

## INDICAȚIILE ȘI EFICIENȚA 5-iodo-2-DEZOXIURIDINEI (IDU) ÎN TRATAMENTUL KERATITEI HERPETICE

dr. Doina Pop D. Popa, dr. V. Săbădeanu

Introducerea în tratamentul keratitei herpetice a 5-iodo-2-dezoxiuridinei (IDU) de către H. Kaufman a reprezentat un pas înainte în încercarea de a găsi un tratament specific etiologic al afecțiunii.

Kaufman și colab. (13) comunică în 1962 primele rezultate obținute prin administrarea de IDU pe 76 de cazuri de keratite dendritice — diagnosticate clinic — și pe culturi de țesuturi. La 12—24 de ore de la instituirea tratamentului s-a produs o ameliorare subiectivă, după 24—72 de ore o epitelizare marcată a corneei, menținându-se numai o colorație minimă și scheletul dendritic în stromă; după 7—10 zile de tratament corneea a fost complet clarificată. Autorii semnalează un singur caz de leziune dendritică tipică, care la o săptămână după tratament cu IDU, deși clinic s-a ameliorat, mai prezenta culturi de virus pozitive. Asocierea debridării chirurgicale a epitelului afectat la administrarea de IDU a determinat vindecarea după 3 zile. Ei atrag atenția asupra apariției frecvente a unei keratite punctate superficiale după închiderea defectului epitelial, asupra posibilității unor fine dezepitelizări sau recidive, după întreruperea tratamentului, cât și asupra efectului relativ mai mic al IDU în formele cu interesare stromală, cât și cu irită consecutivă.

Bregeat și colab. (4) au tratat un număr de 33 de keratite herpetice, din care 18 forme dendritice, care nu au mai beneficiat de alte tratamente, 4 din ele fiind cu interesare stromală, 7 largi ulceratii cu contur policiclic sau geografic cu o largă debridare epitelială, 3 ulcere metaherpetice secundare unor leziuni herpetice clasice neglijate sau insuficient tratate, 2 keratite disciforme secundare unor keratite superficiale și o infiltrație stromală cu iridociclită. Tratamentul aplicat a constat din instilații de colir IDU 0,12% în timpul zilei, din oră în oră în primele zile, apoi tot la două ore și din aplicarea de gel 0,2%. Între aplicații ochiul era pansat.

Tratamentul a dat rezultate excelente în cele 18 ulcere dendritice. În cele mai multe cazuri cicatrizarea s-a obținut după 48 de ore, dar tratamentul a fost prelungit timp de 8 zile, pentru evitarea recidivelor. O cicatrizare mai rapidă s-a obținut în cazurile în care stroma nu era interesată (2—8 zile), decît în cele în care era infiltrată (3—25 zile). În trei cazuri rezultatele au fost incerte din cauza întreruperii timpurii a tratamentului, fapt ce a determinat o recidivă de aspect torpid, care a reacționat totuși favorabil la reluarea tratamentului. În ulceratii superficiale cu contur policiclic sau geografic rezultatele au fost de asemenea foarte bune (2—8 zile) și ceva mai puțin bune în cazurile cu interesare stromală (4—12 zile). În leziunile zise meta-herpetice, secundare unui herpes clasic neglijat sau insuficient tratat, aprecierea rezultatelor a fost dificilă, cicatrizarea a fost obținută după mai multe săptămîni — pînă la trei luni — de

tratament. După autor, explicația rezidă în faptul că este vorba de leziuni trofice, din care virusul este probabil dispărut. În formele de keratită profundă, secundare unei keratite superficiale, IDU s-a dovedit puțin sau de loc activ. Într-un caz de infiltrație stromală, însoțită de irită cu precipitate pe fața posterioară, rezultatul tratamentului a fost slab.

Mulți autori comunică rezultate similare, obținute prin tratamentul keratitei herpetice cu IDU. *Bianchetti* și *Witmer* (2) în 1964 tratează un grup de 64 de bolnavi, din care 33 cu keratită recidivantă, conchizând că 90% din keratitele herpetice epiteliale se vindecă după aplicare de IDU, 10% nu răspund la tratament și chiar se agravează. *Hertzberg* (12) aplică IDU în 109 cazuri, cu rezultate bune mai ales în leziunile epiteliale. *Harvener* și *Wachtel* (11) obțin 21 de vindecări din 26 de cazuri tratate. *Maxwell* (19) din 500 de cazuri obține 344 vindecări, 115 ameliorări, având 41 de eșecuri. *Miron* și colab. (20) tratează cu succes 9 cazuri. Alți autori comunică de asemenea un număr variat de observații (*Kurus*, *Graeber*, *Koch*).

Eficacitatea IDU-lui în tratamentul keratitei herpetice a fost cercetată de noi în cursul anilor 1967—1971, pe un număr de 83 bolnavi, din care 72 internați și 11 tratați ambulator. Din aceștia 48 au fost bărbați și 35 femei. Îmbolnăvirile au interesat toate grupele de vîrstă. La un număr de 65 de bolnavi tratamentul cu IDU, sub formă de instilații, s-a aplicat la scurt timp după debutul afecțiunii. El a fost asociat cu midriatice și cu antibiotice în cazul în care însămintarea din secreția conjunctivală a evidențiat o floră microbiană. Din punctul de vedere al formei clinice au fost 34 keratite dendritice, 2 keratite policiclice, 15 keratite ulcerative, 1 keratită veziculoasă, 9 keratite punctate, 1 keratită metaherpetică, 1 keratită disciformă tipică, 2 keratite profunde circumscrise. Din acestea 22 au fost strict epiteliale, 29 cu interesare stromală, iar 4 profunde. Dintre acestea 51 reprezentau cazuri la prima îmbolnăvire, iar 14 erau recidive, din care 6 după tratament cu IDU aplicat în clinică. Durata medie de epitalizare în formele strict epiteliale a fost de 8 zile, iar pentru cele cu interesare stromală de 10 zile. Aceeași durată medie de epitelizare de 8 zile am întâlnit-o în cazurile de primă îmbolnăvire, respectiv de 10 zile în cazurile de recidive. În recidivele după tratament cu IDU aplicat în clinică, durata de epitelizare a fost cea mai lungă, de 15 zile. Tratamentul de întărire a mai durat 4—5 zile. În ce privește durata medie de spitalizare, ea a fost de 11 zile în formele epiteliale, respectiv de 13 zile în cele cu interesare stromală, față de 19 zile în cele profunde. Ca și epitelizarea, durata de spitalizare a fost mai scurtă în formele de primă îmbolnăvire, 12 zile, decât la cele recidivante, 14 zile, cea mai lungă fiind în cazul recidivelor după tratamentul cu IDU, 20 de zile.

La un alt număr de 18 bolnavi tratamentul cu IDU s-a aplicat la un interval mai mare după debutul afecțiunii sau concomitent cu alte medicații, ca gamaglobulină, antibiotice, iodizare, roentgentherapie. În ce privește formele clinice, 9 au fost keratite dendritice, 5 keratite policiclice și 4 keratite ulcerative. Din acestea 9 au fost forme strict epiteliale și 9 cu interesare stromală. Au fost 13 cazuri de primă îmbolnăvire și 5 recidive, din care una după tratament cu IDU în clinică. Durata medie de epitelizare a fost de 12 zile, iar a tratamentului de întărire 4—5 zile. Durata medie globală de spitalizare a fost de 17 zile.

Observațiile noastre sînt în general concordante cu cele din literatură, vindecarea cea mai rapidă obținindu-se în formele superficiale de primă îmbolnăvire, la care instituirea tratamentului s-a efectuat precoce, în primele 2 zile după îmbolnăvire. În formele profunde IDU s-a dovedit ineficace, necesitînd înlocuirea lui cu steroizi.

Posibilitățile aplicării IDU-lui concomitent cu alte măsuri terapeutice au fost analizate de *Thiel și Wacker* (29). După *Cramer și colab.* (7) efectul IDU se poate ameliora prin iradierea concomitentă a corneei cu raze ultraviolete. *Thiel și Wacker* (29) îl aplică concomitent cu lumina ultravioletă și acid pantotenic, pentru a favoriza recuperarea epitelului. *Anseth, Kjell Dyster Ass* (1) recomandă îndepărtarea concomitentă a țesutului afectat. *Thomas, Purnell și Rosenthal* (30) asociază cu rezultate bune administrarea cortizonului.

Unii autori au studiat efectul IDU comparativ cu efectul altor mijloace terapeutice. *Davidson și Jameson* (8) l-au studiat comparativ cu efectul gamaglobulinei și a iodizărilor zonei afectate, obținînd cele mai bune rezultate prin iodizare, și numai în al doilea rînd cu IDU. *Mackenzie* (18) compară acest efect cu cel obținut prin carbolizare, iar *Luntz și Mc Callun* (17) cu efectul unguentului de neomicină. Rezultatele par a arăta că nu există nici un avantaj terapeutic în aplicarea IDU. Nici *Bianchetti și Witmer* (3) și nici *Reim* (24) nu constată vreo diferență între efectul terapeutic obținut cu IDU și cel obținut cu alte metode de tratament (badijonări cu iod, debridări ale epitelului corneean). *Reim* (24) constată chiar o frecvență mai mare a recidivelor după aplicarea de IDU.

Într-o lucrare anterioară (22) am prezentat rezultatele obținute de noi în tratamentul keratitei herpetice cu ajutorul acidului dezoxiribonucleic (ADN) înalt polimerizat pe un lot de bolnavi, față de cele obținute cu IDU pe un lot egal de bolnavi. Comparînd aceste două medicații sub aspectul scurtării duratei de epitelizare, a refacerii transparenței corneene, cît și din punctul de vedere al prevenirii recidivelor, rezultatele pledează în favoarea ADN-ului.

*Caroll și colab.* (5) atrag atenția asupra faptului că aprecierea tratamentului cu IDU în keratita umană trebuie făcută printr-o urmărire în timp, folosind experimentul dublu orb cu IDU și cu placebo, la grupuri echivalente de bolnavi. *Laibson și Leopold* (16), studiînd incidența formelor recurente arată că ea este de 50% atît în cazurile tratate cu IDU, cît și în cele tratate cu placebo.

Prin urmare după primele succese pline de optimism autorii se arată mai rezervați față de rezultatele obținute prin IDU, comparativ cu cele obținute prin alte tratamente. *Wollensak și Kypke* (31) publică complicații după tratamentul cu IDU. *Casanovas și Casanovas* (6) amintesc posibilitatea producerii unor leziuni corneene, cît și a unei nevrite optice după instilării frecvente și îndelungate cu IDU.

Rezultatele contradictorii, obținute cu IDU de diverși autori, au ridicat ipoteza unor sușe de virus herpetic rezistente la această substanță. Posibilă este dezvoltarea unei chimiorezistențe față de IDU, ca urmare a unui tratament îndelungat, ca și existența unor tulpini herpetice cu rezistență primară. *Smith* (27) a izolat un virus herpetic rezistent la IDU, care inoculat la iepuri și-a păstrat rezistența la agentul terapeutic.

În ce privește mecanismul de acțiune atribuit acestei substanțe, reamintim că IDU, sintetizat în 1959 de către *Prusoff* (24), este un nucleotid derivat din 5-metil-2-dezoxipirimidină sau timidină. Timidina este necesară în sinteza moleculei de ADN, formînd nucleul unor virusuri. În timpul infecției herpetice se produce o creștere considerabilă și rapidă în celula-gazdă a concentrației de ADN. Solicitată de către virus, celula-gazdă îi furnizează ADN-ul indispensabil reproducerii. IDU se poate încorpora în interiorul unei molecule de ADN în locul timidinei, rezultînd un ADN aberant. Deci IDU blochează competitiv metabolismul viral.

În concluzie pe baza datelor din literatură, cit și pe baza celor constatate de noi, putem afirma următoarele:

1. IDU a îmbogățit arsenalul medicamentos al terapiei keratitei herpetice cu o medicație modernă, ușor de aplicat.

2. Este un antimetabolit cu proprietăți antivirale numai față de virusurile ADN (herpes, vaccină, adenovirus) fiind ineficace în cazul virusurilor ARN.

3. S-a dovedit eficace numai în aplicații locale, administrat pe cale generală prezintă o mare labilitate în țesuturi, fiind repede dehalogenat și metabolizat.

4. Administrarea lui sub formă de instilații și unguent este eficace în formele superficiale de keratită herpetică, îndeosebi în cele epiteliale și mai puțin în cele cu interesare stromală.

5. Este ineficace în formele profunde, cit și în cel cu complicații uveale sau nervoase.

6. Rezultatele favorabile obținute după administrarea de IDU depind, pe lingă forma clinică a keratitei herpetice, de precocitatea instituirii tratamentului.

7. Numai o prezență continuă a IDU-lui la nivelul corneei, asigurată prin instilații repetate (din oră în oră sau tot la două ore) un timp suficient, și încă 4—5 zile după epitelizare, poate asigura eficacitatea sa terapeutică și preveni recidivele.

8. Un tratament prelungit fără ameliorarea tabloului clinic pledează pentru o tulpină de virus rezistent la IDU. Continuarea tratamentului în aceste cazuri este contraindicată, putînd determina leziuni trofice corneene.

9. Tratamentul cu IDU trebuie asociat după caz cu antibiotice, mi-driatice, cu debridarea epitelului corneean etc.

10. IDU, deși nu a rezolvat problema tratamentului keratitei herpetice, reprezintă un progres în încercarea de a găsi o medicație cit mai eficace.

*Sosit la redacție: 18 ianuarie 1973.*

### Bibliografie

1. ANSETH A., KJELL DYSTER ASS: *Acta Ophthalmologica* (1964), 42, 345;
2. BIANCHETTI M., WITMER R.: cit. 20;
3. BIANCHETTI M., WITMER E.: cit. 21;
4. BREGEAT P., SCHEMMELE A., JUGE P. MME DARCY: *Arch. Ophtalm.* (1963), 23, 5, 433;
5. CAROLL J. M., MARTOLE E. L., LAIBSON P. R., DOHLMAN C. H.: *Amer. J. Ophthalm.* (1967), 63, 1, 103;
6. CASANOVAS J., CASANOVAS R.: *Annales d'oculistique* (1969),

202, fasc. 1, 1; 7. CRAMER J. W. WACKER A., WELCH A. D.: Biochem. J. (1963), 87, 26; 8. DAVIDSON S. J., JEMERSON E.: cit. 20; 9. DUBBS D. R., KIT S.: Virology (1964), 22, 453; 10. GRAEBER W.: Klin. Mbl. Augenk. (1964), 144, 1, 75; 11. HAVENER W. H., WAEHTEL J.: Am. J. Ophth. (1963), 55, 2, 234; 12. HERTZBERG R.: Med. J. Austr. (1963), 50, 1, 13; 13. KAUFMAN H. E., NESBURN A. B., MALONEY E. D.: Arch. Ophthal. (Chicago), (1962), 67, 583; 14. KOCH P.: Klin. Mbl. Augenheilk. (1965), 146, 2, 267; 15. KURUS E.: Klin. Mbl. Augenhk. (1964), 144, 5, 733; 16. LAIBSON P. R., LEOPOLD H. I.: Trans. Am. Acad. Ophthal. Otolaryng. (1964), 68, 22; 17. LUNTZ M. H., MC. CALLUN: cit. 20; 18. MACKENZIE A.: cit. 20; 19. MAXWELL E.: Am. J. Ophthal. (1963), 5, 237; 20. MIRON M. S., CLIMESCU ELIZA, STĂNESCU BIANCA, IOFCIULESCU P.: Oftalmologia (1966), 1, 1; 21. NICOLAU ȘT. DRĂGĂNESCU S.: Herpesul. Ed. Acad. R.S.R., 1968; 22. POP D. POPA DOINA, SĂBĂDEANU V.: Oftalmologia (1972), 2, 107; 23. PRUSOFF W. H.: cit. 20; 24. REIM M.: Klin. Mbl. Augenheilk. (1964), 144, 87; 25. RICHARD C., HUGHES W. F., HOLMES A. W., DEINHARDT F.: Arch. Ophthal. (Chicago) (1964), 71, 3, 325; 26. ROLLY H.: Münch. med. Wschr. (1963), 105, 149; 27. SMITH: cit. 16; 28. SEGAL N., TAKÁCS MARGARETA, MÁTÉ IRINA: Oftalmologia (1967), 1, 49; 29. THIEL R., WACKER A.: Klin. Mbl. Augenhk. (1962), 141, 94; 30. THOMAS CH. J., PURNELL ED. W., ROSENTHAL M. S.: cit. 28; 31. WOLLENSAK J., KYPRE W.: Graefes Archiv für Ophthal. (1965), 168, 102.

---