

## SINDROMUL DE IMUNODEFICIENȚĂ DOBÎNDITĂ (SIDD)

Rodica Pascu

### Istoric

Deși cazuri sporadice au fost observate începînd cu anul 1978, primele lucrări care au studiat sistematic apariția sarcomului Kaposi și/sau a infecțiilor oportuniste la bărbați homosexuali și/sau toxicomani anterior sănătoși, au fost publicate în 1981 și confirmate în 1982. Aspectul comun al tuturor pacienților era prezența unui defect al imunității celulare, considerat ca avînd rol fundamental în patogenia afecțiunilor mai sus amintite (20, 31, 33, 55, 80). Ca urmare, noul sindrom descris a fost denumit: „Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)” sau „Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)”.

### Definiție

În 1983, Centrul pentru controlul bolilor (Centers for Disease Control — CDC) din Atlanta (Georgia, S.U.A.) a definit astfel SIDD: „O boală cu diagnostic sigur în care se dovedește prezența unei imunodeficiențe celulare la pacienții sub 60 de ani și la care nu există cauze cunoscute ale imunodeficienței sau alte stări cu rezistență scăzută asociate acestei afecțiuni” (citată de 23).

Pacienții care corespund întru totul criteriilor de diagnostic stabilite de CDC se includ în SIDD. Există însă un număr important de pacienți care nu îndeplinesc toate criteriile, dar care prezintă simptome sugerînd aspecte prodromale ale SIDD. Bolnavii din această ultimă categorie au fost încadrați în „chronic lymphadenopathy syndrome” sau „sindromul limfadenopatic cronic” (3, 26, 84).

### Epidemiologie

Pînă la 31 decembrie 1984 au fost identificați 8 246 bolnavi în S.U.A. și 762 în Europa, cu netă tendință de creștere (88). În plus, au fost descrise cazuri cu SIDD în Japonia și Africa. Se admite că SIDD este endemic în centrul Africii și în Haiti, în legătură cu care sindromul a apărut în restul țărilor (58, 62, 64, 66, 87). În România, primul caz de SIDD a fost comunicat de *Moraru și colab.*, în decembrie 1985 (59).

Grupul cu riscul cel mai mare pentru SIDD este reprezentat de bărbații homosexuali sau bisexuali (76<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din pacienți). Urmează toxicomanii care folosesc droguri pe cale intravenoasă (14,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din bărbați și 50,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din femei). O categorie aparte îl reprezintă imigranții haitieni în

S.U.A. (4,9<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din bărbați și 10,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din femei). Copiii hemofilici reprezintă o categorie importantă de risc pentru SIDD (0,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din pacienți). Se notează că la aproximativ 3,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din bărbații cu SIDD și la 38,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din femeile cu această afecțiune nu se pot depista factori de risc. Dintre aceștia, 28<sup>0</sup>/<sub>0</sub> au primit sînge sau produse sanguine în ultimii 5 ani. La unii copii cu imunodeficiență neexplicată se postulează o transmitere perinatală sau intrauterină a SIDD (14, 37, 44, 63, 72, 77).

Aspectul clinic inițial al SIDD evidențiază pneumonia cu *Pneumocystis carinii* la 51<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, sarcomul Kaposi la 26<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, ambele afecțiuni la 7<sup>0</sup>/<sub>0</sub> și alte infecții oportuniste la 16<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din pacienți (45). Pînă în prezent au fost identificați următorii agenți infecțioși oportuniști care afectează bolnavii cu SIDD: a) *virusuri*: herpes simplex, citomegalic, Papova, varicelo-zosterian, Epstein-Barr; b) *bacterii*: specii atipice de bacili tuberculoși: *Mycobacterium avium* intracelulare, *Nocardia asteroides*; c) *fungi*: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Zygomycetes*; d) *paraziți*: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolitica* (23, 25, 45, 77).

Incidența sarcomului Kaposi este diferită în raport cu variatele grupe de bolnavi cu SIDD. Astfel, s-a putut demonstra că această formă de neoplasm este prezentă la 45<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din bărbații homosexuali sau bisexuali și numai la 16<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din toxicomanii cu SIDD. În plus, nici un bolnav hemofilic cu SIDD nu a făcut sarcom Kaposi (17, 37).

Transmiterea SIDD se face pe două căi: contactul sexual și transfuzia de sînge sau de constituenți sanguini. Studiul epidemiologic au sugerat că multiplele contacte sexuale traumatizează mucoasa anală și rectală și asigură calea de acces a infecției. Perioada de latență pare să fie între 7 și 24 luni. SIDD prin transfuzie sangvină apare mai ales la pacienții care au primit mai multe prize de sînge. Perioada de latență în această situație se întinde de la 5 luni la mai mulți ani (1, 2, 6, 14).

Mortalitatea printre bolnavii cu SIDD este foarte mare. Astfel, 80<sup>0</sup>/<sub>0</sub> din pacienții cu SIDD decedează în primii 2 ani de la diagnostic, iar la 3 ani mortalitatea este aproape 100<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (2, 45).

### *Etiopatogenie*

Mai multe teorii au fost avansate pentru explicarea SIDD. Dintre factorii infecțioși au fost incriminați următorii: virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, virusul hepatitei B sau anumite tipuri de fungi (18, 53, 69, 70, 78). Au fost de asemenea, incriminați și factori neinfecțioși: expunerea sistematică a mucoasei rectale față de leucocite alogenice sau spermă, utilizarea îndelungată a nitritului de amil sau de butil, epuizarea sistemului imun față de multiplele infecții sau față de tratamentul lor și predispoziția genetică (30, 39, 48, 61, 73).

Două tipuri de virusuri au fost considerate ca fiind responsabile pentru declanșarea SIDD: virusul citomegalic și virusul leucemiei/limfomului uman cu celule T (human T cell leukemia virus-HTLV).

*Drew* și colab. (19) au raportat prevalența infecției cu virus citomegalic la bărbații homosexuali. În plus, virusul citomegalic a putut fi asociat cu sarcomul Kaposi în Africa și Europa și a fost izolat din țesuturile și secrețiile multor pacienți cu SIDD (2, 56, 86).

Studiile consacrate HTLV sînt cu mult mai sugestive. HTLV face parte din categoria retrovirusurilor. Acestea sînt virusuri ARN capabile sã inducã la diverse specii de vertebrate tumori maligne, leucemii, limfoame, sarcoame sau carcinoame mamare, motiv pentru care au fost denumite virusuri oncogene. Inițial, HTLV a fost izolat de la un pacient cu mycosis fungoides, o formã de limfom cu celule T (67). Essex și colab. (21, 22) au arãtat cã pacienții cu limfadenopatie cronicã au o prevalență mare a anticorpilor față de antigenele membranelor celulare infectate cu HTLV. Secvențe ADN provirale au fost izolate din limfocitele bolnavilor cu SIDD (29). HTLV a fost izolat la aproximativ 30% din bolnavii cu SIDD (5, 27, 58). Jaffe și colab. (38) au detectat anticorpi față de antigenii membranei celulare infectate cu HTLV la indivizi care au donat sînge bolnavilor cu SIDD posttransfuzional. Mai recent, cercetãtorii au izolat tipul III de HTLV (HTLV III) și au identificat anticorpii față de acest virus la bolnavii cu SIDD sau limfadenopatie cronicã generalizatã (28, 68, 74, 75). În plus, alți investigatori au reușit sã transmitã la maimuțe o formã de SIDD prin inocularea unui ultrafiltrat plasmatic provenit de la pacienți sau alte primatate cu aceastã afecțiune și sã izoleze tipul D de retrovirus (16, 32, 50, 85).

Primele studii serologice epidemiologice au arãtat, atît în S.U.A. și Haiti, cît și în Europa un titru ridicat de anticorpi față de HTLV III, nu numai la bolnavii cu SIDD, dar și la persoane aparent sãnãtoase cu risc crescut pentru acest sindrom. Aceste cercetãri au relevat și aspectul particular al transmiterii curente heterosexuale a infecției în țãrile africane (8, 9, 43, 54, 76, 88).

Patogenic, se admite cã infecția viralã cu HTLV determinã o scãdere selectivã, profundã și persistentã a funcției și numãrului limfocitelor T ajutãtoare și o posibilã activare a limfocitelor T supresoare (31, 33, 51, 55).

### *Simptomatologie*

Din punct de vedere clinic, SIDD se caracterizeazã printr-o fazã prodromalã nespecificã cuprinzînd febrã, astenie, scãdere în greutate și adenopatie generalizatã. La aceste simptome se adaugã cele induse de infecțiile cu germeni oportuniști și de sarcomul Kaposi sau alte tipuri de neoplasme.

Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* apare la aproximativ 50% din bolnavii cu SIDD și debuteazã insidios prin tuse și insuficiență respiratorie, fenomene care se mențin 2—10 sãptãmîni. Radiografia pulmonarã evidenciazã infiltrate difuze. Histopatologic se poate evidenciazã chistul atît în infiltratele pulmonare, cît și în lavaajul bronșic. Pneumonii difuze pot fi produse și de virusul citomegalic, *Cryptococcus neoformans* sau *Mycobacterium avium* intracelulare. Acest din urmã agent patogen a putut fi pus în evidență și în mãduva osoasã, nodulii limfatici și ficat (24, 31, 33, 47).

Infecțiile cu *Candida albicans* cu localizare în cavitatea bucalã, esofag sau plãmîn sînt frecvent întîlnite la pacienții cu SIDD (23, 25).

În SIDD au fost descrise douã tipuri de neoformații: sarcomul Kaposi și limfoamele maligne de diferite tipuri histologice. Rareori, pa-

cienții au atît sarcom Kaposi, cît și limfoame maligne. În plus, au fost descrise cancere de limbă și de rect (10, 26, 65, 81, 91).

Sarcom Kaposi se întîlnește la aproximativ 30% din pacienții cu SIDD. Această incidență este de două ori mai mare ca la bolnavii cu alte stări de imunodeficiență primară sau secundară. S-au descris patru forme clinice de sarcom Kaposi: a) nodulară-cutanată; b) floridă-destructivă; c) infiltrativă subtegumentară și osoasă; d) diseminată în diferite organe viscerale sau noduli limfatici. În S.U.A. și Europa sarcomul Kaposi poate fi remarcat și la cazuri de peste 60 de ani fără SIDD (incidența este de 0,03—0,06 la 100 000 locuitori). În Africa, sarcomul Kaposi reprezintă 90% din toate formele de neoplasme remarcate la copii și adulți tineri. Forma nodulară de sindrom Kaposi se întîlnește la 90% din pacienții africani și numai la 30% din cei cu SIDD (23, 25).

Clinic, în medie 40% din bolnavii cu SIDD prezintă complicații ale sistemului nervos în SIDD se constată la aproximativ 70% din cazuri. medic pentru simptomatologie neurologică. În studii necroptice afectarea sistemului nervos în SIDD se constată la aproximativ 70% din cazuri. Au fost descrise următoarele complicații neurologice: a) *sindroame virale* (encefalită subacută, meningită seroasă, encefalită herpetică, leucoencefalopatie multifocală progresivă, mielită, encefalită zosteriană); b) *infecții nevirale* (meningoencefalite cu *Toxoplasma gondii*, meningită cu *Cryptococcus neoformans*, abcese cerebrale cu *Aspergillus fumigatus*, diverse leziuni cerebrale cu *Candida albicans*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium intracellulare*); c) *neoplasme* (limfoame cerebrale primare, limfoame sistemice sau sarcoame Kaposi cu metastaze cerebrale); d) *boli cerebrovasculare* (hemoragii, infarcte); e) *leziuni ale sistemului nervos periferic* (paralizii de nervi cranieni, poliradiculopatii, polineuropatii, radiculopatii zosteriene); f) *afecțiuni musculare* (45, 81).

Corioretinitele sînt, de asemenea, frecvent întîlnite la bolnavii cu SIDD. Acestea se manifestă prin scăderea progresivă a vederii, exudate și hemoragii retiniene și sînt determinate de virusul citomegalic (4).

Diareea persistentă sau recurentă este o complicație obișnuită a pacienților cu SIDD. Problemele intestinale pe care le au acești bolnavi sînt determinate de infecții cu: *Entameoba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* sau *Cryptosporidium* (15, 23).

CDC a definit astfel sindromul limfadenopatic cronic al homosexualului: „limfadenopatia cu durată de cel puțin 3 luni, cu două sau mai multe localizări extrainghinale, în absența oricărei boli sau medicații care sînt cunoscute ca producînd modificări ganglionare“. Histologic se constată o hiperplazie reactivă a nodulului limfatic. Legătura acestui sindrom ca o afecțiune aparte, majoritatea autorilor îl prezintă ca prodrom al SIDD, întrucît cei mai mulți bolnavi cu limfadenopatie cronică fac ulterior SIDD (CDC, citat de 23).

### *Anomaliile imunologice*

SIDD este una din cele mai devastatoare afecțiuni ale sistemului imun adult. Anomaliile imunologice întîlnite sînt caracteristice pacien-

ților cu SIDD însă nu apar în totalitate în mod obligator la toți bolnavii (23).

În primul rînd se constată o profundă limfopenie. Această limfopenie este produsă pe seama dispariției din singele periferic a celulelor T ajutoare. Paralel, se constată scăderea raportului dintre celulele T ajutoare și celulele T supresoare (pînă la 0,1), față de valorile normale care se cifrează între 1,6—2,3. Concomitent, se instalează o disfuncție a celulelor T care se manifestă in vitro prin scăderea transformării blastice, scăderea aloreactivității, scăderea citotoxicității specifice și nespecifice și scăderea abilității de stimulare a celulelor B. Se notează faptul că pacienții cu SIDD și sarcom Kaposi au un număr de limfocite T ajutoare mai mare decît cei cu SIDD și infecții oportuniste (31, 51, 55, 80, 84).

Limfocitele B din singele periferic al bolnavilor cu SIDD se caracterizează printr-un grad înalt de activare policlonală. Această activare se evidențiază serologic prin creșterea concentrațiilor imunoglobulinelor totale, cu deosebire a IgG și IgA. În plus, s-au evidențiat complexe imune circulante la cei mai mulți pacienți cu SIDD (26, 41, 84).

### Tratament

Tratamentul bolnavilor cu SIDD vizează pe de o parte restaurarea sistemului imunitar, iar pe de altă parte combaterea infecțiilor oportuniste și/sau a neoplasmelor.

Murray și colab. (60) au demonstrat tulburarea producției limfocitelor și a interferonului gama la bolnavii cu SIDD. Interleukina-2, o limfokină, are in vitro, efecte stimulatoare asupra funcției celulelor T, însă încercările clinice au fost infructuoase (2, 45). Administrarea de interferon alfa sau gama la bolnavii cu SIDD nu a dat rezultatele scontate. În ideea restaurării funcțiilor sistemului imun s-a folosit, de asemenea, transplantul de măduvă osoasă sau transferul de limfocite mature. După o remisiune de scurtă durată, fenomenele au reapărut (23, 40).

Pentru tratamentul pneumoniei cu Pneumocystis carinii s-a folosit pentamidin și/sau trimethoprim-sulfamethoxazol (Cotrimoxazol, Biseptol, Septrin) însă cu rezultate foarte slabe (23, 26).

Candidoza cu diferitele ei localizări la bolnavii cu SIDD nu reacționează la tratamentul antifungic convențional. Candidoza orală poate fi combătută în parte prin badijonări cu nistain sau clotrimazol. Adesea, cu deosebire în localizările esofagiene, este necesară administrarea orală de ketoconazol sau intravenoasă de amphotericin B. Leziunile herpetice mucoase și cutanate răspund favorabil la administrarea intravenoasă de acyclovir. Complicațiile criptococice sînt greu de tratat la pacienții cu SIDD. Totuși, terapia cu amphotericin B (0,6 g/kg corp pentru o lungă perioadă, pînă la o doză totală de 2—3 gr) determină o diminuare temporară a simptomatologiei. Mycobacterium avium intracelulare este de cele mai multe ori rezistent față de preparatele antituberculoase cunoscute (23, 33, 90).

Cryptosporidioza a fost tratată cu cel puțin 30 tipuri de preparate, inclusiv metronidazol, quinacrin, cotrimoxazol și tetraciclină, însă fără rezultate. Infecția cu virus citomegalic apărută la bolnavii cu SIDD nu

răspunde la tratamentul cu acyclovir sau vidarabină. Sulfadiazina și pyrimethamina au efecte temporare în limitarea progresiei toxoplasmozei la unii bolnavi cu SIDD. Nici celelalte infecții oportuniste nu se bucură de tratament eficace la bolnavii cu SIDD (15, 23, 45).

În ultima perioadă au fost încercate in vitro noi preparate, cum ar fi ribavirina și suramina (52, 57).

Unele rezultate încurajatoare au fost obținute în tratamentul sarcomului Kaposi. În acest scop s-au folosit singulare sau în combinație următoarele preparate: etoposidul, vinblastina, doxorubicina și bleomycina. De asemenea, a fost folosit interferonul alfa sau gama, cu efecte temporare. În toate încercările făcute s-a remarcat însă creșterea incidenței infecțiilor oportuniste (34, 40, 42, 46). În limfoamele cerebrale sau metaztasele cerebrale ale sarcomului Kaposi s-a folosit, pe lângă chimioterapia amintită, și radioterapia, cu aceleași rezultate trecătoare (45).

În momentul de față se încearcă obținerea unui vaccin față de HTLV sau a unei substanțe capabile să blocheze enzima reverstrascriptaza care convertește RNA în DNA, ultima încorporată în genomul celulei (45).

### Profilaxie

Profilaxia SIDD are în vedere în primul rând aplicarea măsurilor sanitare care vizează homosexualii și toxicomanii (35, 71).

Un aspect important al profilaxiei SIDD este faptul referitor la posibila transmitere a acestei afecțiuni la personalul medical, cât și marea receptivitate a bolnavilor cu SIDD la agenți patogeni oportuniști potențial nocivi. Posibilitatea transmiterii directe a SIDD la personalul medical nu este încă dovedită. Numai patru pacienți cu SIDD au fost depistați din cadrul personalului medical direct implicat în îngrijirea cazurilor cu acest sindrom și care nu făceau parte din grupele cu mare risc (CDC, citat de 45). Într-un alt studiu, Conte (12) nu a remarcat cazuri cu SIDD la personalul medical.

În ciuda aparentei netransmiteri a SIDD la personalul medical, perioada latentă lungă de câțiva ani impune totuși luarea unor măsuri riguroase de prevenire a infecției. Aceste măsuri se suprapun pe cele care se iau pentru prevenirea hepatitei B (CDC, citat de 7, 11, 13).

Instrumentarul va trebui sterilizat cu etilen-oxid sau glutaraldehidă, iar acele de injecții vor fi sterilizate înainte de folosire (CDC, citat de 13). Spire și colab. (82, 83) au făcut noi recomandări pentru sterilizarea instrumentelor medicale și dezinfecția suprafețelor, cu scopul inactivării HTLV III.

Wormser și colab. (89) au studiat 25 de persoane care au fost expuse accidental la singele pacienților cu SIDD. Nici un individ nu a prezentat semne de imunodeficiență. Autorii recomandă totuși urmărirea lor în continuare. În momentul de față se încearcă punerea la punct a unei baterii de teste pentru depistarea HTLV III în prizele de sânge de la donatori și eliminarea în acest fel a transmiterii SIDD prin transfuzie (49).

Cercetări ample sînt în curs de desfășurare, iar autorii sînt încrezători în posibila descifrare a tainelor SIDD și stăvilirea expansiunii acestei afecțiuni.

## Bibliografie

1. *Ammann A. J.* și colab.: *Lancet* (1983), 1, 956; 2. *Ammann A. J.* și colab.: *West J. Med.* (1984), 140, 66; 3. *Anderson M. G.* și colab.: *Lancet* (1984), 1, 880; 4. *Bachman D.* și colab.: *Ophthalmology* (1982), 98, 797; 5. *Barre-Sinouss F.* și colab.: *Science* (1983), 220, 868; 6. *Bove J. R.*: *N. Engl. J. Med.* (1984), 310, 115; 7. *Britton C. B., Miller J. R.*: *Neurol. Clin.* (1984), 2, 315; 8. *Brun-Vezinet F.* și colab.: *Science* (1984), 226, 453; 9. *Cheing-song-Popov R.* și colab.: *Lancet* (1984), 2, 477; 10. *Ciobanu N.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1983), 98, 151; 11. *Conte J. E.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 309, 740; 12. *Conte J. E.*: *Infect. Surg.* (1984), 3, 265; 13. *Cordero A. S.* și colab.: *Can. Anaesth. Soc. J.* (1983), 32, 45; 14. *Curran J. W.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1984), 310, 69; 15. *Current W. L.* și colab.: (1984), 223, 602; 17. *DeJarlais D. C.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1984), 310, 1119; 18. *DeWaele M.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1981), 304, 460; 19. *Drew W. L.* și colab.: *J. Infect. Dis.* (1981), 143, 188; 20. *Durack D. T.*: *N. Engl. J. Med.* (1981), 305, 1465; 21. *Essex M.* și colab.: *Science* (1983), 220, 859 (a); 22. *Essex M.* și colab.: *Science* (1983), 221, 1061 (b); 23. *Fauci A. S.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1984), 100, 92; 24. *Follansbee S. E.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1982), 96, 705; 25. *Francioli P.*: *Schweiz. Med. Wschr.* (1983), 113; 938; 26. *Friedman-Kien A. E.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1982), 693; 27. *Gallo R. C.* și colab.: *Science* (1983), 220, 865; 28. *Gallo R. C.* și colab.: *Science* (1984), 224, 500; 29. *Gelmann E. P.* și colab.: *Science* (1983), 220, 862; 30. *Goedert J. J.* și colab.: *Lancet* (1982), 1, 412; 31. *Gottlieb M. S.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1981), 305, 1425; 32. *Gravel M.* și colab.: *Science* (1984), 223, 74; 33. *Greene J. B.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1982), 97, 539; 34. *Groopman J. E.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1984), 100, 671; 35. *Hassell L. A.*: *N. Engl. J. Med.* (1983), 309, 1395; 36. *Hughes W. T.* și colab.: *J. Pediat.* (1978), 92, 185; 37. *Jaffe H. W.* și colab.: *J. Infect. Dis.* (1983), 148, 339; 38. *Jaffe H. W.* și colab.: *Science* (1984), 223, 1309; 39. *Jorgensen K. A., Lawesson S. O.*: *N. Engl. J. Med.* (1982), 307, 893; 40. *Krown S. E.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 308, 1071; 41. *Lane H. C.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 309, 453; 42. *Laubenstein L. J.* și colab.: *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* (1983), 24, 228; 43. *Laurence J.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1984), 311, 1269; 44. *Lederman M. M.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 308, 79; 45. *Levy R. M.* și colab.: *J. Neurosurg.* (1985), 62, 475; 46. *Lewis B.* și colab.: *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* (1983), 24, 59; 47. *Macher A. M.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1983), 99, 782; 48. *Marmor M.* și colab.: *Lancet* (1982), 1, 1083; 49. *Marwick C.*: *J.A.M.A.* (1984), 251, 2901; 50. *Marx P. A.* și colab.: *Science* (1984), 223, 1083; 51. *Masur H.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1981), 305, 1431; 52. *McCormick J. B.* și colab.: *Lancet* (1984), 2, 1367; 53. *McDonald M. I.* și colab.: *Lancet* (1983), 2, 882; 54. *Melby M.* și colab.: *Lancet* (1984), 2, 1444; 55. *Mildvan D.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1982), 96, 700; 56. *Mintz L.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1983), 99, 326; 57. *Mitsuya H.* și colab.: *Science* (1984), 226, 172; 58. *Miyoshi I.* și colab.: *Lancet* (1983), 2, 275; 59. *Moraru I.* și colab.: Sesiunea anuală de anatomie patologică, București, 20—21 decembrie 1985, 30; 60. *Murray H. W.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1984), 310, 883; 61. *Nussenzweig R. S.*: *N. Engl. J. Med.* (1982), 306, 423; 62. *Offenstadt G.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 308, 775; 63. *Oleske J.* și colab.: *J.A.M.A.* (1983), 249, 2345; 64. *Pape J. W.* și

colab.: N. Engl. J. Med. (1983), 309, 945; 65. Penn I.: Curr. Prob. Cancer (1982), 6, 3; 66. Piot P. și colab.: Lancet (1984), 2, 65; 67. Poiesz B. J. și colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. S.U.A. (1980), 77, 7415; 68. Popovic M. și colab.: Science (1984), 224, 497; 69. Ravenholt R. T.: Lancet (1983), 2, 885; 70. Rinaldo C. R. și colab.: J. Infect. dis. (1980), 141, 488; 71. Rogers M. F. și colab.: Ann. Int. Med. (1983), 99, 151; 72. Rubinstein A. și colab.: J.A.M.A. (1983), 249, 2350; 73. Safai B. și colab.: Fed. Proc. (1982), 41, 414; 74. Sarngadharan M. G. și colab.: Science (1984), 224, 506; 75. Schupbach J. și colab.: Science (1984), 224, 503; 76. Schupbach J. și colab.: N. Engl. J. Med. (1985), 312, 265; 77. Scott G. B. și colab.: N. Engl. J. Med. (1984), 310, 76; 78. Sell K. W. și colab.: N. Engl. J. Med. (1983), 309, 1065; 79. Shesrer G. M.: N. Engl. J. Med. (1983), 308, 223. 80. Siegal F. P. și colab.: N. Engl. J. Med. (1981), 305, 1439; 81. Snider D. W. și colab.: Ann. Neurol. (1983), 14, 403; 82. Spire B. și colab.: Lancet (1984), 2, 899; 83. Spire B. și colab.: Lancet (1985), 1, 188; 84. Stahl P. și colab.: Am. J. Med. (1982), 73, 171; 85. Stromberg K. și colab.: Science (1984), 224, 289; 86. Urmacher C. și colab.: Am. J. Med. (1982), 72, 569; 87. Van De Perre P. și colab.: Lancet (1984), 2, 62; 88. Vogt M. și colab.: Schweiz. Med. Wschr. (1985), 115, 665; 89. Wormser G. P. și colab.: N. Eng. J. Med. (1984), 310, 1461; 90. Zakowski P. și colab.: J.A.M.A. (1982), 248, 2980; 91. Ziegler J. L. și colab.: Lancet (1982), 2, 631.

