

24. White WB. Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension. *Hypertension*. 57(3):413-420.
25. Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) Trial. *Hypertension*. 2006;48(3):385-391.
26. Botero R. Efficacy and safety of valsartan compared with enalapril at different altitudes. *International journal of cardiology*. 2000;72(3):247-254.
27. Barrios Vivencio CE, Calderon Alberto, Böhm Michael. Blood pressure goal achievement with olmesartan medoxomil-based treatment: additional analysis of the OLMEBEST study. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:723-729.
28. Derosa Giuseppe, Mugellini Amedeo, Leonardina Ciccirelli, et al. Effects of Telmisartan Compared with Eprosartan on Blood Pressure Control, Glucose Metabolism and Lipid Profile in Hypertensive, Type 2 Diabetic Patients: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 12-Month Study. *Hypertension Research*, 2004;27(7):457-464.
29. Breezel E, Donoghue1 MD, Fletcher AE. Comparison of quality of life and cough on eprosartan and enalapril in people with moderate hypertension. *J Hum Hipertens*. 2001;15(12):857-862.

Conceptul modern asupra miopatiilor inflamatorii idiopatice

S. Vetrilă, L. Grib, M. Mazur

Department of Internal Medicine, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
29A, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +373 69167370. E-mail: vsnejana@yahoo.com

Manuscript received March 05, 2012; revised April 30, 2012

The modern concept of the idiopathic inflammatory myopathies

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of autoimmune diseases characterized by progressive skeletal muscle damage, expressed by proximal muscle fatigue associated with activation of serum enzymes, electromyographic abnormalities, signs of inflammation in muscle biopsy and systemic damage [Lundberg I., 2009]. Epidemiological studies have estimated incidence from idiopathic inflammatory myopathies 0.5-8.4 new cases per 1 million population. In 1975 Bohan and Peter J. A proposed diagnostic criteria first polymyositis and dermatomyositis, then reviewed and used to date. Immunological abnormalities are imminent in the evolution of idiopathic myopathies and scientific evidence in recent years announced that development of MII is accompanied by production of a large number of autoantibodies to cytoplasmic proteins and ribonucleic acids. Associated myositis was classified as anti-KJ, anti-U1 RNP, RNP-U2, U5-RNP, anti MJ, anti PM-Scl, etc. Already in 1991 L. Love and collaborators have defined serological subtypes of MII: antisintetazic, anti-SRP and anti-Mi-2. The clinical picture of idiopathic inflammatory myopathies is characterized by clinical polymorphism, paraclinical and evolving. Set of measurements for predicting disease progression in IIM provides manual muscle test (MMT), global assessment of disease activity by Visual Analogue Scale (VAS) by the patient and physician, disease activity score by DAS – Disease Activity Score and determining damage in myositis by Myositis Damage Index MDI – [Sultan S., 2008]. Therefore, idiopathic inflammatory myopathies are known as disease over 100 years, they now support a classification methodology, are provided with diagnostic criteria, indices of disease activity and damage organic.

Key words: idiopathic inflammatory myopathies, polymyositis, dermatomyositis, electromyography, biopsy.

Современная концепция о идиопатической воспалительной миопатии

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) представляют собой гетерогенную группу аутоиммунных заболеваний, характеризующихся прогрессивным повреждением скелетных мышц, выраженной проксимальной мышечной слабостью, активацией сывороточных ферментов, электромиографическими нарушениями, признаками воспаления в мышечной биопсии и системными повреждениями [Лундберг I., 2009]. Эпидемиологические исследования показали, что частота случаев идиопатических воспалительных миопатий варьирует от 0,5-8,4 новых случаев на 1 млн. населения в год. В 1975 году Бохан и Питер предложили первые диагностические критерии полимиозита и дерматомиозита, используемые на сегодняшний день. Иммунологические нарушения неизбежны в развитии идиопатической миопатии и результаты научных исследований, заявили, что развитие MII сопровождается производством большого количества аутоантител к цитоплазматическим белкам и рибонуклеиновым кислотам: anti-KJ, anti-U1 RNP, RNP-U2, U5-RNP, anti MJ, anti PM-Scl, etc. В 1991 L. Love и сотрудники определили серологические подтипы ИВМ: антисинтетазный, анти-SRP и анти-Mi-2. Клиническая картина идиопатических воспалительных миопатий характеризуется полиморфизмом симптомов. Набор измерений для определения прогрессирования заболевания включает мануальный мышечный тест (ММТ), глобальная оценка активности болезни по визуальной аналоговой шкале – Visual Analogue Scale (VAS) для пациента и врача, оценка активности заболевания – Disease Activity Score (DAS) – и определение индекса повреждения – Myositis Damage Index (MDI) [Султан С., 2008]. Таким образом, идиопатические воспалительные миопатии известны как болезнь более 100 лет, в настоящее время изучена классификация, диагностические критерии, показатели активности и повреждения заболевания.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные миопатии, полимиозит, дерматомиозит, электромиография, биопсия.

Introducere

Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) sunt un grup eterogen de patologii autoimune, caracterizate prin afectarea progresivă a mușchilor scheletici, exprimate prin astenie musculară proximală și asociate cu creșterea activității enzimelor serice, tulburări

electromiografice, semne de inflamație în biopsia musculară și afectări sistemice [1].

Incidența MII denotă variații largi de la 0,5 până la 8,4 cazuri la 1 milion populație și se pare a fi în creștere pe parcursul ultimilor ani, fapt datorat și aprofundării cunoștințelor despre boală, dia-

gnosticului mai sigur și conștientizării problemelor de diagnostic și tratament al miopatiilor inflamatorii idiopatice. Repartiția pe sexe în MII este de 2:1 în favoarea femeilor, raportul fiind unitar la copii și în cazurile asociate cu neoplazii. Boala se instalează la orice vârstă, datele din literatura de specialitate, estimând două apogee de vârstă pentru debutul bolii: 10-15 ani la copii și 45-60 de ani – la adulți. Pentru miozita cu incluziuni și asociată proceselor neoplazice este caracteristică vârsta peste 50 de ani [2].

Primele referințe clinice despre miopatii datează cu deceniul șapte al secolului XIX, caracterul inflamator al bolii fiind recunoscut abia în anul 1886 de savantul E. Wagner. El a atribuit termenul „polimiozită” (PM) unei boli întâlnite la doi copii și manifestată prin dureri musculare simetrice, edem și redoare musculară, limitarea mișcărilor în membrele superioare. Noțiunea „dermatomiozită” a fost lansată în 1891 de către savantul german H. Unvericht, care a remarcat și manifestări tegumentare în contextul celor musculare descrise anterior la acest grup de pacienți.

Cu toate că au fost desfășurate mai multe studii la acest capitol, **etiologia** MII rămâne incomplet precizată. Au fost selectați trei factori majori responsabili de producerea bolii: predispoziția genetică, infecția și factorii ambientali. *Susceptibilitatea genetică* este discutată începând cu primele relatări despre boală, dar ulterior cercetările moderne au confirmat agregarea familială și cea gemelară în MII. A fost determinată o asociere coerentă a antigenului histocompatibilității HLA a cromozomului 6, în particular DRB1*0301 și alelele DQA1*0501 și DQB1*02 la pacienții de rasă albă cu toate formele clinice ale MII. Totodată au fost depistate variante distinctive ale factorilor de susceptibilitate genetică, responsabili de dezvoltarea MII, sub aspectul diverselor fenotipuri clinice și serologice ale bolii [3].

Factorul infecțios a fost suspectat în declanșarea MII deja în primele descrieri ale miozitelor, rolul lui fiind dezvoltat mai minuțios pe parcursul ultimilor ani [4]. Dintre ipotezele privind factorul infecțios al bolii rămân cu suport probatoriu infecția virală, bacteriană și infestarea cu toxoplasme. Actualmente este confirmat în studii rolul etiologic al următorilor agenți infecțioși: *Coxsackie B virus, Echovirus, Epstein-Barr, HIV, HTVL-1, Adenovirus, Hepatitis B, Hepatitis C, Borrelia, Toxoplasma, Streptococcus group*, retrovirusuri, inclusiv virusul imunodeficienței umane (HIV), parvovirusul, virusul parotidic și gripa. Autorii admit cel puțin trei mecanisme de acțiune a virusului asupra țesutului muscular: lezarea lui directă, dezvoltarea reacției imune, contra antigenul viral expus pe fibrele musculare și mimicria antigenică manifestată prin eliberarea de autoanticorpi și formarea de complexe imune circulante. Mai mult decât atât, există cercetători care susțin că infecția virală este primordială în dezvoltarea formelor grave de MII, în special a dermatomiozitei amiopatie, asociată cu afectare interstițială pulmonară rapid progresivă.

O gamă largă de influențe ale mediului care se suprapun pe un teren genetic predispus sunt actuale în declanșarea miopatiilor. Iradierea prin raze ultraviolete, hipotermia, stresul psihoemoțional și vaccinurile sunt cele mai discutate potențiale cauze în declanșarea bolii. Autorii evidențiază, că fotosensibilitatea este rezultatul polimorfismului factorului de necroză (TNF) a 308 A alele, care au arătat creșteri importante la pacienții cu dermatomiozită. Opiniile asupra rolului radiației ultraviolete vizează, totuși, declanșarea dermatomiozitei. În cercetări s-a apreciat, că fotosensibilitatea este caracteristică pentru pacienții cu dermatomiozită, iar leziunile dermatologice pot fi precipitate prin iradiere cu raze ultraviolete A (UVA) și B (UVB), atât naturale, cât și artificiale. Studiul re-

trospectiv, desfășurat pe un lot de 53 de pacienți cu PM și DM a constatat, că manifestările clinice ale DM, atât musculare, cât și cele cutanate sunt mai proeminente în perioada de vară. Referitor la PM s-a consemnat, că boala se instalează mai frecvent iarna și primăvara, fiind mai puțin manifestă în perioada de vară. Se pune în discuție și rolul hipersensibilității la agenți chimici în dezvoltarea MII, printre care sunt menționate remediile medicamentoase (statine, fibrați, penicilamina, vitamine, amiodaronă, clorochina, colchicina etc.) și substanțele toxice (alcool, droguri etc.). În studii pe loturi mici s-a observat că acești factori declanșează debutul acut al bolii. Studii mai recente susțin că administrarea de durată a inhibitorilor pompei protonice poate declanșa polimiozita.

Patogenia miopatiilor inflamatorii idiopatice derivă din interacțiunea complexă a factorilor genetici cu stimulii ambientali și răspunsul imun. Conceptul patogenetic al DM/PM plasează în prim plan implicațiile imunologice. Studiile la acest capitol au confirmat heterogenitatea substratului molecular, implicată în procesul patologic al MII. Este demonstrată convingător importanța imunității celulare și umorale în dezvoltarea bolii prin prezența în serul pacienților a unui șir de autoanticorpi, inclusiv antinucleari, complexe imune circulante și fixate, a nivelului crescut de imunoglobuline serice, dezechilibrului T și B limfocitar, toate acestea manifestând un efect citotoxic asupra țesutului muscular [5]. Într-un studiu experimental a fost atestat rolul crucial al T-limfocitelor vs B-limfocitele și TNF-a în dezvoltarea polimiozitei. Mai mult ca atât, T-limfocitele au fost depistate nu numai în serul sanguin și în țesutul muscular, dar și în pulmonii pacienților cu MII. S-au depistat și alte deosebiri imunohistochimice ale infiltratelor celulare în biopsiile musculare la pacienții cu diverse forme clinico-patologice ale MII (fig. 1. 2). Astfel, pentru polimiozite este tipică infiltrația celulară endomisială cu CD8+ T limfocite, macrofagi și mai rar – cu B-limfocite. Pentru dermatomiozite este caracteristică infiltrația perimisială/perivasculară cu CD4+ T-limfocite [5].

Problema **diagnosticului și clasificării** miozitelor a fost abordată mai detaliat în anii 60 ai sec. XX. În anul 1975 Bohan A. și Peter J. au propus primele criterii de diagnostic pentru polimiozită și dermatomiozită. În 1986, după obținerea rezultatelor studierii mai profunde a modificărilor imunohistochimice în PM și DM Engel și Arahata au elaborat criterii imuno-histologice de diagnostic al bolii. În 1991 Mendell J. și colab. au identificat prezența depozitelor de β amiloid în biopsiile musculare la pacienții cu miozită cu corpi de incluziune, afirmându-le ca semn histopatologic distinctiv al acestei variante de boală. Un alt grup de autori au propus criterii de diagnostic pentru miozita cu corpi de incluziune (inclusion body myositis) (IBM), acceptate ulterior și valide până în prezent pentru stabilirea acestei forme de boală. Ulterior, s-a experimentat extinderea criteriilor de diagnostic prin asocierea la cele anterior propuse a artritelor, indicilor inflamației, neuropatiilor, tumefierii și durerii musculare cuantificată. Spre sfârșitul sec. XX au fost elaborate recomandări pentru evaluarea și diferențierea manifestărilor cutanate în cadrul DM.

Pe parcursul anilor clasificarea polimiozitei și dermatomiozitei a suportat o serie de rectificări [6]. În cele din urmă, formele clinice ale bolii s-au inclus într-un singur grup de maladii, supranumit miopatii inflamatorii idiopatice. Evidențele actuale atestă două variante de clasificare a MII: clinico-patologică și clinico-serologică, validate și recomandate pentru aplicare în reumatologie. Clasificarea clinico-patologică include:

- Polimiozita adultului (PM).
- Dermatomiozita adultului (DM).

- Miozita cu corpi de incluziune (IBM).
- Miozita asociată altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv.
- PM și DM asociată proceselor neoplazice.
- DM și PM juvenilă.

- Forme rare: miozita în focar/nodulară, forma oculară/orbitală, granulomatoasă, miozită eozinofilică, formă amiopatică.

În ultimii ani, a fost înregistrat un progres important în cunoașterea și stratificarea digresiunilor serologice relevate la indivizii cu MII [7]. Au fost delimitate subtipurile serologice ale bolii: MII cu prezența anticorpilor specifici miozitei, care includ anticorpii antisintetazici, anti-Mi-2 și anti-SRP și MII cu autoanticorpi asociați miozitei: anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-Jo, anti-U1, - U2, - U5 RNP, anti-MJ, anti-p155. Studiile mai recente au raportat depistarea celui de-al optulea autoanticorp antisintetazic – *phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo)*, asociat cu polimiozita și pneumoniile interstițiale.

Cercetările au continuat prin suprapunerea devierilor serologice din grupul anticorpilor specifici pentru miozită la manifestările clinice în loturi omogene de pacienți cu miopatii. Aceste rezultate au conturat trei grupuri serologice caracterizate prin manifestări clinice determinate. În grupul *antisintetazic* nivelul crescut de anticorpi antisintetazici s-a asociat cu fibroza pulmonară, cu manifestări cutanate (în special „mâini de mecanic”), artrite și febră. În grupul pacienților cu anticorpi *anti-SRP (signal recognition particle)* s-a reliefat astenia musculară severă, durerile musculare și injuriile sistemului cardiovascular. În cel de-al treilea grup serologic – *anti-Mi* – s-au regăsit diverse manifestări tegumentare, îndeosebi, eritemul tip „decolteu” și tip „șal”, papulele Gottron, îngroșarea cuticulară. Astfel a fost elaborată clasificarea clinico-serologică a miopatiilor inflamatorii idiopatice, redată în fig. 1.

În grupurile serologice create a fost evaluată supraviețuirea la

5 ani, pentru care s-au conturat particularități. În sindromul anti-sintetazic s-a atestat supraviețuirea la 5 ani a 75 % dintre pacienți. Cel mai nefast prognostic s-a dovedit în grupul anti-SRP, în care au supraviețuit peste 5 ani de la instalarea bolii numai 25% pacienți. Grupul anti-Mi a demonstrat cea mai durabilă supraviețuire, constituind 90% pacienți.

În pofida multitudinii de semne și sindroame clinice, atestate la pacienții cu MII, cercetătorii susțin că *astenia musculară* este principala manifestare a maladiei. Astenia musculară este caracterizată prin diminuarea sau lipsa completă a puterii musculare în centurile scapulară și pelviană. Caracteristicile principale ale asteniei musculare reprezintă localizarea preponderent proximală, simetricitatea afectării și evoluția progresivă [8]. Totuși, datele literaturii de specialitate au raportat asocierea asteniei distale doar la 10-20% pacienți cu MII. Pacienții se prezintă clinic diferit în funcție de grupurile de mușchi, implicate în procesul patologic. Astfel interesarea mușchilor cervicali, de regulă, grupurile musculare occipitale, fac dificilă ridicarea capului de pe pernă și menținerea poziției ortostatice. Interesarea mușchilor centurii scapulare determină dificultăți la ridicarea brațelor de asupra capului sau la pieptănat - semnul „cămășii”. Afectarea musculaturii pelviene fac imposibil sau foarte dificil urcatul treptelor - semnul „autocarului”. Pacienții se ridică anevoios din pat, de pe scaun și sunt incapabili să revină la inițial din poziția genuflexiune completă. Acest semn persistă timp îndelungat pe parcursul maladiei, în unele situații se soluționează incomplet. Conform relatărilor literaturii de specialitate, mușchii faciali și oculari se afectează extrem de rar.

Durerea și tumefierea musculară atestată la ½ din cazurile de MII urmează ca frecvență astenia musculară, dar rămân caracteristice pentru miopatiile inflamatorii idiopatice. Spre deosebire de astenia musculară, care este un semn clinic precoce, durerile

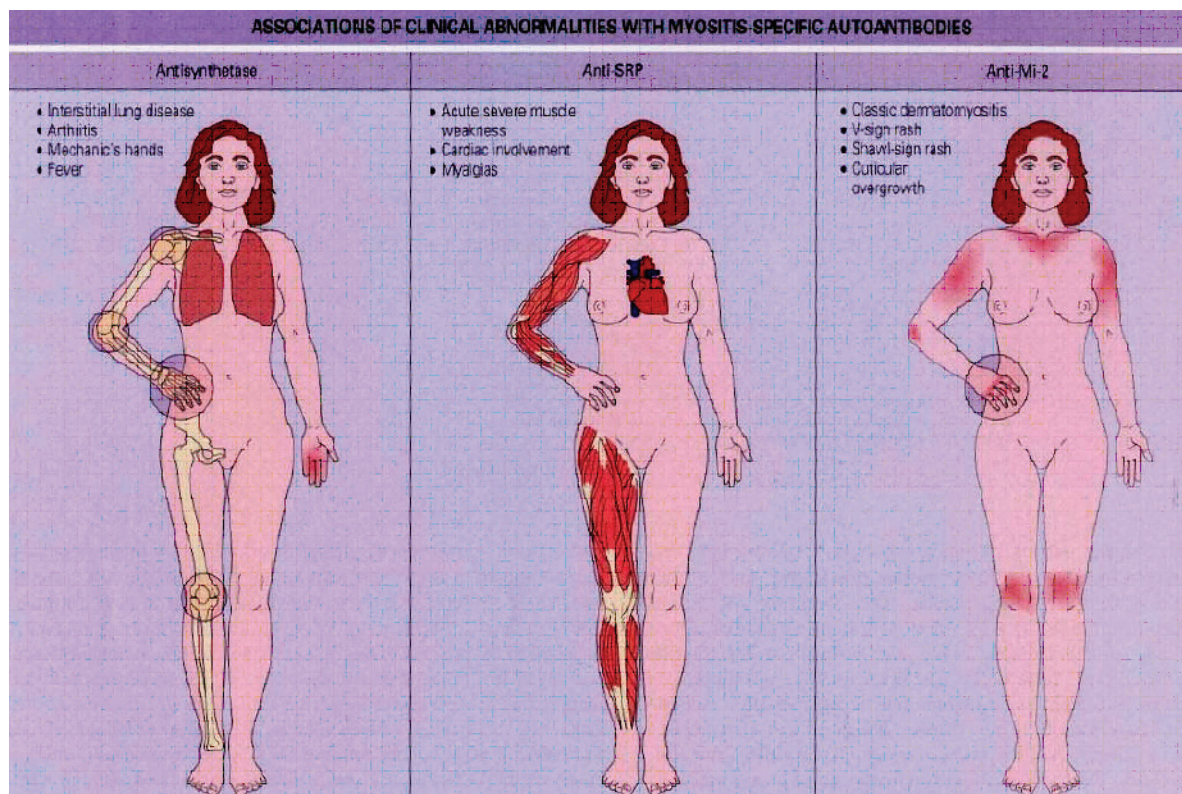


Fig. 1. Asocierea manifestărilor clinice cu autoanticorpi specifici miozitei [Rolak L, 2005].

musculare se asociază în perioada de stare a bolii. Localizarea durerilor diferă de la caz la caz, dar sigur poartă un caracter asimetric, uneori pot fi cauzate de tratamentul administrat.

Implicarea musculaturii bulbare se exprimă prin disfonie și disfagie. Disfonia poate fi persistentă sau periodică, mai accentuată după vorbire îndelungată, manifestată prin diminuarea tembrului vocii, sau mai rar prin absența ei – afonie. Disfagia, pe lângă dificultățile de deglutiție, se poate manifesta prin regurgitarea nazală a alimentelor.

Leziunile tegumentare în dermatomiozite, posedând caracteristici tipice, sunt apreciate ca semne patognomonice pentru această formă clinică a MII. Manifestările cutanate apar simultan cu exprimările musculare în circa 60% cazuri, totuși în 30% cazuri semnele cutanate anticipează simptomele musculare cu câteva săptămâni sau luni. În alte 10-20% cazuri semnele tegumentare au fost remarcate peste 6 și mai multe luni de la debutul bolii. Sunt bine delimitate regiunile pielii unde pot fi angajate aceste leziuni: pleoapele superioare, ariile malare, șanțul naso-labial, regiunea „decolteu”, zonele extensorii ale coatelor, genunchilor, articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale, ariile periunghi-ale. Printre cele mai frecvent observate semne tegumentare în MII sunt menționate papulele descumative eritematoase în regiunile extensorii ale articulațiilor interfalangiene proximale, pe coate și genunchi – semnul Gottron, edemul periorbital heliotrop (semnul „ochelari dermatomiozitiți”), eritemul regiunii posterioare a gâtului – „șal”, regiunea decolteu – „V”-sign, eritemul palmar – „mâini de mecanic” [9]. Prin dilatarea anselor capilare, patul unghial devine hiperemic, iar periunghiul se constată teleangiectazii. Calcificările reprezintă mase compacte nodulare sau liniare, localizate în țesuturile moi, inclusiv piele, care pot atinge diferite dimensiuni. Este confirmat faptul, că calcificările se dezvoltă mai frecvent în formele juvenile ale bolii și la adulții cu forme de boală refractare la tratament, deseori acestea fiind cauzate de inițierea tardivă sau de tratamentul neadecvat. Localizarea incluziunilor de calciu a fost remarcată pe tegumente, în țesutul adipos-subcutanat, mușchi și fascii, acestea compromit uneori mobilitatea articulațiilor. Există predilecție pentru locurile cu microtraumatisme repetate – cotul, genunchii, suprafața flexorie a degetelor, fesele etc. Tratamentul special cu anticoagulanți, antagoniști de calciu, bifosfonați, remedii biologice s-a arătat eficient la pacienții cu calcificări.

Manifestările articulare în miopatiile inflamatorii sunt traduse prin poliartralgi și poliartrite. Prin distribuția lor, artropatiile afectează mai frecvent articulațiile radiocarpale, genunchii, articulațiile interfalangiene proximale și metacarpofalangiene ale mâinii. Studiile preocupate de acest subiect au raportat prezența artralgiilor la 15-30% pacienți cu PM/DM. Au fost afișate date ce susțin instalarea artritelor la etapele precoce ale bolii, fiind caracterizate printr-o evoluție ușoară și tranzitorie. În alte studii se relatează despre predominarea artropatiilor la bărbați.

Remarcăm, că injuriile musculare în cadrul MII suntacompaniate de manifestări cutanate, articulare, vasculare, viscerale și simptome generale. Totuși, limitarea activității funcționale a pacientului este determinată preponderent de incapacitatea musculară. La etapa modernă diagnosticul miopatiilor inflamatorii idiopatice este bazat pe criteriile, propuse pentru PM și DM de Bohan A. și Peter J. în anul 1975, care sunt validate și acceptate în reumatologie [10]:

1. Astenie musculară simetrică a musculaturii centurilor și flexorilor anteriori ai gâtului, proximală, cu evoluție progresivă.
2. Creșterea enzimelor serice de origine musculară, cum ar fi

creatinfosfochinaza (CPK), aldolaza, lactatdehidrogenaza (LDH), transaminazele (ALT, AST).

3. Explorarea electromiografică (EMG) exprimă triada electromiografică a miopatiilor: potențiale polifazice motorii cu durată scurtă și amplitudine mică, fibrilații musculare spontane de repaus și descărcări pseudomiotonice bizare de înaltă frecvență.
4. Dovezi pentru miozită, obținute prin biopsie musculară: necroza fibrelor musculare de tip I și II, fagocitoză, degenerescență și regenerarea miofibrelor, infiltrație celulară mononucleară endomisială, perimisială, perivasculară sau interstițială.
5. Manifestări cutanate caracteristice pentru dermatomiozită: edem periorbital cu nuanță violacee cu dermatită eritematoasă etc.

Diagnosticul definitiv al polimiozitei se emite în prezența primelor 4 criterii, pentru PM probabilă se depistează 3 din primele 4 criterii, pentru PM posibilă sunt găsite numai 2 criterii. În dermatomiozită criteriul 5 este obligator, astfel diagnosticul este considerat definit la asocierea lui cu alte 3 criterii, DM probabilă se stabilește în prezența eritemului cu alte două criterii, iar un diagnostic posibil de DM – în manifestări cutanate plus unul din cele 4 criterii de diagnostic.

Referitor la primul criteriu – *astenia musculară*, majoritatea cercetătorilor susțin că în MII aceasta este simetrică, proximală și progresivă. Ea se poate acompania de dureri sau disconfort muscular. Scăderea forței musculare se instalează, cel mai frecvent, în mod lent timp de săptămâni, luni, mai rar – ani. Interesarea mușchilor este simetrică și afectează inițial segmentele proximale ale membrului, mai ales cele inferioare, făcând uneori imposibilă flexia coapsei pe abdomen și creând dificultăți la urcatul și coborâtul treptelor – semnul „autocarului”, prezent la peste 90% din bolnavi. Afectarea musculaturii centurii scapulare face dificilă ridicarea brațelor de asupra capului și pieptănatul – semnul “cămășii”, atestat la cca 85% dintre pacienți. Implicarea mușchilor paravertebrali și flexori ai cefei se manifestă prin dificultăți în ridicarea capului de pe pernă, precum și menținerea corpului în poziție ortostatică.

Nivelurile patologice de *enzime serice* cu tropism muscular sunt cel de al doilea criteriu, fiind reprezentate de creșteri ale creatinfosfochinazei (CPK), lactatdehidrogenazei (LDH), aldolazei, transaminazelor: aspartataminotransferazei (AST) și alaninaminotransferazei (ALT). Valoarea CPK poate depăși de cca 10 ori nivelul normal și are o mare valoare diagnostică, fiind un indicator sensibil al necrozei fibrei musculare și al răspunsului bolnavilor la tratamentul aplicat. Datele literaturii de specialitate au relatat, că cca 10% de pacienți cu miozite active se prezintă cu niveluri normale de creatinfosfochinază. Pe de altă parte, rezultatele cercetărilor desfășurate pentru studierea rolului diagnostic al enzimelor de origine musculară au demonstrat, că nivelul acestora, inclusiv al CPK, poate fi influențat nu numai de boala propriu-zisă, ci și de un șir de alte condiții, care pot genera creșteri anormale de fermente serice. Printre cele mai răspândite circumstanțe sunt menționate: diferențele rasiale, traumatismul, efortul fizic, maladiile severe (infarctul miocardic acut, ictusul cerebral, distrofiile musculare), administrarea de medicamente etc. Astfel, putem conchide, că nu există încă un test perfect pentru identificarea bolii.

Examenul electrofiziologic al activității musculare este necesar pentru evaluarea criteriului trei. Cercetarea indicilor electrofiziologici se efectuează cu ac-electrod. *Electromiografia* este recomandată

nu numai pentru confirmarea MII, dar și pentru determinarea formei clinico-patologice a bolii, a distribuției și severității leziunilor musculare și evaluarea gradului de activitate a procesului inflamator din contextul bolii. În literatura de specialitate este descrisă triada electromiografică a miopatiilor, formată din: 1) activitate inserțională sporită (fibrilație musculară) în repaus; 2) descărcări repetitive bizare de frecvență înaltă; 3) unități motorii polifazice de amplitudine joasă și durată scurtă. Triada clasică completă a fost raportată la circa 10% din pacienții cu MII. Sunt controversate afirmațiile care relatează că în 10-50% cazuri de MII electromiografia este absolut normală. Un număr nesemnificativ de pacienți se prezintă cu tulburări EMG doar la nivelul mușchilor parasternali. Este indispensabil rolul EMG în diferențierea proceselor patologice miopate de cele neuropatice. Adicional EMG este utilă în selectarea locului de prelevare a mușchiului pentru cercetare biopsică, acest examen poate fi repetat în dinamică și pentru aprecierea eficacității tratamentului.

Deja primele dovezi relatate referitor la *biopsia musculară* – criteriul 4 de diagnostic – au relevat în consecvență un set de anomalități caracteristice pentru miopatiile inflamatorii idiopatice: necroza fibrelor musculare de tip I și II, fagocitoza și degenerarea miofibrelor, regenerarea miofibrelor, infiltrație endomisială cu celule mononucleare, infiltrație perimisială și/sau perivasculară cu celule mononucleare, atrofie perifasciculară, vacuolizarea fibrelor musculare. Biopsia musculară a demonstrat modificări diferite în funcție de tipul de miopatie inflamatoare. Astfel în PM predomină celulele mononucleare, CD8 T-limfocitele, iar infiltratele au o localizare endomisială și sunt depistate necroze ale miocitelor. Pe când, pentru DM este descrisă infiltrația cu B-limfocite, CD4 T-limfocite, descreșterea capilarelor, atrofia perivasculară, infiltratele perimisiale. Caracteristica histologică a miozitei cu corpi de incluziune constă din evidențierea la microscopul optic a vacuolizării și incluziunilor citoplasmice eozinofilice. Recent, autorii au relatat despre corelarea modificărilor depistate prin biopsie cu evoluția și consecințele bolii. Așadar, rolul biopsiei musculare în diagnosticul MII este indiscutabil, totuși procedura tradițională de prelevare a materialului biopsic este traumatică, fiind dificil de repetat în monitorizarea evoluției bolii. În cadrul cercetărilor contemporane se implementează la scară tot mai largă metoda semideschisă de prelevare a biopsiei cu ajutorul concotomului.

Criteriul 5, abordat numai în cadrul dermatomiozitei, exprimă afectarea tegumentelor prin dezvoltarea eritemului cutanat cu diverse localizări și distribuții, de preferință pe față, scalp și ceafă, pe regiunea „decolteu”, pe porțiunile proximale ale membrilor superioare. Pentru diagnosticul bolii este important semnul Gottron, caracterizat prin erupții eritemato-maculo-papuloase, formate din pete proeminente de culoare roșie - violacee, scuamoase, localizate pe fața dorsală a articulațiilor.

Cercetările privind criteriile de clasificare și diagnostic al MII au fost continuate de savanții din mai multe domenii, ei fiind motivați de precipitarea unor imperfecțiuni și limitări în depistarea și managementul pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice. Astfel, în anul 2000 a fost fondat un grup multidisciplinar – Grupul Internațional de Evaluare în Miozite și Studii Clinice - IMACS (*International Myositis Assessment and Clinical Studies Group*). Echipa IMACS este multinațională și încadrează diferiți specialiști reumatologi, neurologi, dermatologi, epidemiologi etc. Obiectivele trasate de IMACS vizează crearea și aprobarea unor standarde pentru desfășurarea studiilor în miozite/miopatii, elaborarea condițiilor de participare în studii federale ale diverselor clinici și

savanți, precum și facilitarea studiilor colaborative [11]. În urma cercetărilor efectuate a fost prezentată definiția, apoi și criteriile de diagnostic pentru MII. Mai târziu, în 2006, Cordeiro C. și colab. au abordat managementul terapeutic, au definit răspunsul la tratament și criteriile de remisiune ale miopatiilor idiopatice inflamatorii. Alte cercetări au vizat elaborarea și, ulterior, validarea indicilor activității și lezării organice a bolii.

Tratamentul miopatiilor inflamatorii idiopatice, în special, al polimiozitei și dermatomiozitei este în proces de validare, fapt explicat prin doar câteva trialuri randomizate, dublu orb placebo controlate, realizate în acest context [12]. La ora actuală glucocorticosteroizii (GCS) reprezintă standardul terapeutic în miozitele inflamatorii. Deși, eficiența lor nu a fost pe deplin stabilită în toate formele clinice ale MII, efectul clinic este recunoscut în majoritatea cazurilor, în special la pacienții primar diagnosticați. Au fost studiate și elaborate câteva scheme de tratament, totuși, în ultimele trei decade sunt recomandate doze mari de GCS (1mg/kg/zi), fiind utilizate cu succes [13]. Rezultatele studiului Nzevsseu, care a studiat efectele adverse la pacienții, care au administrat doze mici (< 0,5mg/ kg/ zi), în comparație cu un grup care au administrat doze mari (> 0,5 mg/kg/zi) de GCS, au demonstrat un nivel similar de reacții adverse, deși există dubii referitor la evaluarea diferențelor statistice pe acest grup modest de pacienți. Cele expuse confirmă faptul, că regimul terapeutic trebuie individualizat, în practică se utilizează prednisolon (PDN) în doză start de 0,75 mg /kg/zi, în una sau două prize (aproximativ 40-60 mg/kg/zi), pentru o perioadă de una sau două luni, până la obținerea rezultatelor clinice. În jumătate de cazuri doza poate fi mai mică (20-40 mg/zi). Reducerea progresivă a dozei cu 5-10 mg în lună, timp de o perioadă de aproximativ 3 luni, necesită a fi urmată printr-o reducere lentă atunci când doza atinge 15 mg/zi și adaptată până la atingerea dozei zilnice de 5-10 mg/zi. Este importantă profilaxia osteoporozei în timpul tratamentului prin administrare de calciu și bisfosfonați. În activitatea înaltă a bolii și manifestări clinice severe este recomandată puls-terapia intravenoasă cu metilprednisolonă 1000 mg – 3 zile consecutiv cu scop de accelerare a efectului terapeutic.

Corticosteroizii reprezintă remediile de primă linie, care și-au demonstrat eficiența în câteva studii randomizate. Persistă un procent semnificativ al cazurilor ce nu răspund la glucocorticosteroizi (25%) și recidive clinice. Astfel, apare necesitatea și imunoglobulina intravenoasă. Ghidul internațional și protocolul tratamentului optimal acceptat nu sunt definite, astfel, abordarea medicală a acestor pacienți trebuie să fie individuală, bazată pe severitatea tabloului clinic, durata bolii, prezența manifestărilor clinice sistemice, tratamentul anterior administrat, cât și contra-indicațiile la agenți particulari.

Abordările terapeutice moderne sunt direcționate spre modularea citokinică și utilizarea anticorpilor monoclonali împotriva B și T celulelor. Tratamentul bolilor inflamatorii musculare suportă modificări și devine extrem de dificil în cazurile refractare. Este important ca diagnosticul să fie stabilit corect în baza evaluării manifestărilor clinice, testelor serologice, electromiografiei, biopsiei sau modificărilor imagistice. Se dictează aprecierea totalității parametrilor indicilor bolii, care disting activitatea bolii (sugerează persistența inflamației), nivelul lezării (semnifică persistența lezării) și percepția subiectivă de către pacient a bolii [14].

Testele de laborator, în special, enzimele musculare sunt utile pentru monitorizarea inflamației, pe când probele renale, hepatice

și hematologice sunt deasemenea necesare pentru a evidenția unele efecte toxice (adverse) ale tratamentului. Enzimele musculare creatinkinaza (CK), aldolaza, aspartataminotransferaza (AST), alaninaminotransferaza (ALT), lactatdehidrogenaza (LDH) sunt folosite pentru monitorizarea activității bolii, însă pot fi imprezvizibile sau numai ușor crescute în pofida dizabilității clinice. Totuși, nivelul CK serice rămâne cel mai răspândit (pe larg utilizat indicator biochimic al activității bolii) și necesită a fi monitorizat cel puțin o dată în lună după inițierea tratamentului. Scăderea semnificativă a nivelului CK precede permanent ameliorarea clinică obiectivă, care se sesizează de pacient peste câteva săptămâni, iar creșterea minimală sau moderată a nivelului CK poate persista, în unele cazuri, în pofida restabilirii funcționale a pacientului. Creșterea enzimelor musculare poate fi primul indicator al acutizării bolii, înaintea agravării slăbiciunii musculare [15]. Nivelul normal al CK la pacienții cu boală activă poate reflecta o afectare severă prezentă și denotă prezența fibrelor musculare funcționale rămase sau atrofie musculară. Examenul muscular prin rezonanță magnetică nucleară poate fi util în diagnosticul și evaluarea activității la pacienții cu miozite prin aprecierea gradului edemului muscular. Edemul muscular, depistat prin RMN, corelează direct cu modificările inflamatorii în țesutul muscular [16]. Slăbiciunea musculară este criteriul de persistență a inflamației și lezării sau atrofiei musculare cu înlocuire adiposă.

Factorii pronosticului rezervat comuni pentru mai multe studii includ: vârsta înaintată, rasa negroidă, afectarea bulbară, abandonarea tratamentului, afectarea cardiovasculară și pulmonară [17]. Obiectivul de bază în tratament este de a ameliora puterea musculară și a obține remisiune, sau cel puțin, stabilizare clinică. Pentru evaluarea puterii musculare este necesar de utilizat criteriile clinice și de laborator. Eforturi internaționale majore sunt înaintate pentru a aduce metode sigure de apreciere a funcției și dizabilității musculare. Utilizarea testului muscular manual pentru aprecierea puterii musculare, așa numitele teste funcționale și aplicarea indicilor rezistenței la îndeplinirea anumitor activități uzuale reprezintă instrumente de evaluare utile în supravegherea pacienților cu MII.

În **concluzie** remarcăm, că miopatiile inflamatorii idiopatice sunt cunoscute ca boală de peste 100 de ani, având acum ca suport metodologic o clasificare, sunt asigurate cu criterii de diagnostic, indici de activitate și lezare organică a bolii, sunt maladii potențial tratabile, în majoritatea cazurilor cu răspuns terapeutic la glucocorticosteroizi, remedii imunosupresive sau imunoglobulină

intravenoasă, însă în cazurile refractare trebuie exclusă asocierea procesului malign.

Bibliografie

1. Lundberg I. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology*. 2006;45:18-21.
2. Wortmann R. Inflammatory and metabolic diseases of muscle. Primer on the Rheumatic Diseases, 13- th ed. Atlanta, 2008;369-376.
3. Lettre G, Rioux J. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Hum Mol Genet*. 2008;17:116-21.
4. Fardet L. Incidence, Risk Factors, and Severity of Herpesvirus Infections in a Cohort of 121 Patients With Primary Dermatomyositis and Dermatomyositis Associated With a Malignant Neoplasm. *Arch Dermatol*. 2009;145:889-893.
5. Fasth A. T Cell Infiltrates in the Muscles of Patients with Dermatomyositis and Polymyositis Are Dominated by CD28null T Cells. *J Immunol*. 2009;183:4792-4799.
6. Mastaglia F, Phillips B. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:723-741.
7. Kalluri M. Clinical Profile of Anti-PL-12 Autoantibody: Cohort Study and Review of the Literature. *Chest*. 2009;135:1550-1556.
8. Harris-Love M. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2009;48(2):134-139.
9. Greenberg S. Inflammatory myopathies: evaluation and management. *Seminars in Neurology*. 2008;28:241-249.
10. Scola R, Werneck L, Prevedello D. Diagnosis of dermatomyositis and polymyositis: a study of 102 cases. *Arch Neuropsychiat*. 2000;58:789-799.
11. Miller F. International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group, Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology*. 2001;40(11):1262-1273.
12. Oddis C. Outcomes and disease activity measures for assessing treatments in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7:87-93.
13. Oddis C, Rider L, Reed A. International Consensus Guidelines for Trials of Therapies in the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;2607-2615.
14. Rider L, Reed A. International Consensus Guidelines for Trials of Therapies in the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;2607-2615.
15. Rider L. Applicability of the paediatric rheumatology international trials organisation disease activity core set for juvenile dermatomyositis. *Arthritis care and research*. 2008;59(8):1197-1198.
16. Papitone N. Role of imaging in myopathies: preliminary results. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(9):697.
17. Tisseverasinghe A, Bernatsky S, Pineauarterial A. Events in Persons with Dermatomyositis and Polymyositis. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1943-1946.