

UTILIZAREA TERAPEUTICĂ A ACIDULUI DEZOXIRIBONUCLEIC (ADN) UMAN ÎNALT POLIMERIZAT ÎN OFTALMOLOGIE

(Notă preliminară)

Doina Pop D. Popa, V. Săbădeanu

Încercările de a utiliza cu scop terapeutic acidul ribonucleic (ARN) și deoxiribonucleic (ADN) animal în patologia tumorală, osoasă, în chirurgia generală, sînt recente și înregistrează succese remarcabile.

În oftalmologie dozări de ADN au pus în evidență prezența acestuia atît în cornee (în cantitate mai abundentă în endoteliu), cît și în cristalin, unde concentrația variază în sensul că este mai mare în cristalinul cu cataractă nucleară, decît în cel cu cataractă corticală.

Studiile experimentale și clinice efectuate de P. Payrau și colab. au demonstrat efectul favorabil al ADN animal, provenit din epiteliul corneean de bou sau din timus de vițel, în keratoplastiile lamelare făcute la iepuri și la om în ce privește cicatrizarea și redobîndirea transparenței grefonului.

Noi ne-am propus să urmărim efectul ADN ca agent terapeutic în unele afecțiuni oftalmologice. În acest scop am utilizat ADN de sursă umană înalt polimerizat sub formă de instilații.*

Dăm mai jos primele noastre observații.

Observația nr. 1: M. P., de 32 ani, agricultor, se internează în clinică la data de 27. 1. 1965 pentru scăderea treptată a vederii la ochiul drept. În antecedentele personale remarcăm febră tifoidă urmată de diencefalită, polinevrită tifică în 1955. Din această perioadă acuză dureri musculare, sensibilitate la variații de temperatură, tranzit intestinal încetenit, tulburări sexuale. Din 1960 se constată că suferă de insuficiență tiroidiană, sindrom adiposogenital, nevroză vegetativă. De atunci urmează aproape continuu tratamentul prescris. Cu 2 ani în urmă este

* ADN uman înalt polimerizat ne-a fost pus la dispoziție de către colectivul de cercetători O. Udriște, I. Pop D. Popa, E. Truța, de la laboratorul experimental al Institutului de Medicină și Farmacie din Tg.-Mureș.



Fig. nr. 1.



Fig. nr. 3.



Fig. nr. 2.

examinat din punct de vedere oftalmologic, constatându-se astigmatism miopic invers de 5,50 D. la amândoi ochii. De aproximativ 4 săptămâni observă scăderea accentuată și progresivă a vederii la ochiul drept și apariția unei opacități în corneea acestui ochi, corneea luind un aspect conic pronunțat.

Acuitatea vizuală la internarea în clinică, cu corecția optimă, era: ochiul drept = numără degete la 1 m, ochiul stîng = $\frac{5}{8}$.

La examenul obiectiv se constată:

Ochiul drept: în zona centrală a corneei se observă o opacitate de mărimea unui bob mic de orez, de culoare albă-cenușie, care se alungește mai mult spre partea temporală (fig. nr. 1). La nivelul acestei opacități corneea este bombată, imitînd un keratocon de aproximativ 2 mm înălțime. La biomicroscop în partea temporală, opacitatea interesează toate straturile corneene, dar nu este compactă, ci prezintă dehiscențe care îi dau un aspect chistic. În partea nazală a opacității corneene, în dreptul centrului pupilar, într-un punct cu diametrul de aproximativ 1 mm, opacitatea dispare spre fața posterioară a corneei, straturile corneene nu se mai observă aici și lasă impresia că ar fi o comunicare cu camera anterioară (fig. nr. 2). Formațiunile chistice descrise mai sus par să comunice cu această dehiscență a straturilor corneene posterioare. Camera anterioară și irisul sînt normale.

Ochiul stîng este normal, abstracție făcînd de astigmatismul amintit mai sus.

Tensiunea intraoculară este normală la amândoi ochii. (La o.s. măsurată cu tonometrul, iar la o.d. digital, în comparație cu o.s.).

În cursul examinărilor de laborator și somatice se pune în evidență un hipotiroidism moderat cu hipocalcemie pentru care se instituie tratament cu tiroidă, vitamină A, D₂, cedecalcin, fosfobion. Pentru afecțiunea oculară se administrează timp de 5 zile local unguent de dionină 2% și midriatice de 2 pe zi, general trei tablete de ederen pe zi, fără a observa vreo modificare a leziunii corneene.

În ziua de 10. II. se instituie tratamentul cu ADN uman înalt polimerizat. Cercetăm în prealabil intradermoreacția la ADN, care este negativă. Aplicăm pe opacitatea corneeană, la răstimpuri de cîte 1 minut, 3 picături de ADN, apoi pansăm ochiul. În ziua următoare se constată în jurul opacității inițiale un halou lăptos, omogen. La nivelul vechii leziuni opacitatea pare mai intensă. Timp de două zile nu se mai aplică ADN. În ziua de 13. II. leziunea corneeană începe să se reducă, haloul amintit a dispărut, iar formațiunile chistice sînt mai turtite. Acuitatea vizuală: numără degete de la 3 m. Aplicăm iarăși picături de ADN. În ziua de 15. II. constatăm reducerea în continuare a opacității corneene și că deformarea conică de la nivelul corneei este mai turtită. Aria corneeană cu transparență redusă are aproximativ aceeași întindere ca înainte de tratament, dar la periferia ei a cîștigat în transparență. Formațiunile veziculose din partea temporală a leziunii sînt mult reduse, de asemenea apreciem că și aparentul orificiu de comunicare a camerei anterioare cu aceste dehiscențe corneene este mai îngust. Acuitatea vizuală: $\frac{5}{10}$. Instilăm în continuare zilnic cîte 3—4 picături de ADN într-o singură ședință. La 25. II. observăm că leziunea are tendință continuă de micșorare, aspectul ei de conus a dispărut. Continuăm să instilăm zilnic cîte 4—5 picături de ADN. La 1. III. consemnăm că aria opacității corneene continuă să se reducă (fig. nr. 3). În partea temporală a ei nu se mai observă dehiscențe în grosimea corneei, iar aparenta comunicare cu camera anterioară a dispărut. Acuitatea vizuală: $\frac{5}{10}$.

Controlat din punct de vedere endocrinologic, starea bolnavului este aproximativ aceeași ca la internare.

De la 1 pînă la 13. III mai primește zilnic ADN. În această perioadă opacitatea corneeană se reduce mai puțin și întindere, în schimb se subțiază mult avînd tendința de a se limita în imediata apropiere a suprafeței anterioare și posterioare a corneei.

Discuția cazului: Credem că este vorba de o leziune a endoteliului corneean, a cărei origine și natură nu ne este lămurită, și că această leziune a favorizat infiltrația edematoasă și a dus la deformarea suprafeței corneene sub forma de pseudokeratoconus. Un proces asemănător a provocat experimental Honegger prin leziunea endoteliului corneean cu ajutorul unei țândări metalice introduse în camera anterioară a iepurelui. A obținut bombarea corneei care era în raport cu întinderea leziunii endoteliului.

În cazul nostru, refacerea endoteliului corneean și ca urmare dispariția dehiscentelor și reducerea marcată a opacității corneene o considerăm ca efectul tratamentului cu ADN uman înalt polimerizat, biologic activ, care refăcând baza materială a informației genetice a celulelor lezate a permis restabilirea integrității lor structurale.

Observația nr. 2: Bolnavul P. P., de 58 ani, suferă de ulcer marginal al corneei, cu caracter aton. Timp de 2 săptămâni a urmat tratament ambulator în cadrul policlinicii, cu midriatice și unguent de aureomicină 2%, local și vitamină C general. La examenul obiectiv se constată: congestie conjunctivală difuză moderată, cu un sector mai pronunțat în dreptul orei 10, unde pe corneea există un ulcer marginal de 3 mm lungime și 2 mm lățime, cu marginea limbică abundent vascularizată și ușor proeminentă, cu marginea corneeană intens infiltrată pe 1/2 mm lățime; între margini o excavație liniară de 0,5 mm profunzime se colorează cu fluoresceină. În ziua de 10. II. după efectuarea unei intradermoreacții cu ADN, care este negativă, se raclează ușor ulcerul și sprinceana de invazie după anestezie retrobulbară cu novocaină 4%; se instilează apoi pe suprafața raclată 3 picături de ADN, lăsând să se formeze o peliculă fină de substanță. Aplicăm pansament. La 12. II. suprafața ulcerului se colorează încă cu fluoresceină; la biomicroscop sprinceana de invazie este mai redusă, cu desenul întrerupt. Instilăm iarăși ADN și pansăm ochiul. La fel și în zilele de 13 și 15. II. În ziua de 16. II. ochiul este complet liniștit, aria ulcerului nu se mai colorează cu fluoresceină; se observă o opacifiere cicatricială fină subțire, netedă, ceva mai marcată pe locul fostei sprinceane de invazie. Vascularizația ulcerului a regresat în foarte mare măsură, au rămas doar câteva vase subțiri izolate.

Observația nr. 3: D. E., de 7 ani, se internează în clinică în ziua de 18. II. 1965 cu herpes corneean la ochiul drept, apărut în urmă cu trei săptămâni, după o gripă și herpes al pleoapei inferioare drepte. În partea nazală a corneei drepte, în apropiere de limb, există o leziune herpetică de forma unei linii curbe ce se ramifică la extremități. Aria acesteia este moderat infiltrată, iar circumferința ei este edematoasă. Fluoresceina colorează intens leziunea. O irită accentuată însoțește afecțiunea.

În ziua de 19. II. începem tratamentul: midriatice și instilații zilnice pe leziunea herpetică cu 4—5 picături de ADN, într-o singură sedință, după care pansăm ochiul. Remarcăm că din momentul instituirii tratamentului leziunea herpetică nu s-a mai extins. În ziua de 1. III. corneea nu se mai colorează decât în două puncte mici la capetele leziunii herpetice. În 6. III. herpesul este vindecat, în locul lui a rămas o opacitate fină, ușor escavată. Se poate aprecia că opacitatea rămasă este mai fină decât ne-am fi putut aștepta, având în vedere gradul leziunii inițiale.

Discuția cazului: Credem că în această afecțiune ADN uman se substituie ADN-ul virotic și impune celulelor sinteze de proteine (polipeptide) proprii, celulele refăcându-se structural integral.

Observația nr. 4: V. A., de 65 ani, agricultoare, a suferit o combustie cu sodă caustică la ochiul drept. După acordarea primului ajutor este internată în serviciul nostru. La ochiul drept: de-a lungul marginii libere a pleoapei inferioare conjunctiva și spațiul intermarginal prezintă o necroză accentuată de 2—3 mm lățime; conjunctiva fundului de sac inferior prezintă de asemenea o necroză în-

tinsă, dar mai superficială decât la marginea pleoapei; aceeași necroză întinsă o întâlnim și în conjunctiva palpebrală, bulbară și a fundului de sac superior, cu zone mai profunde din loc în loc. Corneea prezintă pe toată suprafața ei o eroziune cu fondul de aspect lăptos, mai pronunțat în apropierea marginii ei superioare. Prin transparența scăzută a corneei abia se poate aprecia profunzimea camerei anterioare, forma și mărimea pupilei.

Ochiul stâng normal.

În ziua de 16. II. se instituie tratamentul cu ADN, sub formă de instilații, o dată la zi câte 3—4 picături. Zilnic se instilează midriatice și se deslac sinechiile din fundurile de sac. Din primele zile remarcăm scăderea intensității de colorare cu fluoresceină a corneei. La 19. II., deși starea corneei este mai bună, se observă un început de hipopion. Continuăm tratamentul zilnic cu ADN. La 25. II. corneea apare din ce în ce mai transparentă. Cu toate acestea hipopionul crește încet. În ziua de 1. III. consemnăm că se continuă clarificarea lentă, dar progresivă a corneei, cu excepția unei zone limitate din jumătatea ei inferioară; hipopionul a ajuns la o înălțime de 1,5—2 mm. Se instituie heteroproteino-terapie și instilăm zilnic 3—4 picături de ADN într-o singură ședintă pe corneea și în sacul conjunctival. Menținem ochiul în permanență sub pansament. La 5. III.: hipopionul a început să regreseze, în el pătrund câteva vase de neoformație; corneea prezintă o tendință mai lentă, dar continuă de clarificare, se colorează cu fluoresceină pe o suprafață din ce în ce mai mică.

Alte cazuri de afecțiuni oculare, în deosebi corneene, sînt în curs de tratament. Evoluția lor de pînă acum confirmă bunele rezultate de mai sus. Aceste rezultate îndreptățesc convingerea că ADN uman înalt polimerizat, biologic activ, va putea fi utilizat cu mult succes și în oftalmologie.

Menționăm că în primele trei observații, în afară de midriatice, nu am asociat nici o altă medicație la ADN. În a patra observație, spre sfîrșitul tratamentului am aplicat și heteroproteino-terapie, cu scopul de a combate irita toxică supurativă care însoțea combustia corneeană.

Faptul că această substanță (ADN) se dovedește eficientă în leziuni corneene de natură diferită, arată că ea nu acționează specific asupra vreunui factor cauzal, ci prin acțiunea ei largă de informație genetică favorizează restabilirea integrității structurale a celulelor și țesuturilor. Se poate presupune că acțiunea ei terapeutică ar putea fi potențată prin asocierea cu o medicație cauzală.

Sosit la redacție: 6 aprilie 1965.

Bibliografie

1. H. HONNEGGER: *Annales d'oculistique* (1964), 197, 4, 407; 2. MERCIER R., R. H. DALLE: *La presse medicale* (1964), 72, 5, 267; 3. P. PAYRAU, GOFFRET FAURE, HAMEAU ET PAULIQUERE: *Annales d'oculistique* (1962), 195 1, 54; 4. PRAUS R. and OBENBERGER I.: *Excerpta medica opht.* (1962), 16, 4, 509; 5. SORU EUGENIA: *Biochimia medicală*, Editura medicală București 1959, 1, 311, 2, 1920.