Boli emergente și re-emergente – amenințarea continuă

Andrei Vâță, Carmen Dorobăț, Luminița Gina Vâță, Cătălina Mihaela Luca

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

REZUMAT

Bolile infecțioase au urmărit dezvoltarea omului încă din cele mai fragede timpuri, deseori influențând-o în mod esențial. Considerate ca o „specie” pe cale de dispariție în a doua jumătate a secolului al XX-lea, acestea continuă să constituie o amenințare considerabilă asupra sănătății individuale sau a celei publice. Perfecționarea tehnicilor de diagnostic, schimbările climatice, creșterea mobilității populației, scăderea acoperirii vaccinale sunt doar câțiva factori care au contribuit în ultimii ani la apariția și răspândirea rapidă unor noi agenți patogeni sau a reapariției unor boli considerate de acum istorice. Majoritatea acestor agenți infecțioși (Zika, Ebola, Chikungunya, MERS, SARS, noile virusuri gripale), pentru care există puține resurse terapeutice, au stat la baza unor izbucniri epidemice cu caracter regional sau global, ce au generat îngrijorarea comunității medicale, deseori panică la nivelul populației și pierderi economice semnificative. Comunitatea internațională și medicală s-a mobilizat și implicat din punct de vedere financiar, logistic, uneori cu sacrificiul propriei vieți în combaterea acestor noi amenințări. Înțelegerea rapidă a procesului epidemiologic, a patogeniei, dezvoltarea metodelor de diagnostic și prevenție au contribuit în multe cazuri la limitarea răspândirii bolilor emergente și constituie baza pentru combaterea lor în viitor.

Cuvinte cheie: arbovirus, epidemie, zoonoze, infecție

Bolile infecțioase au urmărit dezvoltarea omului încă din cele mai fragede timpuri, deseori influențând-o în mod esențial.

Majoritatea oamenilor de știință sunt de acord că primele bacterii au apărut pe Terra în urmă cu aproximativ 3 miliarde de ani (1), pe când primii oameni inteligenți datează de cel mult 100.000 (2). Cu toate acestea, nu am aflat de existența acestor viețuitoare invizibile ochiului liber decât abia în secolul al XVII-lea, când Anton van Leeuwenhoek, un bogat comerciant de țesături, din dorința de a verifica calitatea materialelor pe care le vindea, a inventat primul microscop optic (3). Nu a fost destul pentru ca lumea medicală să își dea seama de importanța descoperirii olandezului. Au mai fost necesare încă două secole pentru ca teoria „generației spontanee” (4) a bolilor să fie uitată în urma descoperirilor părinților fondatori ai microbiologiei care au arătat că bacteriile, ființe mici, dar extrem de diverse și bine organizate, sunt la originea unui număr mare de boli – bolile infecțioase.

Un timp destul de îndelungat medicii nu au avut la dispoziție arme eficiente de luptă împotriva acestor boli, până la descoperirea și producerea pe scară largă, după cel de-al doilea război mondial, a primului antibiotic – Penicilina. Lucrurile au evoluat apoi destul de rapid, cu apariția pe piață a numeroase alte clase de antibiotice active împotriva a tot mai multe bacterii (5). Astfel, în anii 1970, având pe deoparte un arsenal antibiotic divers, bacterii fără o rezistență dobândită semnificativă, la care se adaugă răspunsul bun la campaniile de vaccinare masive din acea perioadă, mulți vedeau viitorul bolilor infecțioase a fi de scurtă durată, iar dispariția acestora aproape sigură (6). Cu toate acestea, acum, după aproape jumătate de secol, acestea nu au dispărut, dimpotrivă: dintre cele 10 cauze majore de mortalitate din prima decadă a secolului al XXI-lea, cel puțin 3 sunt de natură infecțioasă (pneumoniile, boala diareică acută, HIV), unele având tendința de a crește ca importanță (7).

De ce s-a întâmplat așa ceva? Pentru că microorganismele patogene au o inteligență proprie și o capacitate de a se adapta la diversele noastre arme microbicide, pentru că oamenii nu sunt uneori la fel de inteligenți și fac abuz de acest arsenal atât în medicina umană, cât și în cea veterinară sau agricolă. În plus, fie descoperim noi agenți infecțioși, fie ne dăm seama că boli mai vechi, deja cunoscute, au origini infecțioase.

Definiția bolilor emergente (E) sau re-emergente (RE) variază. Este considerată ca emergentă o boală a cărei incidență a crescut în ultimii 20 de ani sau va crește în viitorul apropiat din cauza apariției unui nou agent infecțios sau descoperirii unei cauze infecțioase a unei boli deja cunoscute (8). O altă interpretare este cea a lui Morse (9), care consideră ca emergentă apariția unei noi infecții la nivelul unei populații sau creșterea rapidă a incidenței sau răspândirii geografice a uneia deja cunoscute. Re-emergența este re-apariția unei boli cunoscute, considerate până atunci eradicată sau sub control.

Motivul pentru care există boli E și RE sunt multiple și deseori complexe: aglomerarea contribuie la ușurința transmiterii, creșterea mobilității populației duce la răspândirea extrem de rapidă a bolilor infecțioase după cum s-a văzut de multe ori în trecutul apropiat. Modificarea climei și a ecologiei insectelor fac ca acești vectori să își extindă zona de supraviețuire și de transmitere a bolilor asociate. La acestea se adaugă rezistența la antibiotice, scăderea acoperii vaccinale, lipsa standardelor de igienă și mulți alți factori favorizanți.

Dacă privim ce s-a întâmplat în ultimii 20 de ani, putem vedea că începând cu 2008 nu a existat an în care să nu existe cel puțin un patogen emergent (Tabelul 1).

TABELUL 1. Infecții emergente în ultimii 20 ani

An	Agent patogen/Boală
2015	Ebola Zika
2014	Enterovirusul D68
2013	Gripa A/H7N9 Chikungunya
2012	Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus Borelioza
2011	<i>Escherichia coli</i> O104:H4
2010	Virusul Huaiyangshan, (SFTS)
2009	Influenza A/H1N1pdm09
2008	<i>Plasmodium knowlesi</i> Virusul Lujo

An	Agent patogen/Boală
2005	Retrovirusurile umane HTLV3, HTLV4
2004	Gripa A/H5N1 Virusul Nipah
2003	SARS coronavirus
2000	<i>C. difficile</i> BI/NAP1/027
1996	Virusul West Nile

Ca boli re-emergente se pot cita: malaria, rujeola, tuberculoza, holera, tusea convulsivă, difteria, ciuma, infecții cu bacterii multi-rezistente: *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* și multe altele.

Bolile E și RE nu mai constituie de mult doar o problemă regională, a zonelor tropicale sau subdezvoltate, ele apărând sau răspândindu-se rapid pe tot globul.

Care este originea BE ?

În prezent se apreciază că sunt cunoscute aproximativ 1.400 de specii de patogeni umani, din care 60% sunt transmiși de la animale, 10% prin factori de mediu și restul strict interuman (10).

Dacă ne referim doar la BE, se estimează că 73% sunt zoonoze (SARS, Nipah, Ebola etc.), iar proporția lor este în creștere în ultimii ani; o parte semnificativă sunt boli transmise prin vectori – aproape o treime (22,8%) (10).

Numărul, diversitatea și concentrația patogenilor umani crește cu cât ne apropiem de ecuator, probabil datorită factorilor de mediu (umiditate, temperatură) ce favorizează transmiterea și multiplicarea acestora. Cu toate acestea, un trend asemănător nu este observat în ceea ce privește BE, cele mai multe provenind din NE SUA, Europa de vest, Japonia, Asia, Australia de SE (11).

Printre arbovirozele (ARthropod-BORne virus) emergente cele mai cunoscute sunt cele generate de virusurile West Nile, Chikungunya, Dengue, Zika sau Huaiyangshan.

Infecția cu virusul West-Nile este unul din cele mai răspândite arboviroze din lume, fiind transmisă prin țânțari din specia *Culex*, din care există din abundență și în țara noastră și în care omul reprezintă o gazdă accidentală.

Circulația lui în Europa este cunoscută încă din anii 1960, marea majoritate a infecțiilor fiind asimptomatice (80%) sau generând o boală febrilă nediferențiată.

Cu toate acestea, în vara anului 1996, în România, a avut loc una din cele mai mari epidemii cu-

noscute de forme meningo-encefalitice de infecție West-Nile, cu peste 800 de cazuri (393 de cazuri confirmate) și 17 decese (12).

Ulterior, au urmat epidemii asemănătoare în New York (62 de cazuri, 1 decedat) în 1999 (13), Israel (417 de cazuri confirmate, 33 de decese) în 2000 (14), Canada (1.494 de cazuri, 14 decese) 2003 (15), SUA (663 de cazuri, 335 de meningoencefalite, 32 de decese) în 2009 (16) și, mai aproape de noi, în Grecia (262 de cazuri, 35 de decese) în anul 2010 (17).

După episodul 1996, în România s-a pus la punct un sistem de supraveghere dedicat acestei afecțiuni în cadrul Centrului Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile, care a înregistrat cazuri sporadice: 82 forme neuro-meningee între 1997 și 2004, 2 în 2008, 3 în 2009, cu un vârf în 2010 – cu 54 de cazuri confirmate (18,19). Ultimul raport al CNSCBT (noiembrie 2016) arată 93 de cazuri confirmate și 11 decese provocate de West-Nile (20).

Chikungunya este un virus izolat în Tanzania în 1952, al cărui nume derivă din dialectul local Kimakonde – „a te contorsiona”. Infecția se manifestă clinic asemănător gripei, cu o durată a perioadei de stare de 7-10 zile, fiind descrise complicații gastro-intestinale, cardio-vasculare sau nervoase (meningo-encefalită). Au fost raportate decese la pacienți în vârstă sau cu comorbidități (21).

Boala este transmisă cu ajutorul țânțarilor *Aedes aegypti*, cu înțepături diurne (care a fost prezent în trecut în Europa, dar acum a dispărut), și *Aedes albopictus*, ce mai este prezent în sudul Europei și a cărui existență a fost semnalată recent și în jurul Bucureștiului (21,22).

După primele descrieri din Africa estică în anii 1950, infecția s-a răspândit relativ rapid, fiind acum raportată pe toate continentele, inclusiv cel european. Între 2001 și 2007 au apărut primele izbucniri epidemice majore în insulele Oceanului Indian, cu peste 100.000 de cazuri în insula Réunion și peste 1 milion în India (23, 24). În 2007, virusul a ajuns în Europa, în nordul Italiei, fiind responsabil de 247 de cazuri confirmate și un decedat (25) (se pare că virusul a fost adus de un indian în călătorie de afaceri). În Franța, primul caz cu transmitere autohtonă a apărut în 2010, până în 2014 fiind semnalate încă 14 cazuri (26). Din 2013 boala apare și în America (Brazilia, Mexic, Columbia), inclusiv în SUA (Florida) (27).

Denga este cunoscută în medicina chineză din secolul al X-lea (28), iar primele epidemii „moderne” au fost descrise în jurul ecuatorului în secolul al XVIII-lea (29). Este o boală transmisă tot prin țânțari (familia *Aedes*), al cărei rezervor principal este reprezentat de om și diferite specii de maimuțe. Ca importanță, este considerată cea de-a doua boală transmisă prin țânțar, din lume (după malarie), fiind răspândită în peste 110 țări (30), în general între latitudinile 30° N și 40° S. Din anii 1950 a început să se descrie o formă severă de boală, cu manifestări hemoragice în special la copii (denga hemoragică), responsabilă anual de peste 20.000 de decese (31).

O mare parte dintre infecții sunt asimptomatice (40-80%). Există forme tipice cu manifestări asemănătoare gripei și o formă severă sau șocul denga (<5% din totalitatea cazurilor, preponderent copii și adolescenți), cu creșterea permeabilității capilare care poate determina șoc hipovolemic amenințător de viață și mortalitate ridicată (31).

În ultimele decenii, la nivel mondial, s-au înregistrat din ce în ce mai multe cazuri de denga (de la aproximativ 1.000 în anii 1950 la 1 milion între 2000 și 2007), la fel a crescut și aria geografică de răspândire. În jur de 2,5 miliarde de oameni (2/5 din populația mondială) sunt în prezent expuși riscului de a contacta denga (29). Estimările privind prevalența bolii variază între 50 și 90 de milioane cazuri anual din care până 76 de milioane (67-136 de milioane) clinic manifeste (31).

În Europa, ultima epidemie a fost înregistrată în Grecia în anii 1920, iar de atunci sunt raportate cazuri de import, între 2008 și 2012 numărul lor ajungând la 4.000 (din care 6 în România). Numărul cazurilor din UE în 2012 a fost de 2 ori mai mare ca în 2011 (32). Ultima epidemie pe teritoriu cvasi-european a fost în Madeira, o insulă din Atlantic sub administrare portugheză, în 2012, cu peste 2.000 de cazuri probabile și 1.000 confirmate, multe dintre ele survenind printre turiști care ulterior au exportat boala în 13 țări din UE, printre care 1 și în Spitalul nostru de la Iași; nu s-au înregistrat cazuri mortale (33).

Virusul Zika a fost pe prima pagină a ziarelor și în atenția lumii medicale de la începutul anului 2016. Este cunoscut încă din 1947, primele cazuri de infecție umană fiind descrise în 1954 în Nigeria (34). Până în 2007 se pare că au existat mici focare africane, prima mare izbucnire epidemică fiind de-

scrisă în 2007, când 73% din populația insulei Yap a fost infectată (35). A urmat răspândirea rapidă în regiune, cu multe epidemii succesive (36), primele cazuri din America de Sud fiind semnalate în mai 2015 în Brazilia cu peste 1 milion de cazuri suspecte până în prezent și ulterior extinderea la alte 29 de țări americane. În Europa și Canada până acum au apărut doar cazuri de import (37).

Virusul se transmite majoritar prin înțepătura țânțarilor din familia *Aedes* (*Ae. aegypti*, *Ae. africanus*, *Ae. hensilli*, *Ae. Albopictus*). În organismul țânțarului virusul trăiește până la 60 de zile, iar rezervor pentru infecție, pe lângă oameni, sunt mai-muțele și alte specii de animale sălbatice și domestice. S-a descris și trimiterea interumană: materno-fetală, sexuală și posibil prin transfuzii sau expunerea în laborator (37, 39).

Până la 80% dintre persoanele infectate vor rămâne asimptomatice. Când apar, manifestările clinice sunt în general ușoare și autolimitante: febra moderată (37-38° C), artralgiile, mialgiile, cefalee, conjunctivită, exantem maculo-papulos eritematos, pruriginos, centripet, cu durata 1-4 zile.

Complicațiile asociate infecției sunt cele ce au atras inițial atenția asupra bolii. Microcefalia la nou-născut este o posibilă consecință a infecției gravidelor, ca și alte malformații ale sistemului nervos. Au mai fost asociate infecției: sindromul Guillain-Barré, meningoencefalita, scăderea auzului, hematospemia. Până în prezent, au fost raportate 11 decese legate de infecția cu virusul Zika (38).

În zonele non-endemice boala este dificil de recunoscut clinic, în absența unor argumente epidemiologice solide. De obicei este necesară confirmarea prin teste de biologie moleculară sau prin determinarea anticorpilor de tip IgM (35).

Virusul Huaiyangshan este un nou membru al familiei *Bunyaviridae*, descoperit în 2009 de un cercetător chinez (Xue-jie Yu) (40). El determină un sindrom febril sever asociat cu trombocitopenie și manifestări digestive, cu o letalitate de până la 30%. Boala, transmisă prin mușcătură de căpușe (*Haemaphysalis longicornis*) sau contactul apropiat cu fluide ale pacienților, a fost descrisă în estul Chinei (câteva mii de cazuri între 2011 și 2012), cazuri apărând și în Japonia și Coreea de sud (41).

Alte boli emergente

SARS-ul a fost prima boală emergentă a secolului 21. În noiembrie 2002 a apărut în China o epide-

mie de cazuri de pneumonie atipică, severă, de cauză necunoscută. Boala a fost exportată inițial în Hong-Kong, ulterior aceasta cunoscând o răspândire rapidă în întreaga lume. Primele cazuri au fost raportate către OMS în februarie 2003 (Carlo Urbani, un medic italian, a fost primul care a recunoscut SARS ca fiind o boală nouă, el murind în urma infecției, o lună mai târziu) (42), virusul (SARS-CoV) fiind identificat după doar câteva săptămâni în mai multe laboratoare. Peste 24 de țări au raportat cazuri în doar câteva luni de la apariția celui inițial. Din fericire, epidemia s-a stins până la sfârșitul anului 2003, totalizând 8.096 de cazuri probabile, 774 de decese (letalitate 9,6%) (43).

Istoria **sindromului respirator din Orientul Mijlociu** (MERS – Middle East Respiratory Syndrome) a început în iunie 2012, cu un șeic de 60 de ani, fără comorbidități, din Arabia Saudită, care moare din cauza unei infecții respiratorii febrile severe asociate cu insuficiență renală, aparent fără etiologie. Câteva luni mai târziu, un doctor egiptean (Ali Mohamed Zaki) anunță descoperirea unui nou coronavirus (MERS-CoV) asociat acestei boli care se răspândește apoi rapid în Iordania și alte câteva state din regiune (44). Cazuri de import sunt ulterior raportate în Europa, SUA, Africa și Asia. În mai 2014 erau 697 de cazuri confirmate și 210 decese (45). În 2015 izbucnește o epidemie în Coreea de sud, cu 186 de cazuri și 36 de decese (46). Numărul cazurilor ajunge în 2016 la 1.841, răspândite în 27 de țări, cu o letalitate importantă – 35%.

Virusul provine de la lilieci, iar rezervorul natural îl constituie cămilele (>90% din cămilele din Oman au anticorpi), transmiterea fiind majoritar zoonotică. Transmiterea interumană este posibilă, fiind uneori la originea unor izbucniri epidemice nosocomiale (Coreea, Japonia, Arabia Saudită) (47). Nu există până în prezent vaccin sau terapie specifică.

Epidemia de **Ebola** (EVD), recent încheiată, a fost una dintre cele mai extinse de până acum, cu 28.616 de cazuri probabile sau confirmate și 11.310 de decese. Peste 10.000 de bolnavi au supraviețuit infecției (48).

Virusul a fost descris pentru prima dată în 1976 după o epidemie africană cu letalitate ridicată (Congo 318 de cazuri, letalitate 88% și sudul Sudanului 284 de cazuri, letalitate 53%). Virusul a dispărut pentru 20 de ani pentru a reapărea ulterior în izbuc-

niri succesive în Africa centrală și de vest (Congo, Uganda și Gabon) (49).

Epidemia actuală a debutat în decembrie 2013 în Guineea, cazul princeps fiind un copil de 2 ani din Meliandou, și s-a extins rapid în statele învecinate Sierra Leone și Liberia, numărul maxim de îmbolnăviri înregistrându-se în aceasta din urmă (4809) (50).

Ceea ce a preocupat multă lume au fost cazurile exportate atât în Europa (15 confirmate) cât și în SUA (11 confirmate), dar și proporția semnificativă de cazuri letale, în ciuda tratamentului suportiv modern și încercărilor experimentale de tratament etiologic.

Transmiterea bolii la personalul medical era cunoscută și anterior acestei epidemii, având în vedere că și în izbucnirile precedente s-au descris astfel de cazuri (în 1995 și 2000, 89, respectiv 32 de cazuri). Se apreciază că personalul medical de îngrijire a acestor pacienți este de 21-32 de ori mai predispus la îmbolnăvire comparativ cu populația generală. La finalul epidemiei au fost raportate 1.040 de cazuri de EVD la personalul medical (815 confirmate). Dintre cei infectați, 50% au fost asistente și infirmiere, 12% doctori sau studenți, personal de laborator, alții – 38%. Două treimi din cei infectați au murit (51). La începutul epidemiei, peste 10% dintre bolnavi au fost personal medical ce a venit în contact cu cazurile inițiale. O analiză a OMS a arătat că, în cele 3 țări africane cel mai afectate, între 1,5 și 6,9% din totalul personalului medical a murit în această perioadă din cauza Ebola (în Guinea 1,45%, în Liberia 8,07% și în Sierra Leone 6,85%) (51).

Modul de transmitere al bolii încă nu a fost complet elucidat, dar se pare că e necesar contactul apropiat cu pacientul sau secrețiile acestuia. Se consideră că ritualurile locale de înmormântare au contribuit semnificativ la răspândirea bolii (51).

EVD se manifestă, după o incubatie de 3-16 zile, ca o viroză febrilă cu simptome digestive și respiratorii. În a doua săptămână de boală are loc fie vindecarea, fie apariția fenomenelor hemoragice, insuficiență multiplă de organ, coagulare intravasculară difuză și deseori decesul (49).

Diagnosticul se face prin PCR sau detecția antigenelor virale. Apariția anticorpilor specifici de tip IgM survine după 8-12 zile de la debutul bolii.

Comunitatea internațională s-a mobilizat în ajutorul țărilor afectate trimițând peste 4.000 de ex-

perți în 70 de locații, 1,48 milioane de seturi de echipamente de protecție, logistică. S-a reușit punerea la punct a câtorva teste rapide de diagnostic, s-au făcut progrese semnificative în dezvoltarea unui vaccin și s-au consolidat echipele de experți și intervenție rapidă în caz de epidemie (52).

Gripa aviară H5N1 din 2004 a fost una din primele avertizări serioase referitoare la riscul pandemic al bolilor infecțioase la început de mileniu al treilea. Virusul, cu letalitate ridicată (61%), nu s-a răspândit decât în câteva țări, majoritatea din Asia de Sud-Est, până în 2007 raportându-se 273 de cazuri umane confirmate (53). Chiar dacă boala nu s-a extins global pe scară largă, măsurile antiepidemice (în special sacrificarea păsărilor domestice din ferme) au avut un impact economic deosebit.

În 2009 apar primele cazuri de **gripă cu virus A H1N1**, numită inițial „porcină“, în Mexic și se răspândesc rapid pe întreg globul în 214 țări, 18.499 de decese confirmate (54) și de 15 ori mai multe estimate (55), alerta de pandemie fiind emisă de OMS. În România, în intervalul 2009-2010, au fost confirmate aproape 600 de cazuri și 82 de decese. Au existat și există în continuare controverse legate de această pandemie, ale cărei magnitudine și letalitate au fost cu mult sub cele ale epidemiilor sezoniere de gripă, existând acuzații de conflict de interese și abuz din partea unor experți OMS cu legături neortodoxe cu firme producătoare de vaccin și medicamente antigripale (56).

Un nou virus gripal aviar (**H7N9**) a fost detectat în 2013 în estul Chinei, dar cazurile umane au fost relativ puține (419 de cazuri, 127 de decese – fatalitate 22%), neexistând decât câteva cazuri de export – Canada, Malaezia și Hong-Kong. Transmiterea interumană a fost dificilă, existând câteva focare familiale izolate (57). Au existat ulterior izbucniri epidemice regionale anuale, ultima și cea mai extinsă până în prezent desfășurându-se între octombrie 2016 și februarie 2017, în China, înregistrându-se 424 de cazuri confirmate (58).

Enterovirusul 68 este un alt patogen emergent. Identificat pentru prima dată în 1962 în California (59), este responsabil de o boală respiratorie a copilului, uneori severă, în special la pacientul cu astm. Între 1970 și 2005 au fost identificate doar 26 de cazuri în SUA, pentru ca începând cu 2013 să se înregistreze izbucniri epidemice în Japonia, Filipine, Olanda și SUA (60). Între august și octombrie

2014 a avut loc o epidemie în 49 de state americane și Canada, cu 1.153 de îmbolnăviri confirmate și 14 decese (61).

Virusul Nipah este la originea unei zoonoze transmise omului de lilieci, cu izbucniri epidemice în Malaezia – 1998-1999: 283 de cazuri, 109 de decese (62) și în Bangladesh în 2004, după consumul de sevă de palmier contaminată, cu letalitate de peste 50% (30 de cazuri confirmate, 18 decese) (63). Infecția poate fi asimptomatică sau să genereze simptome respiratorii, uneori encefalită letală. Boala s-a extins în Asia și Australia, suprapunându-se peste habitatul natural al liliecilor, câteva cazuri fiind descrise și în Mozambic și în Ghana (64).

CONCLUZII

Ceea ce s-a demonstrat în ultimii ani este că nu există granițe pentru bolile infecțioase, iar răspândirea lor poate fi foarte rapidă.

Întrebarea pe care trebuie să ne-o punem, fiecare specialist la nivel local, este dacă suntem pregătiți din punct de vedere teoretic și logistic pentru a face față unei astfel de boli emergente cu care ne putem confrunta în mod neașteptat.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared