmentară și disfuncția diencefalo-ipofizară. Ei se bazează pe faptul, că hipofiza intermediară are un rol important în metabolismul pigmentilor. După ei alterațiunile pigmentare ale retinei, ar fi consecința disfuncției hormonale a porțiunii intermediare a ipofizei.

Dar acțiunea acestui hormon demonstrată la broască și la unele specii de pești, este un fenomen reversibil pe când alterațiunile ochiului la om au un caracter progresiv și definitiv.

Afară de aceasta Wellhagen observă că pigmentațiunea retinitei este secundară procesului de degenerescență și aceasta din urmă poate exista și fără pigmentațiune (Leber).

În rezumat putem spune că nu găsim raport de cauzalitate între componentele sindromului. Ar urma ca sindromul lui Lawrence-Moon-Biedl să fie considerat ca o „juxtapoziție“ de componente datorite numai hazardului.

În ce privește polidactilia, sindactilia, atrezia anală, etc., putem spune că este într'adevăr numai o simplă coincidență, deoarece cum am văzut acestea nu intră obligator în sindrom.

În schimb retinita atrofică pe de o parte și adipozitatea cu distrofie genitală pe de altă parte, care constituiesc baza sindromului, nu sunt numai o simplă asociere accidentală. Coexistența lor în sindromul lui Lawrence-Moon-Biedl își găsește explicația în dezvoltarea embriologică a hipotalamusului : „... veziculele oculare rămân în relație cu porțiunea veziculei cerebrale primitive care va deveni diencefal, prin tija vizuală, care va deveni mai târziu nervul

optic" (Zondek). Astfel ne putem explica manifestațiunile patologice conexe între retină și diencefal admițând un viciu de dezvoltare a unor celule din formațiunile acestea nervoase.

Zondek se întreabă, dacă turburările oculare și turburările de inteligență în forma juvenilă a idiotiei amaurotice de tip Spielmayer-Vogt, n'ar trebui să ne atragă atenția asupra unui mecanism asemănător.

Din explicarea embriologică a asociației retinitei cu disrofia adipozo-genitală rezultă că această coexistență constituie esențialul sindromului lui Lawrence-Moon-Biedl.

În ce privește sediul leziunilor, Bardet admite o disipofizie fetală cu lezarea totală a ipofiziei în cursul vieții intrauterine.

Ricaldoni și Isola vorbesc de o hipoplazie a pituitarei.

Biedl și majoritatea autorilor incriminează diencefalul. Maladia lui Lawrence-Moon-Biedl ar intra în cadrul acelor maladii familiare nervoase, unde substratul anatomic este o agenezie, care interesează un anumit grup de celule. În sindromul Lawrence-Moon-Biedl ar fi interesate una sau mai multe centre diencefalice și ar interesa și sistemul retinian.

Însă mecanismul intim — ca în majoritatea acestor agenезii — rămâne încă obscur și se ivesc multe întrebări la cari nu putem răspunde.

Evoluția și prognosticul bolii depind de evoluția retinitei care de obicei este progresivă și duce la cecitate definitivă.

Tratamentul se reduce la opoterapie îndreptată în contra adipozității, turburărilor sexuale, însă rezultatul este aproape nul.

Tratamentul retinitei deasemenea nu duce la nici un rezultat.

Nici tratamentul antisifilitic, cum am văzut, nu duce la nici un rezultat.



Concluziuni

1. *Maladia lui Lawrence-Moon-Biedl este un sindrom constituit din :*

a) *simptome fundamentale : retinită pigmentară, distrofie adipozo-genitală și întârziere intelectuală de diferite grade ;*

b) *simptome accesorii : diferite malformațiuni congenitale mai ales polidactilia.*

2. *Cazul Dlui Prof. Urechia dela Clinica Psihiatrică din Cluj, este o formă clasică de Lawrence-Moon-Biedl fiind prezente toate componentele caracteristice sindromului și afară de aceasta, malformațiuni care se întâlnesc mai rar (stenoza aortică congenitală și hipospadias).*

3. *Maladia lui Lawrence-Moon-Biedl este o afecțiune eredo-familiară ; ereditatea ei este colaterală.*

4. *Individualitatea sindromului Lawrence-Moon-Biedl este indiscutabilă.*

5. *Evoluția boalei depinde de cea a retinitei care totdeauna duce la cecitate definitivă.*

6. *Nu există raport de cauzalitate între componentele sindromului, afară de grupul retinită pigmentară — distrofie adipozo-genitală, care sunt explicate prin desvoltarea embriologică comună a hipotalamusului și a retinei.*

7. *Sediul și natura leziunilor în absența dovezilor anatomice sunt necunoscute.*

8. *Sindromul Lawrence-Moon-Biedl ar putea fi încadrat în grupul maladiilor eredo-familiare ale centrelor nervoși care au ca substrat anatomic, o agenezie, care interesează anumite grupe de celule, în cazul nostru din diencefal și retină.*

9. *Retinita pigmentară poate fi adeseori atipică și asociată cu coroidită difuză generalizată (Urechia).*

Cluj, 30 Maiu 1938.

Văzută și bună de imprimat :

Decan :
Prof. Dr. M. STURZA.

Președintele tezei :
Prof. Dr. C. URECHIA.



Bibliografie.

H. G. Beck — Deux cas familiaux de syndrome de Lavrence-Biedl (endocrinology t. XIII, No. 4. Aug. 1929. (La presse médicale 6 Aug. 1930 p. 120).

E. Bernhardt — Ein Beitrag zur Lawrence-Biedlschen Krankheit (Ztschr. f. klin. med. 107 : 488-497 ; 1928).

Bertolotti — Polydactilie, arret du développement des membres et dystrophie hypophysaire concomitante. Giornale della Accad. di Medicina di Torino. 1919.

Arthur Biedl — Physiologie und Pathologie der Hypophyse. Referat gehalten am 34. Kongress für innere Medizin in Wiesbaden, am 26 April 1922. — Deutsche Mediz. Wochenschrift 1922. p. 1630. — Über das Lawrence-Biedl Syndrom. Medizinische Klinik, 1933.

F. Boenheim — Zur Kenntnis der Lawrence-Biedlschen Krankheit, Endokrinologie, 1920, p. 263-273.

Ed. Denzler — Über eine eigenartige Form der Dystrophia adiposo-genitalis. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1924-25, t. 107-108, p. 35.

C. Deutsch — Cerebrale Fettsucht. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde, 1925, t. 87, p. 117.

Kruckmann und Meyer — Deutsche Mediz. Wochenschrift, 1908, pag. 574.

H. Lisser — Dystrophia adiposo-genitalis with atypical retinitis pigmentosa, mental deficiency and polydactylism. Endokrinologie, 1929, t. 13. p. 533-536.

W. Raab — Klinische und röntgenologische Beiträge zur hypophysären und cerebralen Fettsucht und Genitalatrophie. Wiener Archiv f. innere Medizin. 1927.

Ricaldoni et Isola — Maladie congénitale et familiale caractérisée par une dystrophie adipo-génitale associée à une rétinite pigmentaire et à une polydactylie. Bulletin de la Soc. Médic. des hop. de Paris, 1928.

Bardet — Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactilie et rétinite pigmentaire. Thèse de Paris, 1920.

K. Welhagen — Die klinische Bedeutung der „atypischen“ Retinitis pigmentosa. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1922.

H. Zondek — Krankheiten der Endokrinen Drüsen. 1926. Ed. Springer. — Rapports du système hypophyso-dien-céphalique avec l'oeil. Annales de Médecine, mars 1933. t. XXXIII. No. 3.

