

ROLUL CONTROVERSAT AL ACȚIUNII VITAMINEI A ÎN TIMPUL VIEȚII INTRAUTERINE

Victor Juncu, Constantin Burnusus

Catedra Obstetrică și Ginecologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The controversial role of vitamin A during intrauterine life

Vitamin A is a generic concept that includes carotenes α , β and γ and which is indispensable for the vital activity of the organism. During intrauterine life there is no requirement in adding vitamin A but in the endemic areas where its deficiency is clinically expressed (first sign is the mother's blindness) and can threaten the processes of histo- and organogenesis of the foetus. The overdose of vitamin A has a marked teratogenic effect, particularly threatening the processes of neural, urogenital crest and mesoderm differentiation. Studies on isotretinone therapy in pregnancy demonstrate its teratogenic potential.

Rezumat

Vitamina A reprezintă o noțiune generică ce cuprinde carotenii α , β și γ și care este indispensabilă activității vitale a organismului. Pe parcursul vieții intrauterine nu este necesar un adaos de vitamina A, decât în zonele endemice, unde carența acestora se manifestă clinic (primul semn la mama fiind cecitatea) și poate pune în pericol procesele de histo și organogeneză ale produsului de concepție. Supradozajul vitaminei A are efect marcat teratogen și pune în pericol în special procesele de diferențiere ale crestei neurale, ale celei urogenitale și ale țesuturilor mezodermice. Studii privind asocierea tratamentului cu izotretinoină în sarcină demonstrează potențialul teratogen al acestora.

Actualitatea temei

Interesul privind rolul vitaminei A asupra proceselor de diferențiere celulară a sporit în momentul în care s-a observat corelația unor malformații congenitale grave ale copiilor mamele cărora au fost supuse tratamentului cu vitamina A în special în primul trimestru al sarcinii. Astfel, folosirea neadecvată a vitaminei A poate cumula alături de alți factori de risc genetici și de mediu grave complicații ale sistemului urogenital, cardiovascular și imunitar. Din aceste considerente OMS a elaborat un ghid special de suplimentare cu vitamina A în zonele endemice, racordat în arealul inofensiv de acțiune al acestora.

Materiale și metode

Informația prezentului articol aparține literaturii de specialitate (publicații cu privire la rolul vitaminei A pe parcursul sarcinii și ghiduri de conduită elaborate de organisme internaționale).

Rezultate și discuții

Noțiunea de vitamina A reprezintă o noțiune generică pentru mai multe vitamine ale sale, având activitate biologică a primului compus izolat – retinolul (alcool imediat înrudit cu retinalul – principalul constituent al bastonașelor retiniene). Din punct de vedere chimic, vitamina A reprezintă un derivat poliizoprenoidic care conține și nucleul ciclohexanului, fiind astfel constituită din mai multe provitamine. Aceste provitamine (carotenii α , β și γ) sunt și ele compuși poliizoprenoidici și nucleu ciclohexanic care se găsesc în anumite vegetale care fac parte din hrana obișnuită a omului. Combinația structurală poliizoprenoidică și ciclohexanică este importantă a fi reținută deoarece posedă o activitate antioxidantă contra radicalilor liberi peroxidici [8]. Activitatea antioxidantă interferă cu activitatea antioxidantă a vitaminei E prin stimularea T-limfocitelor killer având împreună o eficientă acțiune anticanceroasă în special la nivel bucal, laringeal, stomacal, intestinal, pulmonar și de prostată [3].

Activitatea biologică a vitaminei A propriu-zisă este îndeplinită, în parte, și de alte două substanțe înrudite structural: retinalul și acidul retinoic. Retinalul reprezintă principalul component al rodopsinei (combinație dintre proteina simplă – *opsina* și 11-*cis*-retinal) și

participă la formarea senzației vizuale și adaptarea la întuneric. Astfel, sub acțiunea fotonilor de lumină rodopsina se descompune în opsină care este reciclată și retinal, însă cu structura *trans* [6,7]. All-trans-retinalul este izomerat incomplet de către *retinal-izomeraza* în 11-cis-retinal cu refacerea parțială a rodopsinei, moment însoțit cu delivrarea impulsului prin nervul optic cu senzația vizuală. Reciclarea incompletă a retinalului vorbește despre necesitatea unui aport constant și permanent în rația alimentară de vitamina A pentru o funcție vizuală eficientă. Acidul retinoic participă la sinteza glicoproteinelor și la transportul olizaharidelor prin bistratul lipidic membranar prin izomerizare cis-trans a acidului retinoic în retinil-fosfat, etapă analoagă celei din ciclul rodopsinei precum și la sinteza numeroaselor proteine necesare pentru formarea citoscheletului și matricei celulare (keratină, colagen) [5]. Aceste efecte sunt bine exprimate la nivelul epitelului și țesuturilor mezodermale [5]. Mezodermul după a 20-a zi de gastrulare se divide în somite și splanhnatom, iar între acestea – pediculii segmentari (nefrogonadotomul) ce ulterior va da naștere cordonului nefrogen [9]. Către săptămâna a cincea a dezvoltării intrauterine din cordonul nefrogen demarează dezvoltarea celor trei structuri nefrice (pronefrosul, mezonefrosul și metanefrosul) succesive ce apar în secvență cranio-caudală și se suprapun parțial, proces ce va dura până la săptămâna a 15-a de dezvoltare intrauterină [9, 10]. Procesele de embrio - și histogeneza ale rinichilor sunt controlate de mai mulți factori, unul dintre care este și vitamina A prin acțiunea asupra receptorilor RET-tirozin-kinazic și RAR-receptor al acidului retinoic [3,4]. Semnalele retinal-RAR sunt necesare pentru ramificarea mugurelui ureteric [3,4]. Numărul acestor ramificații este direct proporțional cu numărul nefronilor ce se vor forma, astfel înțelegerea acțiunii RAR în prezența vitaminei A ar putea fi esențială pentru determinarea nivelului optim de retinol prenatal necesar dezvoltării normale a rinichiului. Numărul scăzut de nefroni poate duce la hipertensiune și alte afecțiuni în viața post-natală precum și în prezența penuriei nefronilor dezvoltarea rinichilor poate fi agenezică, asocia maladia Hirschsprung, rinichi hipoplazic, hiperplazic, sigmoid, discoid, etc [3,4]. Nici dozele mari de vitamina A nu vin a fi benefice întrucât cauzează malformații, date în acest sens fiind prezentate inițial de către laboratoarele Roche prin cercetările asupra analogului vitaminei A – isotretinoină [3,5]. Astfel conform rezultatelor acestor studii, expunerea la această substanță (efectul teratogen se instalează la doze de cinci ori mai mari decât dozele terapeutice) în primul semestru de sarcină poate determina malformații într-o proporție de 20%, expunerea la doze de 8000 UI/zi – 10000 UI/zi fiind cel mai favorabil interval ce nu implică în general malformații [10]. Acțiunea teratogenă a supradozării vitaminei A poate fi explicată la nivel molecular. Astfel, pe lângă proteinele RAR, care se comporta ca factori de transcripție în nucleu se găsesc și numeroase clase de proteine citoplasmice ce leagă retinoizii [2].

Una dintre cele mai reprezentative proteine de acest fel este proteina *cellular retinol-binding protein 1 (CRBP1)* care se găsește în sacul vitelin unde leagă retinoizii proveniți din circulația maternă și care îi transportă în țesuturi unde pot fi convertiți în acid retinoic [2]. Ajuns la nivel celular acidul retinoic este eliberat receptorilor membranari și transportat în citoplasma unde poate intra în nucleu și lega RAR sau poate fi legat de *cellular retinoic acid-binding protein (CRABP 1)* fiind astfel prevenită cuplarea RAR-acid retinoic [2,4]. S-a demonstrat că CRABP1 prin legarea acidului retinoic are un rol protector contra efectului teratogen, iar țesuturile prezentatoare de receptor RAR în absența CRABP 1 (creasta neurală și creasta urogenitală) sunt mult mai vulnerabile efectului teratogen prezentat de isotretinoină și vitamina A. Cuplată la receptorul RAR, vitamina A poate activa unele gene heterocromatinizate sau inhiba unele gene care codifică expresarea factorului de transcripție AP-1, factor ce controlează diviziunea celulară în țesuturile sistemului uro-genital [7].

În cazul cuplării retinoizilor cu proteinele-receptor RAR și ajunși în interiorul nucleului, sunt activați receptori specifici de clasa II (această clasă de receptori cuprinde și receptorii pentru hormonii tiroidieni și vitamina D₃) [8]. Receptorii de clasa II sunt atașați la secvențe constante de ADN și prezintă acțiune asupra unor gene-țintă, care în cazul stimulării de către acidul retinoic vor exprima genele homeobox ce controlează diviziunea embrionară și histo-organogeneza controlând astfel și planul corporal [8].

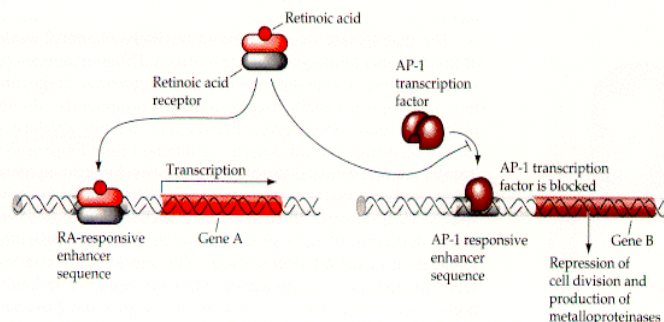


Figura 1. Modelul acțiunii Acid retinoic-RAR

Un studiu recent (*Pharmacokinetics of oral isotretinoin. J. AM. ACAD. Dermatol, 2010, 44, S15-S20, Wiegand U.W*) relatează că izotretinoina este responsabilă la om de apariția unor false membrane extraembrionare precum și de apariția un sindrom malformativ specific descris la 21 de nou-născuți care asocia [2]:

- Malformații renourinare (18 cazuri): rinichi supranumerar, polichistoză congenitală, agenezie [2];
- Malformații ale sistemului nervos central (18 cazuri): hidrocefalii obstructive sau comunicante (anomalii cele mai frecvente), malformații ale fosei posterioare, anomalii de migrare neuronală și microcefalii [2];
- Malformații cranio-faciale (17 cazuri): aplazia totală sau parțială a pavilionului urechii frecvent asociată cu stenoza canalului auditiv extern, dismorfism facial cu micrognatism, microftalmie și hipertelorism [2];
- Malformații cardiovasculare (12 cazuri): anomalii conotrunculare (Tetralogia Fallot, transpoziția vaselor mari, defect de sept ventricular, trunchi arterial comun) și al celui de-al doilea arc branhiar (arc aortic, hipoplazia aortei) [2];
- Malformații ale timusului (7 cazuri): aplazii sau hipoplazii [2];
- Diverse anomalii scheletice: agenezia membrelor, spina bifida, polidactilie [2].

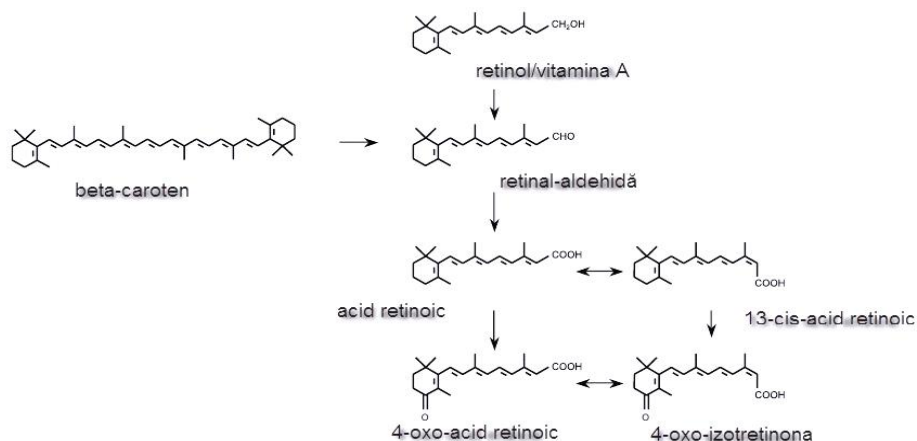


Figura 2. Calea metabolică de formare a izotretinonei și metaboliților săi pornind de la vitamina A și carotenoizii alimentari

În Franța în perioada mai 1986 și iunie 1995 sunt raportate la serviciul de farmacovigilență al laboratorului Roche 318 cazuri de sarcină asociate tratamentului cu izotretinoină (16% - sarcina survine pînă la aplicarea tratamentului, 51 % - în timpul tratamentului, 33 % mai puțin de patru săptămîni după sfîrșitul tratamentului), gravidele avînd

vârsta cuprinsă între 15 și 44 ani, cu vârsta medie de 27 ani [8]. Rata malformațiilor depistate atât ultrasonografic pe parcursul sarcinii cât și după naștere a constituit 27,5 %. Un studiu analog este efectuat în SUA, între septembrie 1982 și iulie 1989, fiind raportate laboratorului Hoffman-La Roche-Nutley 433 cazuri de expunere în timpul sarcinii la izotretionă, dintre care în 33 % tratamentul este aplicat în timpul sarcinii iar în 16 % sarcina survine în primele trei săptămâni de tratament [6]. Vârsta gravidelor a variat între 14 și 41 ani, dintre care 14-19 ani – 25 % din gravide, 20-29 ani – 60 % din gravide, 30-41 ani – 15 % din gravide [8]. Rata diverselor malformații atestate pre și postnatal a fost de 32,3 % [6].

Cele două studii efectuate au permis de a determina concentrațiile plasmatice fiziologice a retinoizilor în timpul primului trimestru de sarcină, adică concentrațiile nonteratogene [6,8]:

- Acid retinoic: 1,33ng/ml [6,8];
- Oxo-acid retinoic: 0,3 ng/ml [6,8];
- Isotretionă: 1,41 ng/ml [6,8];
- Oxo-izotretionă: 2,44 ng/ml [6,8].

Concluzii

1. Vitamina A reprezintă un factor important în medierea proceselor de histo și organogeneză în perioada vieții intrauterine iar carența cât și aportul excesiv al vitaminei A poartă risc teratogen.

2. Perioada critică de expunere în special la supradozaul de vitamin A (doza teratogenă fiind considerată de cinci ori mai mare decât doza terapeutică) este întreaga perioadă a sarcinii, în special între a doua și a cincea săptămână a sarcinii.

3. Mecanismele teratogene intervin în procesele de diferențiere celulară în special a țesuturilor mezenchimale (cu preponderență a crestei urogenitale) și a crestei neurale, fapt ce explică anomaliile sistemului renourinar, cranio-faciale, cardiac și timice..

4. Datorită faptului ca diferențierea celulară a coloniilor gliale și neuronale (săptămâna a 20-a se dezvoltare intrauterină) este inhibată de acidul retinoic la copil se poate asocia anomalii de dezvoltare neuropsihică, în special în cazul expunerii după perioada embriogenezei.

5. Diagnosticul ecografic în perioada vieții intrauterine al unor anomalii poate fi tardive (hidrocefalie, anumite malformații cardiace) sau imposibil (cecitate, surditate, anomalii ale timusului), calea cea mai sigură pentru evitarea afectului teratogenic fiind contracepția în timpul tratamentului cu vitamin A și în imediata proximitatea a tratamentelor analoge sau monitorizarea concentrațiilor serice a retinoizilor precum și ajustarea corectă a tratamentului în cazul necesității vitale a acestuia.

Bibliografie

1. Guillonneau M., Jacqz-Aigrain E. Les effets teratogenes de la vitamine A et de ses derives. Arch. Pediatr. 2012 4, 867-74.
2. Wiegand U.W., Chou R.C. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. J. Am. Acad. Dermatol. 2010, 44, S15-S20.
3. Hummler H., Korte R., Hendrickx A.G. Induction of malformations in the cynomolgus monkey with 13-cis retinoic acid. Teratology, 2002, 42, 263-72.
4. Lammer E.J., Chen D.T., Hoar R.M., Agnish N.D., Benke P.J. et al. Retinoic acid embryopathy. N. Engl. J. Med. 2005, 313, 837-41.
5. Lammer E.J., Hayes A.M., Schunior A., Holmes L.B. Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin. Teratology 2007, 35, 68A.
6. Dai W.S., Labraico J.M., Stern R.S. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. J. Am. Acad. Dermatol. 2002, 26, 599-606.
7. Adams J., Lammer E.J. Neurobehavioral teratology of isotretinoin. Reprod. Toxicol. 2003, 7, 175-7.

8. Autret E., Radal M., Jonville-Bera A.P., Goehrs J.M. Isotretinone (Roaccutane®) chez la femme en bge de procreer: insuffi-sance de suivi des recommandations de prescription. Ann. Dermatol. Venerol. 2007, 124, 518-22.
9. Saurat J.H. Retinondes. Therapeutique dermatologique (Dubertret Louis). 2001, 797-812.
10. Allen J.G., Bloxham D.P. The pharmacology and pharmacokinetics of the retinonds. Retinonds (edition Ronam Mackie;Pergamon Press). 2009, 1-28.
11. Supplementation en vitamine A chez la femme enceinte. Bibliotheque de l'OMS.

FACTORII DE RISC ÎN PATOGENEZA MALADIILOR INFLAMATORII PURULENTE DE ANEXE UTERINE

Vitalie Mamaliga

Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Facultatea de Medicină Generală
USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Inflammatory tuboovarian tumors: versions and contraversions

Pelvic inflammatory disease (PID) occupies one of the leading positions in the structure of gynecological morbidity. The incidence of PID, according to different authors ranges from 46,8% to 75%. A very important place in the structure of PID is occupied by adnexal inflammations, complicated by purulent tuboovarian tumors. One of the main risk factors in the development of adnexal purulent processes is the prolonged use (over 5 years) of an intrauterine device. During recent decades the incidence of purulent tuboovarian tumors increased 2-3 times. In the present work, conflicting literature data regarding the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of purulent tuboovarian tumors are presented. Contemporary data about the management of these patients are presented. The leading place in the tuboovarian tumors diagnosis is occupied by transvaginal ultrasonography. Leading medical schools from Russia and Europe lately propose that the treatment of adnexal purulent processes begin with laparoscopy. It is concluded that early surgery allows successful performing of conservative interventions, organ preservation and future restoration of menstrual function, sexual and reproductive health in patients with suppurative tuboovarian tumors. In patients with uncomplicated forms of purulent processes or complicated processes lasting less than 3 weeks performing laparoscopy is optimal, but in chronic complicated forms, without purulent endometritis, laparotomy is optimal, keeping the uterus, ovaries or a portion from the ovary, with further training to apply assisted reproductive techniques.

Rezumat

Au fost studiați factori de risc în patogeneza maladiilor inflamatorii ale organelor genitale feminine la ginecopatele cu maladii inflamatorii purulente de anexe uterine. În studiu au fost incluse 210 paciente cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine. Lotul de bază s-a constituit din 146 (69,5%) bolnave cu procese inflamatorii purulente complicate (piosalpinx, tumori tuboovariene), ce au necesitat volum extins de tratament chirurgical cu înlăturarea unuia sau mai multor organe implicate în sfera reproductivă.. Lotul de comparație a inclus 64 bolnave cu maladii inflamatorii purulente necomplicate (salpingite purulente). În studiul efectuat s-au constatat următorii factori de risc exogeni: dispozitive intrauterine au fost utilizate de 47,3% bolnave din lotul de bază, comparativ cu 21,9% din lotul de comparație. Prin avort medical au reglat natalitatea 50,7% bolnave cu maladii inflamatorii purulente din lotul de bază și 25,0% bolnave din lotul de referință. Manopere diagnostice (metrosalpingografie, histerografie, hidrotubație, raclajul diagnostic etc.) au suportat 56,1% paciente din lotul de bază și 37,5% din lotul de comparație. Operații ginecologice și chirurgicale în anamneză au prezentat 38,4% paciente din lotul de bază, comparativ cu 28,1% din lotul de comparație. Toți acești factori de