

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

*C.Z.U.: 616.7-002.2(043.2)*

**LOGHIN-OPREA Natalia**

**EXPRESIA CONSECINȚELOR  
MIOPATIILOR INFLAMATORII IDIOPATICE**

**321.04 - Reumatologie**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2019**

Teza a fost elaborată în Departamentul Medicină internă, Disciplina medicină internă-semiologie, Disciplina Cardiologie, la baza clinică a IMSP Institutul de Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

**Conducător**

Mazur-Nicorici Lucia,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

**Membrii comisiei de îndrumare:**

Mazur Minodora,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Vetрилă Snejana  
dr. șt. med. conf. univ.

Lisnic Vitalie,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Susținerea va avea loc la 05.07.2019, ora 14:00, în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 29.05.2019(*proces-verbal nr.3*).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

***Președinte:***

Groppa Liliana,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

***Membrii:***

Revenco Ninel,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Mazur-Nicorici Lucia,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Cobeț Valeriu,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Moșneaga Marigula,  
dr. șt. med., conf. univ.

Ghindă Serghei,  
dr. șt. med., prof. cerc.

Vetрилă Snejana,  
dr. șt. med., conf. univ.

Autor  
Loghin-Oprea Natalia

## CUPRINS

<b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCERE.....</b>	<b>7</b>
<b>1. MIOPATIILE INFLAMATORII IDIOPATICE ȘI CONSECINȚELE BOLII.....</b>	<b>12</b>
1.1 Sinteza datelor și evoluția cercetărilor asupra miopatiilor inflamatorii idiopatice.....	12
1.2 Considerații fiziopatologice și patogenetice ale miopatiilor inflamatorii idiopatice.....	15
1.3 Patternul imunologic în contextul miopatiilor inflamatorii idiopatice.....	18
1.4 Conduita diagnostică și terapeutică a pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice.....	21
1.5 Abordarea consecințelor miopatiilor inflamatorii idiopatice.....	27
<b>2 MATERIALE ȘI METODE.....</b>	<b>43</b>
2.1 Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu.....	43
2.2 Metode generale și speciale de examinare ale pacienților investigați.....	45
2.3 Metodele de evaluare statistică utilizate.....	52
<b>3. ABORDAREA CLINICO-PARACLINICĂ A CONSECINȚELOR MIOPATIILOR INFLAMATORII IDIOPATICE.....</b>	<b>54</b>
3.1 Caracteristica parametrilor clinico-demografici a pacienților cu miopatii.....	54
3.2 Evaluarea pacienților prin setul de criterii ACR/ EULAR de clasificare a miopatiilor inflamatorii idiopatice.....	57
3.3 Aprecierea activității bolii la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.....	59
3.4 Evaluarea consecințelor bolii prin indicele de lezare în miozite.....	61
<b>4. INTERRELAȚIA CLINICO-EVOLUTIVĂ ȘI CONSECINȚELE MIOPATIILOR INFLAMATORII IDIOPATICE.....</b>	<b>78</b>
4.1 Modificări ireversibile în cadrul miopatiilor inflamatorii idiopatice.....	78
4.2 Calitatea vieții la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.....	86
4.3 Determinarea comorbidităților la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.....	89
4.4 Influența medico-socială a bolii asupra pacienților cu miopatii.....	91
<b>5. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE .....</b>	<b>96</b>
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....</b>	<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXE.....</b>	<b>123</b>
Anexa 1. Chestionarul de colectare a datelor.....	123
Anexa 2. Scala de evaluare PGA.....	126
Anexa 3. Scala de evaluare MDGA.....	127
Anexa 4. Testul manual muscular 8.....	128
Anexa 5. Indicele de lezare în miozite.....	131

Anexa 6. Indicele de comorbiditate Charlson.....	132
Anexa 7. Chestionarul de apreciere a calității vieții SF-8.....	133
Anexa 8. Scala Rankin pentru aprecierea gradului de dizabilitate.....	141
Anexa 9. Forma lungă a chestionarului de apreciere a satisfacției pacientului PSQ-III.....	142
Anexa 10. Chestionarul de evaluarea a productivității muncii WPAI-GH.....	143
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....</b>	<b>144</b>
<b>CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>145</b>

## LISTA ABREVIERILOR

<b>ACR</b>	– Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology)
<b>ALAT</b>	– alaninaminotransferază
<b>ASAT</b>	– aspartataminotransferază
<b>BPI</b>	– boală pulmonară interstițială
<b>CK</b>	– creatinkinază
<b>CV</b>	– calitatea vieții
<b>DLCO</b>	– capacitatea pulmonară de difuziune a monoxidului de carbon
<b>DM</b>	– dermatomiozită
<b>DZ</b>	– diabet zaharat
<b>EULAR</b>	– Liga Europeană Împotriva Reumatismului (European League Against Rheumatism)
<b>GCS</b>	– glucocorticosteroizi
<b>Hb</b>	– hemoglobină
<b>HDL</b>	– lipoproteină cu densitate înaltă
<b>HTA</b>	– hipertensiune arterială
<b>HTP</b>	– hipertensiune pulmonară
<b>ICC</b>	–Indicele de Comorbiditate Charlson
<b>IMACS</b>	– Grupul Internațional de Evaluare în Miozite și Studii Clinice (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group)
<b>IMB</b>	– miozită cu corpi de incluziune
<b>IMC</b>	– indexul masei corporale
<b>IO</b>	– infecții oportuniste
<b>LDH</b>	– lactatdehidrogenază
<b>LDL</b>	– lipoproteină cu densitate joasă
<b>MAA</b>	– anticorpii asociați miozitelor
<b>MDGA</b>	– evaluarea globală a pacientului de către doctor (Medical Global Assessment)
<b>MII</b>	– miopatii inflamatorii idiopatice

<b>MMT-8</b>	– testul manual muscular în 8 grupe de mușchi
<b>MSA</b>	– anticorpi specifici miozitelor
<b>OMS</b>	– Organizația Mondială a Sănătății
<b>PCR</b>	– proteina C reactivă
<b>PGA</b>	– evaluarea globală a pacientului (Patient Global Assessment)
<b>PM</b>	– polimiozită
<b>PSQ</b>	– chestionarul de apreciere a satisfacției pacientului (Patient Satisfaction Questionnaire)
<b>RMN</b>	– rezonanță magnetică nucleară
<b>TAG</b>	– trigliceride
<b>TC</b>	– colesterol total
<b>USG</b>	– ultrasonografie
<b>VAS</b>	– scala vizual analogică
<b>VSH</b>	– viteza de sedimentare a hematiilor
<b>WPAI:GH</b>	– Chestionar de evaluare a productivității pacienților (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health)

## INTRODUCERE

### **Actualitatea temei.**

Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) reprezintă un grup heterogen de maladii autoimune rare, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, lent-progresivă, asociate cu dureri articulare și fatigabilitate. Diagnosticul de MII se confirmă prin prezența autoanticorpilor specifici, infiltrate celulare inflamatorii la biopsia musculară și prin leziuni cutanate în caz de dermatomiozită [121].

Miopatiile inflamatorii idiopatice pot apărea la orice vârstă, cu toate acestea, există o distribuție bimodală cu vârfuri între 10 și 15 ani la copii și 45 – 60 de ani la adulți [7,8,19]. Rezultatele afișate de Smoyer-Tomic et al, 2012, au raportat prevalența MII în SUA în anul 2004 ca fiind 229,6 cazuri la 100000 populație, iar incidența polimiozitei (PM) 3,53, dermatomiozitei (DM)- 1,71 cazuri la 100.000 populație pe an[193]. Datele emise de Dobloug C et al, 2015 relatează o prevalență a PM / DM de 8,7 / 100 000 incidente anuale estimate, care a variat 6-10 / 1000000, cu o incidență de vârf la 50-59 (DM) și 60-69 ani (PM). Anticorpilor specifici miozitei (Jo-1, PL-7, PL-12, SRP și Mi-2) au fost prezenți în 53%, în timp ce la 87% s-au evidențiat modificări patologice la RMN muscular. În tabloul clinic s-au inclus așa simptome frecvente ca mialgii (75%), artrită (41%), dispnee (62%) și disfagie (58%). Notăm că anti-Jo-1 pozitiv a fost prezent în 39% în DM și 22% în PM pacienți și a fost asociat cu dispnee, artrită și mâinile mecanicului [59]. Prezența autoanticorpilor se asociază cu o formă severă de boală, cu prognostic rezervat și recăderi inflamatorii sistemice frecvente asociate cu febră, creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor și nivelului proteinei C reactive. Evidențele actuale atestă valoarea anticorpilor anti-Jo-1 în diagnosticul MII, pe când durerile articulare și musculare, fiind caracteristici comune ale multor alte boli reumatologice, nu s-au regăsit în ultimul set de criterii, elaborat de grupul de lucru condus de către Lundberg I. în 2014 și validat de către ACR / EULAR în 2017 [10,122].

De remarcat, că grupul multidisciplinar de lucru - Grupul Internațional de Evaluare în Miozite și Studii Clinice (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group- IMACS) a raportat definiția, factorii etiologici, datele clinice, evoluția, tratamentul și rezultatele bolii, ulterior creând ghiduri pentru studii clinice în miozite. Setul de instrumente elaborat și validat în cadrul IMACS-ului este utilizat pe larg în evaluarea pacienților cu miopatii pentru aprecierea atât a evoluției bolii, rezultatelor tratamentului, cât și a consecințelor maladiei [19,34]. Ideea IMACS-ului a fost preluată și dezvoltată, prin inițierea în anul 2010 a Registrului European a Miozitelor - Euromyositis Registry, proiect susținut de Fundația Europeană de Știință. Date din 47 de clinici din Europa, America de Nord, America de Sud și Asia au fost furnizate pentru completarea

Registrului. Primele rezultate ale acestui proiect au fost relatate și discutate la Prima Conferință Internațională pe Miozite, la Stockholm, 2015. Una din cele mai importante realizări a fost prezentarea noului set de criterii de clasificare fiind extinsă clasificarea miozitelor, prin includerea formelor noi, precum dermatomiozita amiopatică, dermatomiozita hipomiopatică, polimiozită juvenilă, miozita necrotizantă imun-mediata [19,176].

În literatura de specialitate consecințele miozitelor inflamatorii idiopatice ce semnifică modificări persistente anatomice, fiziologice sau funcționale, relaționate cu nivelul activității bolii la cel puțin 6 luni de la debutul acesteia, sunt post-inflamatorii, cumulative și ireversibile. Referitor la factorii de prognostic s-a constatat că ei variază datorită imperfecțiunilor metodologice [7,8,19,34]. Primele rezultate relatate la acest subiect de Sultan, 2002, concluzionează că sănătatea pacienților cu miozite este afectată pe de o parte în comparație cu populația generală și necesită instrumente specifice de evaluare a bolii și consecințelor ei pe de altă parte [199].

Povara MII este determinată de prognosticul nefavorabil, mortalitate înaltă la 10 ani de la debutul bolii, preponderent în grupul de vârstă apt de muncă, ceea ce condiționează costuri înalte atât din perspectiva pacienților, cât și a sistemelor de sănătate. Bradford Rice, 2016, au determinat că pacienții cu DM / PM a avut un număr statistic semnificativ mai mare de utilizare a resurselor de asistență medicală comparativ cu pacienții din grupul de control. Mai mult decât atât, rezultatele studiului menționat mai sus au constatat că, în comparație cu lotul de control, pacienții cu DM/PM au avut mai multe zile de absenteism din cauza bolii, ceea ce impune și o povară economică mărită [35].

Odată cu elaborarea Indicelui de Lezare în Miozite (MDI) de către IMACS, ce include injuriile pe sisteme și organe, complicațiile infecțioase, tumorile maligne, lezarea globală și decesul, s-au realizat mai multe cercetări [34]. Potrivit unui studiu efectuat de Shu, 2011, 49,3% din lotul cercetat a prezentat lezare pulmonară, din ei 48,1% – fibroză pulmonară, la 29,4% s-a identificat afectare scheletală și în 26,3% implicare endocrină, iar lezarea vasculară periferică s-a determinat în 1,3% cazuri [192]. În cadrul OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology), la momentul actual sunt stabilite rezultatele și consecințele osteoartrozei, artritei reumatoidă și lupusului eritematos sistemic. Referitor la definirea parametrilor obligatorii de evaluare a pacienților cu MII, conform OMERACT 12 s-au sesizat lacunele în domeniu de evaluare și impactului MII prin selectarea instrumentelor necesare pentru a valida setul relevant în domeniile de influență a MII [19].

Evidențierea trăsăturilor cu caracter predictiv al consecințelor MII este imperioasă pentru o conduită optimă a acestora. Reieșind din cele expuse,



**Scopul** cercetării a fost studierea consecințelor miopatiilor inflamatorii idiopatice pentru optimizarea măsurilor de prevenție a injuriilor bolii și conduitei lor

Pentru realizarea acestui deziderat ne-am propus un set de **obiective** investigaționale:

1. Evaluarea pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice după criteriile de clasificare ACR/EULAR, 2017.

2. Estimarea consecințelor bolii în miopatiile inflamatorii idiopatice prin indicele lezării în miozite.

3. Determinarea calității vieții pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice prin chestionarul SF-8.

4. Aprecierea productivității muncii și a satisfacției de serviciile medicale la pacienții angajați cu miopatii inflamatorii idiopatice.

5. Determinarea comorbidităților la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.

**Problema științifică importantă soluționată în teză:** a fost elaborat un model de abordare individualizat al pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice ceea ce va contribui la optimizarea conduitei acestor pacienți, prin aprecierea rezultatelor precoce și tardive ale bolii.

**Noutatea și originalitatea științifică:** Din perspectiva studiului transversal realizat de noi prin aprecierea consecințelor precoce și tardive asupra pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice a fost evaluat un eșantion prin metode clinice, paraclinice, imunologice și imagistice pentru implementarea variabilelor în modelul de abordare a acestor pacienți. În premieră, au fost aplicate criteriile noi de clasificare ACR/EULAR (2017) pe lotul de pacienți examinați. A fost conturat impactul bolii asupra pacientului prin calitatea vieții și satisfacției pacienților, precizată valoarea instrumentelor clinice pentru estimarea semnificației lor clinice - concomitent cu aprecierea activității și lezării organice - consecințele precoce și tardive.

**Semnificația teoretică:** studiul a stabilit spectrul consecințelor miopatiilor inflamatorii idiopatice și determinarea impactului acestora prin instrumente de evaluare sensibile, valorificând abordarea holistică a pacienților.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** Efectuarea tehnicii de urmărire prin metode imagistice este recomandată pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice precoce cu scop de diagnostic și monitorizare în cazul celor tardive. Rezultatele cercetării aduc contribuție în studiul consecințelor miopatiilor inflamatorii idiopatice și la elaborarea PCN-319 aprobat prin ordinul MSMPS al RM nr 382 din 07.03.2018)

**Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

- identificarea consecințelor clinice și aprecierea metodologiei de evaluare a pacientului cu MII;
- valorificarea informativității aplicării indicelui de lezare în miozite și a managementului ulterior;
- evaluarea impactului consecințelor bolii asupra calității vieții;

- elaborarea unui algoritm de evaluare și management al pacienților cu MII.

**Implementarea rezultatelor:** rezultatele studiului au fost incluse în prevederile Protocolului Clinic Național „Miopatiile inflamatorii idiopatice”, precum și în activitatea didactică a Departamentului Medicină Internă.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele cercetării au fost raportate la 14 forumuri naționale și internaționale: congrese internaționale: The 6<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, 2016; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Madrid, 2016; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Amsterdam, 2018; al XXIII-lea Congres Național de Reumatologie, București, 2016; The 35<sup>th</sup> Balkan Medical Week, București, 2016; The 36<sup>th</sup> Balkan Medical Week, Sofia, 2017; Annual European Congress of Rheumatology – EULAR, Londra, 2017; The International Medical Student’s Congress of Bucharest 6<sup>th</sup> -10<sup>th</sup> of December, 2017; The 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Chișinău, 2018; The 37<sup>th</sup> Balkan Medical Week, Atena, 2018; al XXV-lea Congres Național de Reumatologie, București, 2018; 3rd Global Conference on Myositis, Berlin, 2019, forumuri naționale: Congresului Științific Internațional „Sport. Olimpism. Sănătate”, Chișinău, 2017, Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a Colaboratorilor și Studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2017, 2018;

**Publicații la tema tezei.** Materialele studiului au fost reflectate în 32 de publicații științifice, inclusiv 8 articole în reviste recenzate, o publicație de autor; prezentări și comunicări rezumative la 5 conferințe științifice naționale și 14 internaționale.

**Cuvinte-cheie:** miopatii inflamatorii idiopatice, anticorpi, consecințe, lezare, instrumente clinice, calitatea vieții, dizabilitate.

Studiul a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (Nr. 66 din 23.05.2016) a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Disciplinei de medicină internă-semiologie, Departamentul Medicină Internă a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr 4 din 21.12.2018) și Seminarul Științific de Profil de Reumatologie 321.04 (proces verbal nr 1 din 14.05.2019).

**Sumarul compartimentelor tezei.** Lucrarea este expusă pe 106 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări practice. Indicele bibliografic citează 236 de surse literare. Teza este ilustrată cu 20 de tabele, 31 de figuri și 10 anexe.

În **Capitolul 1**s-a efectuat o sinteză a datelor expuse în literatura de specialitate referitoare la consecințele miopatiilor inflamatorii idiopatice, prin expresia clinică, criteriile de clasificare ale bolii, precum și instrumentele de evaluare a lezării la pacienții cu MII.

În **Capitolul 2** au fost descrise designul studiului, metodele de cercetare și investigare a pacienților, criteriile de includere și excludere din cercetare, caracteristica generală a pacienților incluși în studiu și metodele de analiză statistică aplicate. Materialul acumulat a fost analizat statistic, utilizând programele Microsoft Excel și MedCalc.

În **Capitolul 3** au fost analizate și descrise, în figuri și tabele, rezultatele acumulate în cadrul cercetării transversale efectuate asupra unui lot de 67 pacienți cu MII, prin prisma caracteristicii generale a lotului de studiu, activității bolii și aplicarea criteriilor de clasificare ACR/EULAR, 2017.

În **Capitolul 4** au fost analizate și descrise, în figuri și tabele, rezultatele acumulate în cadrul cercetării prin prisma leziunilor ireversibile determinate la aplicarea MDI, calității vieții și satisfacției de serviciile medicale, comorbidităților la pacienții cu miopatii.

**Capitolul 5** este un compartiment de analiză și deliberări argumentate asupra rezultatelor investigațiilor proprii prin aprecierea consecințele pacienților cu MII, atât în cadrul lotului general cât și în dependență de durata bolii și interpretate datele evaluării prin instrumente clinice.

## 1. MIOPATIILE INFLAMATORII IDIOPATICE ȘI CONSECINȚELE BOLII

### 1.1 Sinteza datelor și evoluția cercetărilor asupra miopatiilor inflamatorii idiopatice

Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) reprezintă un grup eterogen de maladii autoimune rare, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, lent-progresivă și fatigabilitate. Diagnosticul de MII se confirmă prin infiltrate celulare inflamatorii la biopsia musculară, prezența autoanticorpilor specifici și asociați miozitei și prin leziuni cutanate în caz de dermatomiozită [121].

Miopatiile inflamatorii idiopatice pot apărea la orice vârstă, cu toate acestea, există o distribuție bimodală cu predilecție către segmentele de vârstă cuprinse între 10 și 15 ani la copii și 45-60 de ani la adulți. De menționat că, în cazul pacienților sub 18 ani, spre deosebire de adulți, există anumite diferențe în manifestările clinice, evoluția bolii și consecințele acesteia. Astfel pentru dermatomiozita juvenilă este caracteristică o evoluție mai dramatică a bolii, rata mai mare a calcinozelor, tulburări de creștere și forță musculară redusă [104]. Datele epidemiologice pentru populația adultă, recent publicate în cadrul Registrului internațional Euromyositis (2018) prezintă prevalența MII cu o variație de la 0,55 până la 17,50 la 100000 de persoane, autorii concluzionând că raritatea și eterogenitatea bolii au făcut dificilă studierea acestui grup de boli prin studii clinice pe scară largă și care ar putea să ofere informații bazate pe dovezi [117]. Recent au fost publicate datele unui studiu epidemiologic efectuat în Suedia (2017), care au arătat o incidență a MII de 11 cazuri la 1000000 populație/an, cu predilecție la femei – 13, iar pentru bărbați autorii au determinat incidența de 9,7 la 1000000 populație/an. Svensson și coautorii menționează că incidența a crescut cu vârsta, cel mai frecvent a fost depistată în intervalul 55-79 ani. Referitor la prevalență, cercetătorii au relatat cifra de 14 pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice la 100000 populație [201]. Datele emise de Dobloug C et al. (2015) relatează o prevalență a PM / DM de 8,7 cazuri la 100 000 populație, care a variat 6-10 / 1 000 000, cu o incidență de vârf la 50-59 (DM) și 60-69 ani (PM) [59]. Potrivit unui studiu realizat în regiunea de sud a Australiei (2013), incidența MII constituie 8,0 / 100000 incidente pe an, în funcție de forma clinică a bolii acesta a fost pentru DM – 1,0, PM – 4,1, IBM – 2,9 la 100000 populație/an, respectiv. Incidența maximă pe perioada studiului derulat timp de 30 de ani a ajuns la 17,2 în 2006 [203]. În 2012 au fost publicate rezultatele a două studii efectuate în Statele Unite, informația medicală a fost extrasă din baze medicale. Furst et al. au raportat incidența miopatiilor inflamatorii de la 5,8 la 7,9 la 100 000 de persoane/an, cu o maximă de după 65 ani, și o prevalență de 14,0 la 17,4 la 100 000 populație [70]. Smoyer-Tomic și colab. au determinat că de la 4,27 la 5,23 cazuri noi de miopatii inflamatorii idiopatice au apărut la 100.000 populație pe an, totodată, prevalența calculată a variat de la 20,62 la 32,74 pacienți la 100.000 de populație [193].

Datele epidemiologice referitor la miozite sunt neconcludente, fapt explicat prin studii clinice efectuate pe grupuri mici de pacienți, utilizarea criteriilor variate de diagnostic și clasificarea bolii. Pe parcursul timpului au fost propuse mai multe seturi de criterii de diagnostic și clasificare, unele fiind mai utile în practica medicală, altele au fost folosite în studii clinice, ceea ce a făcut dificilă compararea rezultatelor, ulterior nu au fost validate și mai puțin aplicate în societatea medicală din varii motive: complexitate, dificultate de aplicare și interpretare [10].

Reieșind din cele expuse anterior, am considerat oportun să studiem evoluția criteriilor de diagnostic și clasificare a miopatiilor inflamatorii idiopatice pe parcursul timpului. Prin prisma definiției moderne a MII, sunt prezentate ca un grup de boli autoimune rare caracterizate prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, lent-progresivă și fatigabilitate, care se confirmă prin infiltrate celulare inflamatorii la biopsia musculară, prezența autoanticorpilor specifici și asociați miozitei și prin leziuni cutanate în caz de dermatomiozită. Cercetătorii în domeniu au efectuat încercări de a stabili un set de criterii cu specificitate și sensibilitate înaltă. La momentul actual, unul din seturile cel mai acceptat și utilizat pentru stabilirea diagnosticului de MII este cel propus de Bohan și Peter, cu toate că nu există un consens internațional. Astfel, primele criterii au fost precizate în 1970, de către Medsger și colab., care au propus cinci criterii, concomitent cu manifestările musculare au inclus și eficiența tratamentului cu corticosteroizi. Acest set de criteriile emise au exclus pacienții care nu au răspuns la corticosteroizi în monoterapie, dar la care a dat efect pozitiv terapia imunosupresoare [136]. Ulterior, au fost publicate criteriile propuse de De Vere și Bradley, care au constituit o îmbinare a simptomelor de slăbiciune, durere și sensibilitate musculară, rezultatele biopsiei și electromiografiei (EMG) și de asemenea nivelul crescut al creatinkinazei [54]. Cu toate acestea, autorii nu au evaluat specificitatea pentru pacienții cu miopatii neinflamatorii. O nouă etapă a criteriilor pentru miopatii a fost inițiată de Bohan și Peter, în 1975, când au pus problema a două teme principale, a diagnosticului și clasificării, termeni ce au fost folosiți în mod alternativ. Autorii au subliniat necesitatea unor criterii de diagnostic clar definite și au stabilit un model [10,33]. Deși la acel moment Bohan și Peter nu au furnizat date privind sensibilitatea sau specificitatea acestui set, au fost specificate bolile necesar de a fi excluse, de exemplu, bolile neurologice cu implicare musculară, distrofia musculară, miastenia gravis, infecții, miozite granulomatoase cum ar fi sarcoidoza, miopatiile cauzate de medicamente și alcool, tulburări metabolice și endocrinologice. Ulterior, în literatura de specialitate va fi precizată sensibilitatea înaltă a criteriilor – 94,3%, pe când specificitatea este joasă, constituind 29,4%. De menționat că în clasificarea propusă de Bohan și Peter se regăsesc diferite forme ale DM și PM, dar nu este inclusă IBM [200]. Deși setul emis de Bohan și Peter a fost cel mai frecvent utilizat, o dată cu descoperirea autoanticorpilor și demonstrarea importanței lor, cercetătorii versați în

domeniu au încercat să elaboreze criterii cât mai sensibile și specifice. Astfel au fost create criterii noi care au inclus atât manifestări clinice, cât și diferiți autoanticorpi [119,200,205].

În anul 1995 Tanimoto și colab. au completat criteriile lui Bohan și Peter prin includerea artralgiilor și mialgiilor, a reactanților serici ai inflamației și anticorpilor [204]. Țintiți împotriva enzimelor histidil-ARNt sintetaza cu localizare citoplasmatică, anticorpilor anti-Jo-1 constituie un marker serologic important, cu o prevalență de 20-40% la pacienții cu dermatomiozită și polimiozită. Prezența acestor autoanticorpi se asociază cu o formă severă de boală, cu un prognostic rezervat și recăderi inflamatorii sistemice frecvente asociate cu febră, creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor și proteină C reactivă înaltă. Actualmente, importanța anticorpilor anti-Jo-1 în diagnosticul MII este dovedită, pe când durerile articulare și durerile musculare, fiind caracteristici comune ale multor alte boli reumatologice, nu și-au regăsit locul în ultimul set de criterii, elaborat de către IMACS și validat de ACR/EULAR în 2017 [10]. În comparație cu celelalte seturi de criterii de clasificare, criteriile noi includ vârsta pacientului la debutul bolii, topografia slăbiciunii musculare, disfagia și dismotilitatea esofagiană – criteriu de premieră și anticorpilor anti-Jo-1. De menționat că în criteriile noi nu s-au regăsit modificările electromiografice, iar efectuarea biopsiei musculare nu este obligatorie, cu toate că rezultatele acesteia pot facilita diagnosticul. Astfel, setul de criterii este format din 16 variabile grupate în șase categorii, fiecărui din ele îi este atribuit un scor. Cercetările comparative cu alte seturi demonstrează specificitate și sensibilitate superioară, astfel fără includerea rezultatelor la biopsie – 82 și 87%, iar la prezența acestora 88 și respectiv, 93% [41,88,161]. Pentru diagnosticul de MII probabil a fost stabilit nivelul de probabilitate între 55% și 90%. În opinia experților, diagnosticul de MII definit ar trebui să fie egal cu o probabilitate  $\geq 90\%$ , corespunzând scorului total  $\geq 7,5$  fără biopsie musculară și  $\geq 8,7$  puncte cu biopsie musculară [34,123].

De remarcat că prima încercare în precizarea datelor despre MII îi aparține grupului multidisciplinar de lucru – Grupul Internațional de Evaluare în Miozite și Studii Clinice (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group – IMACS) în anul 2000. Rezultatele raportate de IMACS au vizat definiția, factorii etiologici, precum și crearea ghidurilor pentru studii clinice în miozite. Elaborarea și validarea setului de instrumente în cadrul IMACS sunt utilizate pe larg în evaluarea pacienților cu miopatii pentru aprecierea atât a evoluției bolii și consecințelor ei, cât și a rezultatelor tratamentului. Ideea IMACS-ului a fost preluată și dezvoltată prin inițierea în anul 2010 a Registrului European a Miozitelor – Euromyositis Registry, condus de Ingrid Lundberg. Date din 47 de clinici din Europa, America de Nord, America de Sud și Asia au fost furnizate pentru completarea Registrului. În baza datelor Registrului a fost extinsă clasificarea miozitelor, prin includerea formelor noi, precum dermatomiozita amiotatică,

dermatomiozita hipomiopatică, polimiozita juvenilă, miopatia necrotizantă imun-mediata [19,117].

## 1.2. Considerații fiziopatologice și patogenetice ale miopatiilor inflamatorii idiopatice

Manifestările clinice, factorii etiologici și răspunsul la tratament caracterizează miopatiile inflamatorii idiopatice drept un grup eterogen de boli autoimune, dar care au mecanisme patogenetice comune. MII au fost separate în 3 tipuri principale în baza manifestărilor clinice și modificărilor histologice: dermatomiozita, polimiozită și miozita cu corpi de incluziune. Diferențele histopatologice majore prezente în DM și PM, demonstrate de localizarea predilectă a limfocitelor pentru diferite regiuni ale mușchiului, sugerează existența țintelor diverse ale procesului autoimun, iar patternul celulelor inflamatorii variază în funcție de subgrupul clinic de miozită. Tiparul dermatomiozitic la biopsie prezintă implicarea celulelor B și a fracțiunii complementului C5-9, care alcătuiesc complexul de atac al membranei și partea litică a cascadei, cu localizare perivasculară și perimisială și un infiltrat compus în principal din CD4+, macrofage, celule dendritice și limfocite B (figura 1a) [103]. De asemenea, în cadrul DM este constatată atrofia perifasciculară a miofibrilelor, hiperplazie endotelială vasculară, vasculită și depunerea complexelor imune. Adițional caracteristicilor enumerate, datorită numărului redus de capilare per fibră musculară, are loc dilatarea compensatorie a capilariilor restante, ceea ce duce la microangiopatia ischemică în DM [47].

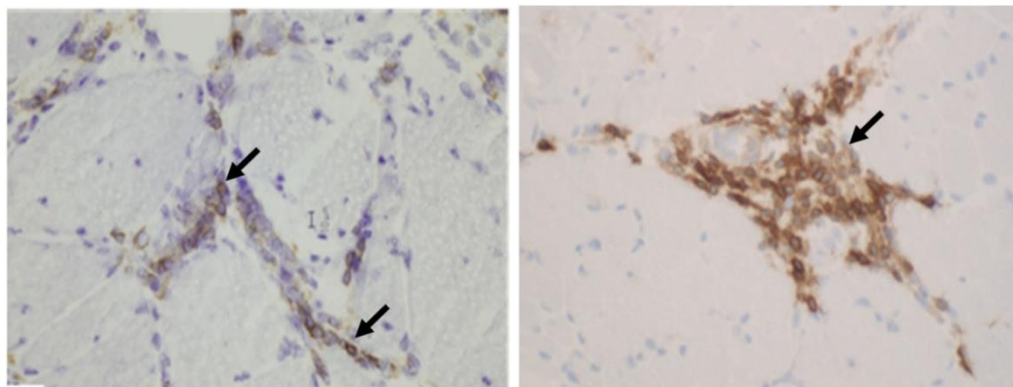


Figura 1. Constatări imunohistologice la biopsia musculară

- a. Agregatele limfocitelor B (săgeți) pozitive prin colorarea imunohistochimică a CD20 identificate în dermatomiozită;
- b. Celulele inflamatorii (săgeți) din polimiozită sunt în majoritate celule T evidențiate prin colorarea imunohistochimică a CD8 [127]

Modelul caracteristic al infiltrațiilor în cadrul PM și IBM reprezintă infiltrarea citotoxică a miofibrilelor preponderent cu celulele T și menajarea vasculaturii, de asemenea, în zonele perivascularare și perimisiale se regăsesc celule T helper (Th) și mai rar limfocitele B. În infiltratul

endomisial sunt prezente molecule mici proteice CD8 +, CD4 + pe limfocitele T, macrofage și celulele dendritice (figura 1b).

Considerate un grup de boli autoimune, miopatiile inflamatorii idiopatice sunt rezultatul interacțiunii factorilor de mediu și genetici. Ipotezele recent emise indică asocierea genetică puternică cu alelele clasei II ale antigenului leucocitar uman (HLA). Astfel, pentru rasa albă există sensibilitate crescută asociată cu HLA DRB1 \* 0301 și DQA1 \* 0501, iar pentru pacienții asiatici – asocierea cu HLA-B7. Au fost demonstrate asocieri puternice între HLA DRB1 \* 0301 sau DQA1 \* 0501 cu autoanticorpii anti-Jo-1 și DRB1 \* 07 sau DQA \* 0201 cu anticorpi anti-Mi-2. Un studiu efectuat pe 557 pacienții cu MII au emis ipoteza că interacțiunea între HLA-DRB1 \* 03 și tabagismul ar putea să favorizeze dezvoltarea anticorpilor anti-Jo-1 [45]. În contrast, în cazul pacienților cu IBM a fost depistată asocierea cu HLA DRB1 \* 0301, DRB \* 0101, DQB1 \* 0201 și DRw52, asociere care indică o vârstă mai precoce de debut a bolii și progresie mai rapidă decât în cazul cu doar gena DRB1 (denumită acum RBM45). Acest lucru indică importanța interacțiunii genă-genă în determinarea fenotipului și severității bolii. Studiile recente pe lângă implicarea clasei II HLA, au identificat asocierea genelor non-HLA, genele care codifică citokine proinflamatorii, așa ca genotipul TNF 308 localizat pe cromozomul 6 și care ar avea o importanță în dezvoltarea miozitei. O altă asociere cu MII este o nucleotidă non-MHC, care cartografiază gena PTPN22 – ce codifică o tirozin-fosfatază, exprimată de celulele hematopoietice și funcționează ca regulator cheie al homeostaziei imune prin inhibarea semnalizării receptorilor T-celulelor și prin promovarea selectivă a răspunsului interferonului de tip 1 (IFN) [195]. Aceasta enzimă influențează capacitatea de reacție a receptorilor celulelor B și T și este, de asemenea, asociată cu alte boli autoimune, cum ar fi diabetul de tip 1 și artrita reumatoidă. Evidențele actuale, bazate pe evoluția tehnologică, înregistrează un număr tot mai mare de gene asociate cu dezvoltarea MII, dar factorii genetici sunt factori de risc complecși care concomitent cu factorii de mediu tind să dezvolte boala.

De altfel, în cazul miopatiilor inflamatorii idiopatice factorii de mediu incriminați sunt infecțiile, expunerea la raze UV, deficiența vitaminei D și anumite medicamente. Cei mai frecvenți agenți infecțioși implicați în patogenia MII sunt virusii, cum sunt virusul Cocksackie, parvovirus B19, echo și virusurile gripale, dar și infecții retrovirale, inclusiv HIV și virusul T-limfotropice uman de tip 1. Factorii etiologici de tip parazitar, descriși în literatura de specialitate ce pot fi relaționați procesului miozitic sunt Trypanosoma cruzi și toxoplasmoza, cu toate acestea, nu au fost găsite dovezi histologice în mușchi, de asemenea, a fost raportată prezența infectării cu Borrelia burgdorferi la pacienții cu dermatomiozită [210].

Expunerea la radiații ultraviolete și corelarea cu DM este atestată de rata crescută a acestei maladii în apropierea zonei de ecuator, sugerând că intensitatea radiației ultraviolete poate juca un



rol important în patogeneza MII [157]. O asociere specială, regăsită în literatura de specialitate, a fost identificată între subșetul de autoanticorpi anti-Mi-2 caracteristic DM și expunerea la radiații ultraviolete. Deficitul de vitamina D pare să fie un factor de risc pentru mai multe boli autoimune, inclusiv lupusul eritematos sistemic, identificat și în cazul miopatiilor inflamatorii idiopatice, inclusiv al celor asociate cu anticorpi anti-Jo-1, mecanismul de acțiune prin care crește riscul pentru dezvoltarea MII rămânând necunoscut [100].

Un alt grup de factori favorizanți incriminați în procesul patologic sunt medicamentele, cea mai frecventă miopatie, regăsită în datele literaturii, este cea indusă de statine. Indicațiile și utilizarea inhibitorilor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A este frecventă; totuși, miopatia indusă de acest grup este rară. Biopsia musculară în acest caz este normală, fără infiltrație cu celule inflamatorii, iar în cazurile severe pot prezenta necroza fibrelor musculare cu sau fără infiltrarea de celule inflamatorii. Prognosticul este favorabil odată cu încetarea administrării medicamentelor, iar persistența mialgiei impune diagnosticul diferențial de miopatie musculară. Alte hipolipemiante, precum fibratii și acidul nicotinic, pot, de asemenea, induce o miopatie [230]. În datele literaturii sunt specificate și alte medicamente care pot provoca miopatii, precum sunt cimetidina, clorochina și colchicina. De asemenea, este cunoscut faptul că alcoolul poate induce rbdomioliză, la biopsie vor fi identificate acumulări de grăsimi în fibrele musculare, dar nu inflamație. Glucocorticoizii sunt unul din pilonii de bază în tratamentul miozitei; cu toate acestea, ei, de asemenea, pot provoca miopatii. La fel ca în cazul celorlalte miopatii, induse de medicamente, diagnosticul miopatiei induse de GCS se face prin scăderea dozei și creșterea ulterioară a puterii musculare. Teste de laborator și examinarea electromiografică în mare parte nu sunt revelatoare sau specifice.

Datele literaturii actuale susțin că în procesul miopatic sunt implicați atât mediatori autoimuni, cât și nonimuni (figura 2) [210]. Cu toate acestea, căile exacte care inițiază și perpetuează inflamația musculară sunt insuficient elucidate. În mod tradițional, se crede că leziunile musculare în DM sunt mediate de factori umorali (anticorpi și complement) îndreptați împotriva celulelor endoteliale din capilare. Datorită faptului că la biopsia musculară a pacienților cu dermatomiozită sunt identificate celulele T și este prezentă asocierea HLA-DR, s-a emis ipoteza includerii în proces a imunității dobândite.

După cum a fost menționat anterior, celulele T și macrofagele constituie în mod caracteristic majoritatea infiltratului inflamator la biopsia musculară în MII, cu predominarea raportului celulelor T CD8 la CD4, situate în endomisiu pentru PM, iar în cazul DM – celule T CD4 și macrofage, cu localizare perivasculară în perimisiu. Recent a fost descoperit un nou subșet al celulelor T - CD28<sup>-</sup>, care preliminar prezintă caracteristică de miotoxicitate puternică, secretă

cantități mari de citokine inflamatorii și molecule citotoxice[107]. Acest subset de celule T a fost descoperit atât în infiltrate inflamatorii, precum și în sângele periferic al pacienților cu MII.

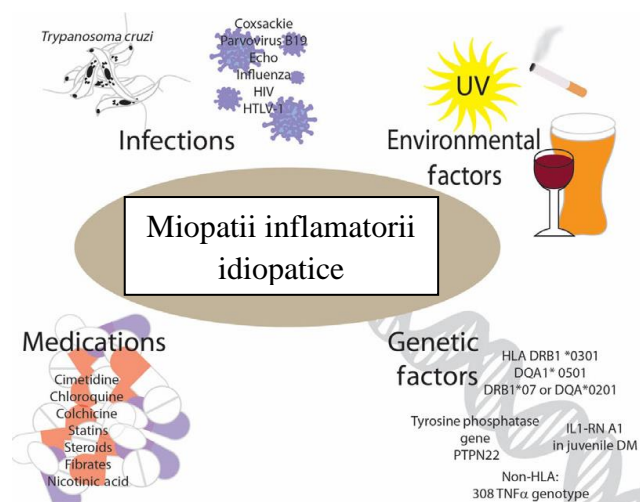


Figura 2. Etiopatogenia schematică a miopatiilor inflamatorii idiopatice [210]

Datele literaturii prezintă 2 categorii de autoanticorpi întâlniți la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice: autoanticorpi specifici și asociați miozitei. Studiile centrate pe studierea anticorpilor specifici miozitei corelează cu activitatea bolii, și prin urmare, joacă un rol în patogeneza bolii, fapt susținut, de exemplu, de autoanticorpul Mi-2 prezent în DM și absent în PM sau prezența autoantigenului de tip Jo-1 depistat în plămâni pacienților cu sindromul anti-Jo-1 și boala pulmonară interstițială. Aceeași formă a fost identificată în mușchi, sugerând că antigenul declanșator Jo-1 la pacienții cu sindrom anti-Jo-1 a fost prezent în plămâni și ulterior s-a transmis la mușchi. Anticorpul anti-MDA5 pozitiv asociat DM prezintă mai frecvent ulceratii ale pielii, papule palmare și mâini de mecanic, prin urmare, deși insuficient elucidată, autoanticorpul, de asemenea, ar putea să fie implicați în patogeneza miopatiilor inflamatorii idiopatice.

### 1.3. Patternul imunologic în contextul bolii

Cercetările recente în domeniu au demonstrat că autoanticorpul sunt instrumente robuste de diagnostic și clasificare ale miopatiilor inflamatorii idiopatice, astfel ei sunt identificați în serul a mai mult de 80% din pacienții cu MII. În literatura de specialitate anticorpul importanți din punct de vedere clinic sunt divizați în 2 mari categorii, în funcție de acuratețea în diagnosticul miopatiilor: anticorpul specifici miozitelor (MSA) și anticorpul asociați miozitelor (MAA) (tabelul 1). Prin definiție, MSA sunt autoanticorpi specifici miopatiilor autoimune, cu o specificitate de diagnostic de peste 90%, și, la rândul lor, sunt centrați către nucleu sau citoplasma celulelor, fiind implicați în procesele-cheie biologice, cum ar fi transcripția genetică, sinteza și transportul proteinelor dar și răspunsul imun antiviral înăscut [29,30,74]. Autoanticorpul din acest grup se exclud reciproc și sunt asociați cu diferite forme ale MII, joacă un rol important în gradul de implicare și prognosticul bolii [73]. Datele cercetărilor au arătat că autoanticorpul asociați miozitei

pot fi identificați până în 50% dintre pacienți și cel mai probabil relatează despre asocierea unei alte boli autoimune, cel mai frecvent cu scleroza sistemică [89]. Pe parcursul ultimilor 10 ani au fost descoperiți noi autoantigeni specifici miozitelor, inclusiv TIF1-c, NXP-2, MDA5, SAE și HMGR [74,146,207,215]. Deși precizia de diagnostic al noilor anticorpi rămâne a fi constatată; au tendința de a extinde spectrul MSA, îmbunătățind posibilitățile în diagnosticarea și clasificarea miopatiilor. Principalii anticorpi specifici miozitei au fost divizați în 3 grupe majore în baza țintei patogenetice și fenotipului pe care îl traduc. Astfel, sunt cunoscute sindromul antisintetazic (anti-ARS) prin gruparea anticorpilor antisintetaza ARNt, anti-Mi-2 și anti-particula de recunoaștere a semnalului [73].

Tabelul 1. **Autoanticorpulii specifici miozitei și fenotipul miopatiei induse [73]**

<b>Autoanticorpul</b>	<b>Prezentarea clinică</b>
Anti-ARS (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Ha, Zo)	Polimiozită Sindromul antisintetazic
Anti-Mi-2	DM clasic, evoluție ușoară
Anti-TIF1-c	DM severă, DM asociată cancerului
Anti-NXP-2	DM severă, DM asociată cancerului
Anti-MDA5	DM amiopatică, BPI, Prognostic rezervat
Anti-SAE	DM, Inițial DM amiopatică
Anti-SRP	Miopatie necrotizantă imun mediată
AntiHMGR	Miopatie necrotizantă imun mediată, administrare anterioară de statine

Anticorpi anti-ARNt apar în 25-35% dintre pacienții cu MII, anti-Jo-1 fiind cel mai frecvent identificat la 20-30% dintre pacienții cu PM și în 60-70% pacienții cu boală pulmonară interstițială (BPI). Anti-PL-7, PL12 sunt găsite în mai puțin de 5% cazuri, iar anti-KS, -OJ, -EJ, -Zo, -Ha, la mai puțin de 2% dintre pacienții cu PM sau DM. Luați împreună, anticorpulii sus-numiți traduc manifestări comune, cum sunt miozita, boala pulmonară interstițială, sindromul Raynaud și “mâini de mecanic”–sindromul antisintetazic. Plămânii și articulațiile sunt organele majore implicate, iar prognosticul bolii este corelat cu gradul de implicare pulmonară. Până recent, sindromul anti-ARS a fost descris ca fiind o varianta clinică a PM sau DM, evidențele actuale atestă că sindromul antisintetazic este o formă a miozitei overlap [125].

Anticorpi anti-Mi-2 sunt identificați la aproximativ 10-30% dintre pacienții cu MII, în special la cei cu DM, fiind asociați cu implicare specifică a pielii, precum semnul sau papulele Gottron și erupțiile cutanate heliotrope. Rezultatele cercetărilor au demonstrat că afectarea plămânilor nu este caracteristică, iar pacienții ce prezintă acești autoanticorpi au un răspuns bun la

steroidi [74]. Mai mult decât atât, Iaccarino și colab. au demonstrat că anticorpul anti-Mi-2 este asociat cu un risc mai scăzut de miozită paraneoplazică, concluzionând ca este un factor de prognostic favorabil [91].

Un alt grup de anticorpi de interes sunt anti-SRP, fiind depistat la circa 4-8% dintre pacienții cu PM [72]. Datele referitor la sindromul anti SRP, prezintă drept o miopatie cu necrotizare severă, caracterizată histologic prin necroză și regenerare abundentă a miofibrilelor, infiltrat inflamator însă este redus. Din punct de vedere clinic pacienții manifestă slăbiciune musculară rapid progresivă împreună cu răspunsul insuficient la tratamentul standard conduc la un prognostic rezervat [82].

Recent descoperiți, anticorpii anti-TIF1- $\gamma$  sunt identificați în 20-30%, exclusiv la pacienții cu DM, atât adulți, cât și copii. Acest anticorp vizează factorii de transcripție a nucleului aparținând factorul uman de intermediere transcripțională (TIF-1), și în primul rând țintit împotriva TIF1- $\gamma$ . Rezultatele studiilor efectuate au determinat că anticorpul anti-TIF1- $\gamma$  este asociat cu leziuni cutanate agresive atât la copii, cât și la adulții cu DM [13]. De asemenea, a fost constatat faptul că acest anticorp la pacienții adulți este asociat cu DM paraneoplazică, în special după vârsta de 50 de ani. Cercetătorii au precizat că proteinele TIF-1 sunt supraexprimate în tumorile solide, cum sunt adenocarcinomul, și sunt implicate în reglarea oncogenei supresoare p53. Studiile ce au avut ca scop identificarea valorii de diagnostic al anti-TIF1- $\gamma$  a determinat că nivelurile mari de anti-TIF1- $\gamma$  cresc riscul asociat de cancer la pacienții adulți cu DM, în timp ce rezultatul negativ la detectarea anticorpului exclude tumorile maligne concomitente, prezentând valoare predictivă importantă [215].

Studiile permanente în domeniul miopatiilor au relatat identificarea unui nou anticorp specific MII – anti-NXP-2. Acest autoanticorp vizează o proteină nucleară de 140 kDa, numită proteina matricei nucleare 2 (NXP2), care joacă un rol în reglarea apoptozei induse de stimulii oncogenei p53. În cadrul cercetării efectuate de Ceribelli et al., a fost raportată rata anticorpi anti-NXP-2 la aproximativ 25% din pacienții adulți sau copii cu DM și rareori în PM. Referitor la manifestările clinice asociate cu acest anticorp, a fost precizat că în DM cu debut precoce, leziunile cutanate severe, incluzând calcinoza, și contracturile musculare sunt caracteristicile proeminente. De asemenea, a fost stabilită o asociere cu cancerul la adulți, în special la bărbați [40,158]. Recent, Fiorentino și colab. au evaluat valoarea diagnostică a anticorpilor anti-TIF1- $\gamma$  și anti-NXP2 pentru determinarea cancerului asociat DM. Astfel, autorii au confirmat că acești anticorpi sunt prezenți în mai mult de 50% din pacienții cu anticorpi negativi și sunt asociați independent cu tumorile maligne. Mai mult, concluzia finală a autorilor a fost de a include în lista anticorpilor obligatorii pentru detectarea și diagnosticarea DM asociate cancerului [66].

Inițial identificați și descriși la populația asiatică, anticorpii anti-MDA5 au fost detectați în 20-30% din pacienții cu DM [74]. Cercetările recente au stabilit că acest anticorp se asociază cu subtipul clinic de dermatomiozită amiopatică și boală pulmonară interstițială rapid progresivă. Hall și colab. au efectuat un studiu care a inclus aprecierea anticorpilor anti-MDA5, rezultatele obținute i-au permis să lărgescă spectrul manifestărilor acestui anticorp, similar sindromului antisintetazic, prin asocierea artritei inflamatorii simetrice, sindromului Raynaud, mâini de mecanic, febrei și BPI [78]. O altă concluzie a cercetătorilor referitor la anti-MDA5 a fost că acesta reprezintă un marker serologic important în special la copii, odată ce boala pulmonară interstițială este rară în JDM [20,104,205]

Autoanticorpii direcționați împotriva enzimei activatoare a unei proteine similare cu ubiquitina – anti SAE, se întâlnește de la 1,5% la 8% dintre pacienții adulți cu DM. Evidențele actuale atestă caracteristica simptomatologică ca dermatomiozită amiopatică care ulterior evoluează prin astenie musculară progresivă și implicări sistemice, precum disfagia, cu prognostic favorabil, de notat că în cazul JDM, acest anticorp s-a dovedit a fi mai puțin informativ [24,32,150].

Anticorpii anti-HMGCR îndreptați împotriva 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzimei A reductază (HMGCR), o enzimă cheie în biosinteza colesterolului, inhibată în mod specific de statine, este determinată în titru pozitiv la 3-8% dintre pacienții adulți cu MII. Mohassel și colab. au propus anti-HMGCR drept marker serologic al miopatiei necrotizante mediate imun, cel mai frecvent, dar nu exclusiv induse de expunerea la statine [147]. Din punct de vedere clinic, manifestările observate la pacienții anti-HMGCR-pozitivi sunt similare celorlalte MII: slăbiciune în mușchii proximali, niveluri crescute ale creatinkinazei, necroză și degenerarea miofibrilelor cu infiltrat inflamator rar, este depistat la biopsia musculară, o alta caracteristică este răspunsul la terapia imunosupresoare [74,118,226].

#### **1.4. Conduita diagnostică și terapeutică a pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice**

Miopatiile inflamatorii idiopatice reprezintă un grup de boli autoimune la baza căruia stă procesul inflamator și care este tradus în diverse manifestări clinice și consecințe ale acestuia. Managementul pacienților cu MII rămâne a fi în continuare o provocare și adesea este ghidată de opinia și experiența medicilor, în lipsa evidențelor bazate pe dovezi. La momentul actual, există puține studii clinice randomizate controlate disponibile, fapt explicat prin incidența și prevalența scăzută a MII și eterogenității fenotipice, ceea ce implică o standardizare dificil de realizat. După cum a fost menționat anterior, aceste deficiențe au constituit unul din obiectivele IMACS, care au reușit să stabilească un consens relaționat de setul de măsuri pentru evaluarea activității și a consecințelor bolii, iar recent a publicat definiția răspunsului minim, moderat și major la tratament, fără însă a specifica un regim medicamentos standardizat care să fie eficient în toate cazurile [19].

În tratamentul miopatiilor inflamatorii idiopatice sunt utilizate următoarele grupe de remedii medicamentoase: glucocorticosteroizii, imunosupresanții, cum sunt metotrexatul (MTX), azatioprina (AZA), ciclofosfamida, micofenolatul mofetil (MMF) și inhibitorii calcineurinei. Imunoglobulinele intravenoase (IVIg) și preparatele biologice sunt folosite în formele refractare, în momentul de față sunt dovezi limitate în ceea ce privește eficacitatea lor.

Baza conduitei diagnostice o reprezintă aplicarea criteriilor de diagnostic și clasificare, care este ulterior suplimentată cu măsurile de evaluare a activității bolii și a consecințelor. Astfel, afectarea musculară, fiind principala manifestare clinică, este apreciată prin instrumente clinice, așa ca testul manual muscular, probe de laborator prin determinarea enzimelor musculare specifice CK și mai puțin specifice, ALAT, ASAT, LDH; dar și prin metode imagistice radiologice, la care se vizualizează procesul activ prin edemul mușchilor la RMN, sau complicația acestuia, atrofia musculară, ce poate fi detectată atât la ultrasonografia musculoscheletală, cât și la RMN sau CT [105,194].

Ultrasonografia este o metodă de evaluare a implicării musculare în MII, accesibilă, ușor de utilizat atât pentru diagnostic, cât și pentru examinarea în dinamică, cu contraindicații limitate și absența expunerii la radiații ionizante [233]. Perfecționarea încontinuu a parametrilor tehnici a condus la o mai bună rezoluție a structurilor țesuturilor moi, inclusiv mușchilor scheletici, și a facilitat posibilitatea de a afișa imagini mai exacte ale morfologiei musculare, inclusiv capacitatea de a detecta alți parametri importanți cum ar fi perfuzia mușchilor.

Aspectul ultrasonografic normal al țesutului muscular este țesut hiperechoic, înconjurat de septuri fibroadipoase (perimisium), cu vizualizarea liniilor hiperechoice ce separă fasciculele musculare. De asemenea, fascia și tendoanele sunt structuri hiperechoice organizate paralel cu fibrele musculare [162]. Totodată, modificările patologice semnificativ din punct de vedere clinic ce pot fi detectate ecografic sunt prezența inflamației și atrofiei musculare, adițional calcificări și fasciite. Conform rezultatelor studiilor anterioare, inflamația musculară este prezentată ca o creștere a ecogenității [143]. De altfel, edemul muscular ultrasonografic este tradus prin imagini hiperechoice înconjurate de septul fibroadipos și incuziuni hipoechoice ce reprezintă infiltrat inflamator, ceea ce poate indica activitatea bolii la pacienții cu un diagnostic deja stabilit. Atrofia musculară este caracterizată printr-un volum diminuat cu apariția hiperecogenă datorată substituției de grăsime a fibrelor musculare. Rezultatele cercetărilor demonstrează o variabilitate individuală a volumului muscular, în baza vârstei, sexului, nivelului de antrenare fizică etc., astfel, evaluarea volumului muscular ar putea fi, prin urmare, foarte subiectivă [194].

Calcinatele sunt mai rar depistate la pacienții cu forme adulte de MII și mai degrabă reprezintă o caracteristică a dermatomiozitei juvenile, caracterizate prin structuri hiperecogene însoțite de umbre [67]. Calcinozele, localizate mai frecvent în piele, pot fi detectate în compartimente

perifasciculare sau intramusculare [18]. Fasciita poate fi documentată ca o îngroșare a septului fibros ce cuprinde fasciculele musculare, deseori cu aspect neomogen [3]. Totodată, pe lângă ecografia tradițională, la evaluarea pacienților cu miopatii se utilizează și efectul Doppler, ce oferă informații suplimentare despre condițiile patologice în mușchi, prin detectarea fluxului vaselor mari și la evaluarea perfuziei regionale a țesuturilor. Tehnologia Power Doppler mărește sensibilitatea pentru detecția fluxului scăzut în microvasculatură și, prin urmare, este adecvată pentru evaluarea hiperemiei țesuturilor moi [177]. Conform unui studiu anterior efectuat de Meng și colab., precum și datele recente afișate de Sousa Neves și colab., constatările ultrasonografice corelează cu statutul clinic al pacienților și a fost facil de diferențiat de persoanele sănătoase din lotul de control [138,194].

În ultimele decenii, în vizorul specialiștilor, Rezonanța Magnetică Nucleară se prezintă ca un instrument imagistic important pentru evaluarea stării mușchiului la pacienții cu MII, astfel încât permite studierea detaliată a unui volum mare de mușchi într-o ședință [165]. De notat că RMN-ul joacă un rol evident la diagnosticarea modificărilor patologice importante pentru miopatii, așa ca edemul, inflamația musculară, fasciita, inflamația subcutanată, atrofia musculară și substituția cu țesut adipos. De asemenea, datele RMN sunt informative pentru stabilirea locului optim pentru biopsia musculară, reducând astfel rata de biopsii fals negative [213]. Cu referire la pacienții cu diagnostic stabilit anterior, datele obținute la RMN pot indica corelarea afectării musculare cronice sau acutizarea bolii cu slăbiciunea musculară clinică [209]. Referitor la interpretarea datelor obținute la RMN, în literatura de specialitate sunt mai multe un sisteme universal acceptate și validate pentru evaluarea patologiilor depistate [106]. Astfel, au fost propuse sisteme semicantitative de punctare dar și metode cantitative pentru evaluarea diferitor parametri ai abnormalităților musculare. În această ordine de idei, un studiu realizat de Filli, 2015, a concluzionat că acuratețea diagnostică este similară atât pentru RMN-ul extins, cât și pentru cazurile în care a fost omisă scanarea cutiei toracice; cu toate acestea, unele rapoarte de caz au demonstrat contribuția în detectarea complicațiilor bolii cum ar fi osteonecroza [38,65,88]. Am analizat rezultatele unei cercetări ample realizate la Universitatea John Hopkins, care a prezentat datele obținute segregând afectarea musculară în subgrupele de miozite [164]. În materialul ce urmează, am analizat datele unui studiu prospectiv recent, unde autorul a sugerat utilitatea metodei cantitative de interpretare a elementelor observate prin determinarea progresiei fracției țesutului adipos la pacienții cu miozită cu corpi de incluziune după 1 an de boală [149]. Astfel, utilizarea pe scară largă a RMN-ului și studiile perpetue în domeniul MII a creat premisa definirii modelelor lui specifice asociate fenotipurilor individuale. Așadar, a fost demonstrat că la pacienții cu polimiozită sunt implicați preponderent mușchii centurii pelviene în zona proximală, dar și grupul muscular, pe partea posterioară a coapsei [58]. Pe de o parte, în polimiozită edemul muscular este

difuz, datorită reacției imune în miofibrile, pe de altă parte, în dermatomiozită, edemul implică predominant grupuri musculare anterioare ale coapsei, este focal și neuniform, similar cu dermatomiozita juvenilă [126]. Datele obținute pot fi explicate prin mecanismele patogenetice ale DM, care se caracterizează prin inflamație perivasculară și perifasciculară cu posibile leziuni ischemice [36]. Pentru miozita cu corpi de incluziune, cercetătorii au stabilit la RMN infiltrarea cu țesut adipos preferențială a mușchilor flexor digitorum profundus, la nivelul coapsei-quadriiceps femoris. Totodată, alți autori au raportat o conservare relativă a m. cvadriiceps femoris; de asemenea, este incriminată implicarea în general a m. sartorius, iar gracilis a fost implicat variabil. S-a determinat că inflamația musculară este prezentă la număr mai mic de mușchi, decât cei cu infiltrare grăsoasă [36,46,208].

Într-un studiu efectuat de Pinal-Fernandez, 2017, a fost demonstrată prezența semnificativ mai frecventă a edemului muscular, atrofiei și substituției cu țesut adipos la pacienții cu miopatii necrotizante, comparativ cu cei ce sufereau de polimiozită și dermatomiozită. În cadrul cercetării anterior menționate a fost stabilit că pacienții cu miozită cu corpi de incluziune prezentau un grad mai mare de atrofie musculară și înlocuire cu țesut adipos în comparație cu pacienții cu PM, DM și anti-HMGCR (dar asemănători cu pacienții anti-SRP), iar edemul fascial a fost mai proeminent în DM [164]. Autorii studiilor sugerează că rolul RMN-lui în evaluarea parametrilor MII este de perspectivă [46].

Un rol important în determinarea și diagnosticarea consecințelor pulmonare descrise în literatura de specialitate revine metodelor imagistice moderne utilizate, astfel este bine cunoscut faptul că evoluția tehnico-informațională facilitează procesul de diagnosticare. Cu toate că radiografia toracică este cea mai accesibilă metodă imagistică, rezultatele acesteia sunt mai puțin specifice, spre deosebire de constatările tomografiei computerizate de înaltă rezoluție (HRCT), care sunt mai informative, dar foarte variabile, în funcție de subtipul histopatologic al afectării pulmonare [124]. Au fost efectuate multiple studii axate pe cuantificarea manifestărilor pulmonare interstițiale la tomografia computerizată de înaltă rezoluție, rezultatele acestora au confirmat utilitatea și informativitatea acestei metode imagistice în diagnosticul implicărilor sistemului respirator în miopatiile inflamatorii idiopatice [112,12].

Referitor la testele pulmonare funcționale, remarcăm că rezultatele obținute în urma aplicării acestora completează datele imagistice și histopatologice. De interes pentru miopatiile inflamatorii idiopatice sunt modificările restrictive traduse prin reducerea capacității vitale forțate, capacității vitale totale și a capacității de difuziune a monoxidului de carbon [139,211]. De menționat că în stadiul precoce al bolii manifestările restrictive pot lipsi, acestea pot fi puse în



evidență prin efectuarea testului de mers timp de 6 minute la pacienții cu constatări la probele pulmonare funcționale sau CT.

Cu toate că biopsia este considerată standardul de aur în diagnostic, aplicarea ei la nivel pulmonar nu este larg răspândită, de vreme ce modificările depistate la computer-tomografia de înaltă rezoluție sunt suficient de sugestive, fie diagnosticul histopatologic nu va influența planul de tratament.

Pe parcursul timpului, afectarea cardiacă în MII a fost cuantificată prin ECG, monitorizarea electrocardiografică continuă și autopsii [49,53,197]. La momentul actual există noi modalități performante de imagistică cardiacă, cum ar fi tehnica Tissue Doppler prin ecocardiografie, rezonanța magnetică cardiacă, scintigrafia cardiacă cu pirofosfat de <sup>99m</sup>technetium și tomografia computerizată ce poate detecta anomalii cardiace subclinice [31,55-57,120,176,185,223]. Datorită sensibilității lor ridicate, aceste metode sugerează deseori o lezare cardiacă mai frecventă decât prezența manifestărilor clinice. Cu toate acestea, patologia cardiacă subclinică ar putea reprezenta etapele timpurii ale remodelării cardiace, ce vor fi ulterior manifeste, de aceea în continuare sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica dacă afectarea subclinică se va dezvolta în cele din urmă într-o boală cardiacă clinic manifestă [123]. Relatările recente au specificat că elevarea enzimelor cardiace, precum troponina I și T, joacă un rol important în diagnosticul afectării cordului în procesul miopatic cu precizarea că troponina T este exprimată și în implicarea mușchilor scheletici [116]. De menționat că la momentul actual recomandările specifice pentru tratamentul sau monitorizarea cardiacă a pacienților cu MII nu există.

Cu referire la opțiunile terapeutice în cadrul MII, vom reține că glucocorticosteroizii rămân a fi medicamentele de linia întâi în tratamentul manifestărilor musculare, doza prescrisă se calculează în funcție de greutatea pacientului și variază de la 0,5 la 1 mg/kg corp de prednisolon, care se menține timp de 4 săptămâni și este scăzută treptat până la 5-7,5 mg/zi și care ulterior se administrează până la 6-12 luni. Forța musculară și enzimele musculare în 50% pacienți se normalizează doar sub tratamentul cu GCS, pentru celelalte 50% este necesar de instituit terapia cu imunosupresanți, iar principalul fiind metotrexatul (MTX), în doză maximală de 25 mg/săptămână. Atât în cazul glucocorticosterizilor, cât și a metotrexatului nu sunt disponibile date bazate pe dovezi în ceea ce privește eficacitatea, în literatura de specialitate regăsim doar dovezile studiilor retrospective.

Un alt reprezentat al grupeii DMARDs este azatioprina (AZA), care este utilizată mai rar și, de obicei, este luată în considerare în caz de intoleranță, contraindicații sau ineficacitate a MTX. Dovezile privind eficacitatea AZA (2 mg/kg/zi) pentru controlul simptomelor musculare sunt foarte limitate. Rezultatele unui studiu realizat pe un eșantion mic, dublu-orb, controlat pe 16

pacienți cu PM care au primit prednison 60 mg / zi plus AZA sau prednison 60 mg/zi plus placebo timp de 3 luni, nu a demonstrat diferențe statistice semnificative în ceea ce privește puterea musculară sau concentrațiile de CK între cele două grupuri de subiecți. Cu toate acestea, autorii au relatat rezultatele când, după 3 ani de monitorizare, pacienții care au primit terapie combinată au avut o îmbunătățire funcțională mai importantă și dozele de întreținere a prednisonului au fost mai mici [15].

În literatura de specialitate sunt prezente datele mai multor serii de cazuri care precizează o bună eficacitate a ciclosporinei (CsA) în tratamentul refractar, cu o rată de răspuns mai mare de 80% în ceea ce privește îmbunătățirea puterii musculare și scăderea CK [169].

Cu referire de tacrolimus, cercetătorii au determinat eficiența acestuia în restabilirea mușchilor și normalizarea creatinkinazei serice, deși inițial a fost administrat pentru implicarea extramusculară [145,227]. De notat că este necesar de luat în considerare toxicitatea inhibitorilor de calcineurină, care include nefrotoxicitate, hipertensiune arterială, hipertrichoză, hiperplazie gingivală sau tremor.

Datorită toxicității sale, ciclofosfamida (Cyc) este de obicei rezervată pacienților cu o implicare extramusculară severă. Cu toate acestea, datele disponibile în literatura de specialitate privind 52 de pacienți cu miozită refractară, tratați cu ciclofosfamidă, au demonstrat că în 80,8% și 87,5% din cazuri au evidențiat o îmbunătățire a forței musculare și o scădere a nivelului CK, respectiv [72].

Eficacitatea micofenolatului mofetil (MMF) în miopatiile inflamatorii a fost raportată într-o serie de studii de caz mici și studii deschise [145]. Rezultatele unui studiu deschis în care au fost incluși 7 pacienți cu PM și DM refractar la steroizi și / sau imunosupresoare și care au fost tratați cu MMF în combinație cu imunoglobuline intravenoase, au depistat remisiune completă în toate cazurile [48].

În practica clinică, imunoglobulinele intravenoase (IVIg) sunt administrate la pacienții cu miozită refractară la glucocorticoizi și tratamentul imunosupresor standard sau când imunosupresoarele sunt contraindicate, ca în cazul unei infecții concomitente. Dovezile privind eficacitatea IVIg sunt limitate, însă raportează o rată de răspuns variind de la 71 la 100 procente. Autorii unui studiu realizat pe 60 de pacienți au descoperit că IVIg au fost superioare ca eficiență monoterapiei cu corticosteroizi, în realizarea recuperării forței musculare și scăderii nivelurilor de CK, ceea ce a permis reducerea dozei de GCS până la sfârșitul celei de-a treia luni de tratament [26,68].

Utilizarea rituximabului (RTX) în practica clinică este susținută de datele unui studiu randomizat pe 200 de pacienți cu MII și a numeroase studii necontrolate care au raportat rezultate pozitive, prezentând o rată de răspuns de circa 78,3%, iar în 89,7% pacienți au fost tratați cu RTX datorită slăbiciunii musculare, în baza diferitor scheme de tratament [64,153,155].

Datele referitor la tratamentul manifestărilor clinice extramusculare și consecințele bolii sunt în continuare subiectul studiilor, atât ale grupului IMACS, cât și ale altor cercetători. Managementul pacientului cu miozită necesită o abordare multilaterală, multidisciplinară și individualizată, fapt demonstrat de diversitatea semnelor și simptomelor întâlnite la pacient.

### **1.5 Abordarea consecințelor miopatiilor inflamatorii idiopatice**

Miopatiile inflamatorii idiopatice sunt considerate a fi maladii ce se supun tratamentului, în literatura de specialitate prognosticul și consecințele bolii, care semnifică modificări persistente anatomice, fiziologice sau funcționale, ce rezultă din nivelul activității bolii la cel puțin 6 luni de la debutul acesteia, sunt post-inflamatorii, cumulative și ireversibile și factorii de prognostic variază foarte mult datorită imperfecțiunilor metodologice. Diversitatea de criterii de diagnostic și clasificare, instrumentele aplicate în examinarea pacienților cu miopatii a creat premisa apariției grupului multidisciplinar de lucru – Grupul Internațional de Evaluare în Miozite și Studii Clinice (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group – IMACS), în anul 2000. Astfel, în componența IMACS-ului au intrat medici de diversă specialitate: reumatologi, pediatri, dermatologi, neurologi etc. Principalele obiective trasate au inclus unificarea și standardizarea termenilor utilizați, un set de criterii de diagnostic și clasificare cu specificitate și sensibilitate înaltă, dar ușor de interpretat și aplicat atât în studiile experimentale, cât și în practica clinică. Un alt obiectiv trasat de cercetători a fost elaborarea setului de instrumente clinice ce ar determina activitatea bolii și consecințele acesteia.

Astfel, a fost creat indicele de lezare în miozite, care a suferit mai multe modificări. Odată cu elaborarea Indicelui de Lezare în Miozite (MDI) de către IMACS, ce include lezarea pe sisteme și organe, complicații infecțioase, tumori maligne, lezarea globală și deces, s-au realizat mai multe cercetări [173]. Deasemenea, în literatura de specialitate regăsim tendința cercetătorilor versați în domeniu în identificarea unei relații între durata bolii și consecințele acesteia.

Primele rezultate relatate la acest subiect au fost modeste, Sultan și colab., 2002, concluzionează că pacienții cu miozite au o sănătate semnificativ mai precară în comparație cu populația generală și necesită instrumente specifice de evaluare a consecințelor [199].

Evidențele actuale reliefează complicații pulmonare multiple asociate miopatiilor inflamatorii idiopatice, prin identificarea reprezentativă de boala pulmonară interstițială (BPI). Pe durata cercetării, primii care au descris BPI la un pacient cu dermatomiozită au fost Mills și Mathews, în 1956, iar studiile recente au afișat o rată a implicării pulmonare de la 21% la 78% dintre pacienții cu MII [141,142]. Din punct de vedere clinic, pacienții cu BPI prezintă manifestări ca tusea, dispneea la efort fizic minim și în repaus, hipoxemie de diferit grad apreciată prin metoda de pulsoximetrie – o metodă sensibilă costeficientă și ușor administrată. Boala pulmonară interstițială are evoluție acută și cronică, se poate dezvolta treptat pe parcursul a câtorva săptămâni

sau luni, sau poate evolua mai rapid, cu apariția insuficienței respiratorii timp de câteva zile; iar în cazurile severe, pacienții dezvoltă sindromul de detresă respiratorie acută. Un studiu recent, multicentric, ce a inclus 188 de pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice, a demonstrat că BPI și infecțiile oportuniste reprezintă factori de risc importanți, pentru deces (OR 6.10,  $p=0.010$  și OR 2.46,  $p=0.038$ , respectiv [198]. În cadrul miopatiilor, boala pulmonară interstițială s-a asociat nu doar cu o morbiditate și mortalitate crescută la acești pacienți, de asemenea, a fost demonstrat că reprezintă un factor de risc statistic veridic independent pentru deces [125]. O altă sursă publicată de Marie et al. a concluzionat că implicarea pulmonară este principala cauză a decesului asociată miopatiilor și, prin urmare, ar trebui să fie acordată o atenție deosebită identificării și managementului acesteia [130].

Rezultatele studiului efectuat de Marie și colab. au enunțat date cu referire la complicațiile pulmonare prin infecții la 279 de pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice. Probele științifice au vizat că pneumonia de aspirație apare la o cincime dintre pacienți cu PM / DM și infecția piogenică cu localizare pulmonară are loc secundar pneumoniei de aspirație, mai frecvent [131]. De altfel, în cadrul aceleiași cercetări a fost depistat că circa la un sfert din pacienți boală pulmonară interstițială, obiectivizată prin metode imagistice, iar 17% dintre pacienți au decedat pe parcursul primului an de boală din cauza complicațiilor relaționate cu pneumonia. Aceste constatări sugerează că aspirația pulmonară, cauzată de disfuncția nazofaringiană, reprezintă un factor de risc potențial modificabil pentru agravarea consecințelor pulmonare. Cercetătorii versați în domeniu au demonstrat că pacienții cu boală pulmonară interstițială au o prevalență mai mare a expunerii porțiunilor proximale și distale a esofagului cu suc gastric acid, comparativ cu pacienții fără BPI. Cu toate că această problemă nu pare să provină direct din disfuncția esofagiană proximală, este predominantă în rândul pacienților cu MII și poate complica boala [216].

Deși BPI ocupă un loc important în spectrul lezării pulmonare la pacienții cu MII, sunt descrise și alte complicații pulmonare ca pneumonita, pneumonia de aspirație, pneumomediastin spontan, infecții oportuniste, hipertensiune pulmonară, insuficiență ventilatorie cauzată de slăbiciunea musculară și pneumonită indusă de remedii medicamentoase vizate.

În tratamentul medicamentos al miopatiilor inflamatorii idiopatice sunt utilizate diferite grupe de remedii antiinflamatoare și imunosupresoare și, ca rezultat, acești pacienți sunt predispuși la infecții, cel mai frecvent cauzate de fungi, rezultate demonstrate de studiul efectuat de Marie și colab. în 2011, care a raportat o rată de aproximativ 40% din cazuri [131]. În contextul celor expuse, o altă grupă importantă de preparate medicamentoase indicate pacienților cu MII sunt glucocorticosteroizii. Pornind de la aceste premise, Enomoto și colab. au efectuat o analiză retrospectivă pe 74 de pacienți cu BPI, pentru a evalua incidența pneumoniei cauzată de

Pneumocystis jiroveci (PCP) pe parcursul tratamentului cu corticosteroizi [63]. Astfel, pacienții din studiu au administrat mai mult de 0,5 mg/kg de prednisolon cu sau fără imunosupresoare suplimentar, mai mult de 3 săptămâni, doza medie de GCS a constituit 37 mg pe zi. Rezultatele au demonstrat că din cei 74 pacienți, 7 au dezvoltat PCP și nici un pacient dintre cei care administrau antibiotic profilactic nu a fost afectat. Mai multe studii au arătat un risc semnificativ de PCP la pacienții ce administrează agenți biologici și medicamente antireumatice modificatoare de boală, concluzionând că profilaxia primară ar trebui luată în considerare la această populație [128,147].

Am continuat investigația și am decelat ca evidențele actuale atestă hipertensiunea pulmonară drept lezare pulmonară depistată la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice, în circa 8% cazuri și este corelată direct cu rata de supraviețuire mai mică de 3 ani [84]. Hipertensiunea pulmonară se poate dezvolta în stadiile tardive ale BPI, secundar fibrozei semnificative și hipoxemiei cronice și cel puțin un studiu a demonstrat că boala pulmonară interstițială nu a fost semnificativă cu prevalență la cei cu hipertensiune pulmonară decât la cei fără HTP, sugerând că poate exista o componentă vasculară intrinsecă. O serie de cazuri bazate pe rezultatele biopsiei pulmonare la pacienții cu MII au evidențiat că la 20% din lotul studiat a fost prezentă hipertrofia mediei și intimei a arterelor pulmonare, sugerând o posibilă explicație patogenetică. În pofida considerentelor enunțate anterior, studiile nu au demonstrat un beneficiu evident al terapiei vasodilatatoare pulmonare la populația de pacienți cu MII; totuși, utilizarea ecocardiografiei bidimensionale pentru a depista hipertensiunea pulmonară are o valoare prognostică importantă [81].

În cadrul evoluției severe a miopatiilor inflamatorii idiopatice, au fost raportate cazuri în care pacienții au dezvoltat slăbiciune musculară a faringelui și a mușchilor respiratorii, care, în cele din urmă, conduce la insuficiență respiratorie. Slăbiciunea musculaturii respiratorii poate fi evaluată obiectiv prin măsurarea forței maxime de inspirație și a forței expiratorii maxime. Cu toate că corticosteroizii și alți agenți imunosupresori reprezintă pilonii de bază în tratamentul MII, pacienții răspund diferit, nu în aceeași măsură și cu aceeași eficacitate, de aceea în cazul insuficienței ventilatorii cauzate de astenia musculară, este aplicată terapia de întreținere prin ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă, care a fost demonstrat că îmbunătățește calitatea vieții, iar în cazurile grave este instituită traheostomia cu ventilație mecanică [190].

Relatările bibliografice la subiectul pneumomediastinul spontan – o complicație rară, afirmă o prevalență de aproximativ 8,3% în rândul pacienților cu PM / DM, fiind cea mai frecventă afecțiune a țesutului conjunctiv cu care este asociată [108]. Remarcăm că pneumomediastinul spontan este mai frecvent la pacienții de sex masculin, în contrast cu predilecția procesului miopatic spre sexul feminin din PM/DM. În cadrul studiului efectuat de Le Goff B și colab. s-a

determinat că pentru fiecare caz de pneumomediastin examinat, concomitent s-a depistat BPI, ceea ce sugerează că acesta este un factor de risc pentru pneumomediastinul spontan, iar mortalitatea totală este estimată la 34%, aproape un sfert din cazuri ducând la deces în decurs de o lună de la debut [109]. După cum a fost enunțat mai sus în tratamentul pacienților cu miopatie inflamatorie idiopatică se utilizează mai mulți agenți imunosupresori, unii dintre care pot produce inflamația interstițială, care este dificil de deosebit de BPI asociată miozitei. Metotrexatul și ciclofosfamida sunt exemple de preparate care au fost asociate cu BPI indusă de medicamente. Rezultatele afișate în literatura indică că pneumonita cauzată de metotrexat poate să apară la orice doză și în orice moment pe parcursul tratamentului, deși cel mai frecvent apare în primul an de terapie și, de obicei, se rezolvă prin întreruperea acesteia [91]. Pneumonita indusă de ciclofosfamidă se prezintă în 2 moduri: fie ca o pneumonită acută la începutul tratamentului, fie ca un proces cronic, progresiv, după o terapie prelungită. Forma cronică tinde să persiste sau să avanseze în ciuda întreruperii tratamentului, în timp ce forma acută se poate îmbunătăți treptat după întrerupere. Au fost publicate date cu referire la alte DMARDs (excepție: metotrexat și ciclofosfamidă) cărora li s-a asociat pneumonita, evidențiind complexitatea managementului farmacologic în MII [75,184].

Prognosticul pacienților cu complicații pulmonare relatate în literatura de specialitate variază, aproximativ 40% dintre pacienți manifestă reducere funcțională cauzată de afectarea pulmonară, în timp ce alte 8% dezvoltă insuficiență respiratorie și necesită oxigenoterapie. Referitor la factorii asociați cu un prognostic negativ, cercetătorii au identificat vârsta mai mare la debutul bolii (>55 ani), parametri modificați ai testelor pulmonare funcționale la diagnostic, exprimați prin capacitate vitală forțată scăzută, capacitate vitală totală și capacitatea difuziei monoxidului de carbon [131]. Conform publicațiilor contemporane, boala pulmonară interstițială din cadrul MII atestă o mai bună rată a supraviețuirii în comparație cu fibroza pulmonară asociată miopatiilor inflamatorii idiopatică, cu 85%, 75% și 60% rate de supraviețuire la 1, 3 și 5 ani respectiv, cu un impact negativ asupra calității vieții [123].

Manifestările cardiovasculare reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în populația generală, cu toate acestea, în literatura de specialitate există informații limitate privind implicarea cardiacă la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatică, atât datorită rarității acestui grup de boli, cât și datorită faptului că complicațiile cardiace manifeste la acești pacienți sunt mai puțin evidente. Datele recent publicate au enunțat o rată a implicării cardiace de 75% la pacienții cu MII [116].

Recent, studiile bazate pe registre au raportat asociații între ateroscleroză și bolile reumatologice rare, inclusiv MII [235,236]. Rămâne de elucidat dacă ateroscleroza este conjugată cu implicarea cardiacă în MII sau alte mecanisme incriminate, cum ar fi inflamația în miocard,

inflamația sistemică sau afectarea vaselor mici. Cu toate acestea, patologia cardiacă subclinică ar putea reprezenta etapele timpurii ale remodelării cardiace, ce vor fi ulterior manifeste, în continuare sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica dacă afectarea subclinică se va dezvolta în cele din urmă într-o boală cardiacă clinic manifestă [123]. Relatările recente au specificat că elevarea enzimelor cardiace cum sunt troponina I și T, joacă un rol important în diagnosticul afectării cordului în procesul miopatic cu precizarea că troponina T este exprimată și în implicarea mușchilor scheletici. De menționat că la momentul actual sunt studiate recomandările specifice pentru tratamentul sau monitorizarea cardiacă a pacienților cu MII [116].

Datele afișate în literatură menționează că cele trei cauze majore ale mortalității cardiace la pacienții cu MII sunt similare cu cele întâlnite la populația generală: insuficiență cardiacă congestivă, infarctul miocardic și aritmiile [76]. Cauzele raportate ale mortalității datorită implicării cardiace în miopatiile inflamatorii idiopatice variază substanțial în literatura de specialitate cu o rată de la 14 până la 55 procente în diferite studii [50,132,199].

Referitor la factorii tradiționali de risc cardiovasculari (incluzând diabetul zaharat, hipertensiunea, dislipidemia, obezitatea și fumatul), dovezile afișate sugerează că ei sunt mai răspândiți la nivelul pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice decât în populația generală, aceștia a fost constatat în special în cazul obezitității abdominale [51,52,55]. De asemenea, s-a constatat o prevalență crescută a hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei la pacienții cu MII ce nu administrează tratament de bază, fapt care indică un efect propriu-zis al bolii adițional efectului datorat tratamentului pe termen lung cu glucocorticosteroizi [222,224]. Aceste constatări sunt în concordanță cu datele afișate pentru artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic [1,5]. Diederichsen și colab. au efectuat un studiu ce a abordat potențiala influență și asocierile dintre factorii de risc tradiționali CV, parametrii specifici MII și implicarea cardiacă [57]. Conform datelor afișate în acest studiu, CAC severă a fost asociată cu factorii de risc CV tradiționali, precum vârsta și fumatul, dar nu s-a demonstrat asocierea cu DM/PM în sine.

Aspectele fiziopatologice recent elucidate indică diferite mecanisme de implicare cardiacă în MII. Recent, Wang și colab., în studiul realizat, au constatat dislipidemie [222,224]. De notat că manifestarea prin valori scăzute ale colesterolului de înaltă densitate (HDL-c), trigliceride, iar raportul colesterol total / HDL (TC / HDL) a fost la pacienții cu MII noi diagnosticați și netratați, spre deosebire de lotul de control. Datele referitor la raportul elevat al TC / HDL se prezintă drept predictor al cardiopatiei ischemice, superior altor parametri lipidici cum ar fi colesterolul total și raportul HDL / lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) [114]. Evidențele actuale atestă corelarea raportului crescut TC / HDL și colesterolului total cu disfuncții cardiace subclinice la pacienții cu boală activă [186]. Prezența miocarditei la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice a fost

dovedită de studiile efectuate la autopsia pacienților, fiind identificate celule de tip inflamator în miocard [53,56]. Astfel, miocardita poate conduce la fibroză miocardică, care la rândul său provoacă rigidizare a ventriculilor, manifestată prin disfuncție diastolică sau apariția aritmiilor. În figura 1 sunt reprezentate modurile în care cordul este afectat în cadrul MII. Într-un studiu axat pe determinarea mediatorilor și markerilor în insuficiența cardiacă, a demonstrat că nivelul seric crescut de citokine proinflamatorii în populația generală corelează direct cu gradul de insuficiență cardiacă conform clasificării NYHA [4]. Ultimele probe științifice referitor la proteina chemoatractantă a monocitelor - 1 (MCP-1) și eotaxina (CCL11), în titre crescute, raportează asocierea acestora cu diverse disfuncții cardiace, fapt demonstrat de o cercetare pe un lot de pacienți cu JDM [187]. Anomaliile imunologice traduse prin prezența autoanticorpilor specifici și asociați miozitei (MSA și MAA) sunt instrumente puternice de diagnostic în MII și care definesc fenotipurile, inclusiv implicarea plămânilor [73]. Actualmente a fost identificată asocierea între particula de recunoaștere a semnalului (anti-SRP) și bolile cardiace la pacienții cu MII minori, însă dovezile sunt insuficiente în ceea ce privește pacienții adulți [76]. Astfel, în cazul copiilor ce suferă de MII a fost relatată asocierea anti-SRP cu devieri ale rezultatelor ECG și ecocardiografice [174].

Reiterăm că în lucrările de specialitate publicate sunt menționate mai multe tipuri de afectare cardiacă manifestate prin boala coronariană, aritmii, miocardită, pericardită, hipertensiune pulmonară și insuficiență și disfuncție cardiacă. După cum este bine cunoscut, principalul mecanism incriminat al bolii coronariene este ateroscleroza arterelor coronariene, fapt prezent și în cazul implicării cardiovasculare în MII (figura 3). Ungprasert și colab. au realizat o metaanaliză cu referire la riscul de boală coronariană la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice; astfel, ei au identificat 4 studii observaționale publicate cu date bazate pe registre și care au demonstrat un risc crescut de BC, cu o rată globală a riscului de 2,24 (CI 1,02 - 4,92) [217]. Cu toate acestea, singurul studiu de tip control inclus în analiza lui Ungprasert et al. nu a evidențiat un risc crescut de boală coronariană. Recent, a fost publicat un studiu retrospectiv care a avut ca țintă pacienții cu MII din Canada și cazurile de infarct miocardic și atac cerebrovascular de tip ischemic. Datele afișate au indicat un risc crescut de infarct miocardic în cazul pacienților cu dermatomiozită de trei ori și de patru ori pentru cei cu polimiozită, riscul cel mai înalt determinat a fost pentru ambele în primul an de la diagnosticare [171]. Studiile au continuat prin cercetarea mortalității datorată insuficienței cardiace și infarctului miocardic; astfel, un studiu realizat pe populație norvegiană ce cu diagnostic de MII și cu o durată medie a bolii de 5,5 ani, a depistat că rata mortalității prin infarct miocardic sau insuficiență cardiacă a fost mai mare la cei cu IBM (26%) decât la cei cu PM și DM (4 / 56, 7%). Cu toate acestea, pacienții cu IBM au avut vârsta medie mai mare 66,9 (0,9) față de 53,2 (1,5) ani [60].



Miocardita este evidențiată ca un mecanism probabil și o verigă importantă în disfuncția cardiacă a pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice, deoarece inflamația de la nivelul cordului este similară cu cea determinată în mușchii scheletici (figura 3). Gupta și colab. au realizat o studiere exhaustivă a literaturii privind biopsia cardiacă și au identificat datele a 68 de pacienți cu miopatii, aproape exclusiv în baza rezultatelor specifice la autopsie – infiltrate cu celule mononucleare localizate în zonele endomisiale și perivasculare ale mușchiului cardiac, cu sau fără manifestări vasculare și fibroză de substituție (infiltrat caracteristic la biopsia mușchilor scheletici), de asemenea, au fost stabilite infiltrate și în sistemul de conducere [4,76]. Datele afișate de Gupta et al. prezintă 38% dintre pacienți care aveau miocardită și 41% – fibroza miocardică, sugerând implicarea mușchiului cardiac la pacienții cu MII. Rezonanța magnetică cardiacă oferă posibilitatea investigării non-invazive a inflamației cardiace, datele studiilor recente afișează o proporție mare (62-75%) a pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice ce prezintă ameliorarea procesului inflamator și fibrozei din cadrul miocarditei [176,134,135]. Una din cele mai raportate implicări cardiace la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice sunt aritmiile și tulburările de conductibilitate. Cercetătorii versați în domeniu au prezentat rezultatele mai multor studii descriptive, ce au identificat modificări ale ECG, cum ar fi devieri nespecifice ale intervalului ST și undei T, anomalii de conducere sau extrasistole ventriculare la circa 32-52% dintre pacienții cu MII, fără a avea semne clinice de boală cardiacă [75,86,197]. Într-un alt studiu în care au fost evaluate rezultatele de la autopsie cu modificările ECG retrospectiv, la circa 13/18 (72%) din pacienți au fost identificate devieri electrocardiografice [53]. Studiul efectuat de Diederichsen și colab., în 2015, a consemnat că la pacienții adulți cu PM / DM s-a identificat electrocardiografic interval QTc mai mare comparativ cu lotul de control, în contextul în care QTc prelungit patologic este un predictor cunoscut pentru aritmii cardiace și moarte subită [59]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica relevanța clinică a QTc crescut la pacienții cu miopatii. Datele unui studiu efectuat în Norvegia pe un lot de pacienții cu JDM, cu durată medie a bolii de 17 ani, a constatat că 23/59 (39%) pacienți au prezentat mai multe anomalii ale ECG, comparativ cu lotul control corespunzător vârstei și sexului [27].

Relatările bibliografice referitor la hipertensiunea pulmonară (HTP) afișează date epidemiologice limitate, în mare parte fiind raportare de caz sau serii de cazuri, care specifică raritatea procesului în absența bolii pulmonare interstițiale sau a sindromului antisintetazic [112]. Metoda cea mai eficientă de screening este ecocardiografia, dar HTP trebuie confirmată prin cateterizarea inimii drepte. Datele publicate a două serii de cazuri retrospective, în care au fost incluși pacienți cu ASS, au raportat HTP la 8-9% dintre pacienți, în special secundare bolii pulmonare interstițiale [39,84]. Hipertensiunea pulmonară depistată în cadrul studiului realizat de

Hervier și colab. a agravat dramatic prognosticul, autorii afișând o rată de supraviețuire la 3 ani de 58% [81]. Aceste constatări susțin necesitatea efectuării screeningului pentru depistarea HTP, efectuat prin ecocardiografie la pacienții cu ASS, atât în momentul diagnosticării și apoi anual, așa cum este recomandat la pacienții cu scleroză sistemică, aceasta fiind o complicație care periclitează viața pacientului [152].

Insuficiența cardiacă reprezintă un sindrom clinic atât cu simptome caracteristice, cât și cu constatări fizice, în timp ce “disfuncția cardiacă” este un termen ce descrie modificările cardiace demonstrate prin diferite tehnici de imagistica cardiacă, dar fără simptome clinice. Insuficiența / disfuncția cardiacă sistolică se datorează afectării contracției ventriculului stâng și are ca rezultat reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FE). În cazul insuficienței / disfuncției cardiace diastolice, FE a ventriculului stâng este normală, dar rigiditatea patologică a ventriculului stâng cauzează un pattern de umplere limitată. Simptomele insuficienței cardiace sistolice și diastolice sunt bine cunoscute și ușor depistate, metoda imagistică de elecție pentru diagnosticarea tipului de insuficiență cardiacă este ecocardiografia. Prezența insuficienței cardiace sistolice severe la pacienții cu MII a fost descrisă în raportările de tip caz [163,190]. Cu toate acestea, studiile de tip control nu au demonstrat o prevalență crescută a insuficienței cardiace sistolice sau diastolice la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice. Pe de altă parte, studiile efectuate pe loturi de control au constatat disfuncție diastolică la pacienții cu MII, dar nu au fost evidențiate disfuncții sistolice. De menționat că aceleași cercetări au identificat o asocierie independentă între disfuncția diastolică și durata bolii, sugerând că implicarea cardiacă diastolică este o complicație pe termen lung a MII și indicând necesitatea examinării pacienților pe parcursul bolii [56,120,184,223]. Astfel, pentru constatarea disfuncției diastolice la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice este nevoie de atenție sporită, deoarece e o stare asimptomatică ce conduce la insuficiența cardiacă și pentru care nu sunt opțiuni terapeutice total eficiente.

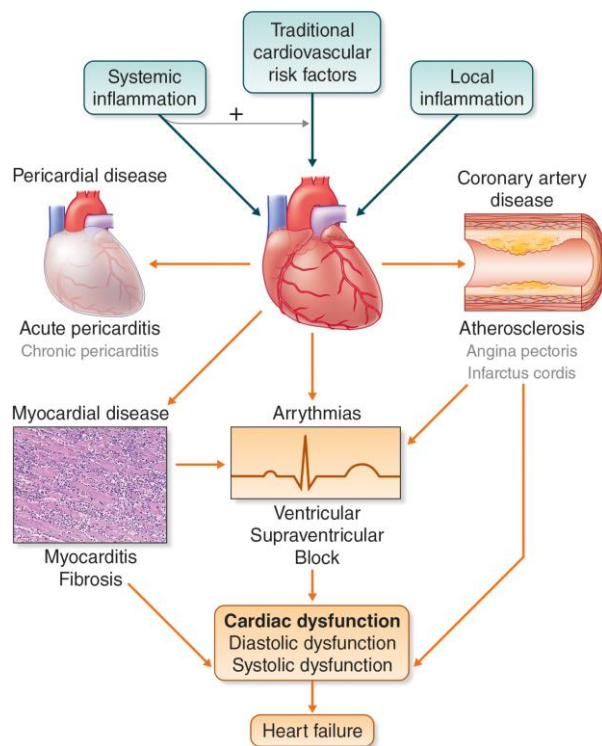


Figura 3. Mecanismele de lezare a cordului la pacienții cu miopatii[184]

Implicarea cordului are loc prin interacțiunea factorilor de risc cardiovascular, inflamației sistemice și locale, ce se pot manifesta prin pericardită, cardiopatie ischemică, ulterior cu miocardită și aritmii. Aceste boli cardiace pot evolua în disfuncție diastolică sau sistolică, iar când apar simptomele clinice, pacientul dezvoltă insuficiență cardiacă.

În prezent, nu există ghiduri în care să fie specificat tratamentul implicării cardiace în miopatiile inflamatorii idiopatice. Au fost publicate mai multe rapoarte de caz în care era indicat succes farmacologic al tratamentului aritmiilor, tulburărilor de conducere și insuficiența cardiacă atât la copii, cât și adulți cu miozită [95,190]. În acest context, relatările bibliografice menționează că complicațiile cardiace pot apărea în orice moment al evoluției bolii sub tratamentul cu imunosupresoare și chiar la pacienții cu remisiune [214]. Reiterăm că în cazul pacienților cu miopatii, factorii de risc cardiovascular sunt similari cu cei descriși pentru populația generală, de aceea prevenția și tratamentul lor este la fel de important [214]. Tratamentul dislipidemiei la pacienții cu MII este complex, statinele pot preveni bolile cardiovasculare în populația generală, dar pot fi și cauza miopatiei sau a înrăutățirii acesteia. Un studiu recent efectuat privind utilizarea hipolipemiantelor la pacienții cu MII a arătat că 76% dintre specialiști au prescris acest grup de medicamente, în 93% au fost remedii din grupul statinelor [2]. Autorii au precizat că aproximativ 10% dintre pacienți au prezentat agravarea simptomelor musculare, care au fost reversibile la întreruperea tratamentului cu statine. Astfel, managementul pacienților cu miopatii inflamatorii

idiopatice cu implicarea cardiacă necesită o adaptare individuală a terapiei specifice cardiace [184].

Un alt areal al implicării sistemice din cadrul miopatiilor inflamatorii idiopatice adițional celui cardiac și pulmonar este sistemul digestiv. Drept țintă a procesului miopatic poate fi orice segment al tractului gastrointestinal, începând de la orofaringe, esofag, stomac, ficat, intestin subțire, colon și rect, identificate la pacienții cu miopatie inflamatorie idiopatică. Cercetătorii versați în domeniu au afișat diferite rezultate cu referire la afectarea sistemului digestiv în cadrul miopatiilor [17,62,156]. Diversitatea complicațiilor gastrointestinale este dictată atât de angajarea musculaturii pe întreg traiecul acestuia, cât și de afectarea sistemică a vaselor și reacțiile adverse provocate de agenții medicamentoși administrați la acești pacienți. Incidența manifestărilor gastrointestinale este subestimată, deoarece unele dintre ele nu prezintă simptome sau sunt minimanifeste [7,10,11,13,17].

O serie de studii ce vizează acest subiect au raportat disfagia ca cel mai frecvent simptom digestiv la pacienții cu MII, datele variind între 10 și 73% cazuri [191]. De menționat că disfagia reprezintă atât un simptom clinic relatat de pacient ca dificultate de înghițire a alimentelor solide sau lichide, senzație de arsură, dar și voce nazonată, răgușire sau regurgitarea nazală a bolusului alimentar, cât și o afecțiune depistată prin metode paraclinice la radioscopie baritată sau manometria esofagului. Astfel, potrivit datelor afișate a mai multor studii clinice efectuate pe diferite continente, disfagia a fost depistată în 29% de cazuri în Australia, 30% în Brazilia, 31-43% în Canada, 45% în SUA, 47% în Bulgaria și 52% în Suedia; o rată mai joasă a fost identificată într-un lot de pacienți din Singapore – 11% cazuri pacienți cu MII [62,86,188]. Potrivit unui studiu efectuat de Clinica Mayo, care au examinat 783 de pacienți cu diagnosticul de miopatie inflamatorie idiopatică, la 62 de pacienți a fost depistată disfagia, cele mai frecvent raportate simptome de către pacienți au fost dificultatea deglutiției pentru solide și alimente uscate (96%), senzație de alimente blocate în gât (85%) și tuse în timpul mâncării (75%) [156]. Prezența disfagiei la pacienții cu MII a fost corelată cu boală activă și risc crescut de deces în primele 12 luni de boală [62,71].

Un alt studiu condus de Ortigosa et al., 2014, a evaluat spectrul manifestărilor gastrointestinale la pacienți cu miopatii și a remarcat gastrita ca cea mai frecventă manifestare în MII – 20,2%, urmată de hipotonie esofagiană – 11,0%, boală ulceroasă și steatoză hepatică depistate similar la 7,3% pacienți [159]. Kalluru și colab. au raportat rata gastritei de 10%, în contextul în care cercetarea efectuată a inclus 20 de pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice [97]. Potrivit unei cercetări efectuate pe 117 pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice, ulcer

gastric și duodenal a fost identificat la 3% de pacienți, reflux gastroesofagian în 1,8% și hepatita autoimună în 0,6% cazuri [191].

Studiile recente în miopatii au fost axate pe descoperirea autoanticorpilor responsabili de dezvoltarea MII, însă nici unul din acești autoanticorpi nu au fost raportați a fi specifici afectării tractului gastrointestinal [181]. În literatura de specialitate au fost puține rapoarte referitor la pacienți cu miopatii și afectarea cavității bucale. Referitor la manifestările cavității bucale, s-a pronunțat studiul retrospectiv din Ungaria, care a demonstrat că xerostomia – 26,5% asociată cu cariile dentare sunt cele mai frecvente simptome, urmată de slăbiciunea mușchilor masticatori la acești pacienți [133]. Datele publicate relevă că afectarea pancreasului, căilor biliare și ficatului se întâlnesc mai rar, fiind depistate în 5-8% cazuri. Despre vasculita gastrointestinală și consecințele ei, manifestate prin tromboză, ischemie și perforație, situații care necesită intervenție de urgență, datele statistice la ora actuală sunt puține și neconcludente [71,191].

Ipotetic, ar putea fi implicat și nivelul inferior al tractului gastrointestinal, de exemplu sfincterul anal, fiind un mușchi striat. Cu toate acestea, în literatura de specialitate am găsit puține cazuri de miopatii inflamatorii idiopatice raportate, la care s-a asociat incontinență rectală din cauza afectării sfincterului extern [221].

Complicațiile prin infecții oportuniste la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice sunt destul de frecvente, iar unii factori predispozanți, cum ar fi implicarea esofagiană superioară, calcinoza cutis, insuficiența ventilatorie datorată lezării diafragmei și terapia imunosupresoare par a fi implicate [96]. Deși mai multe studii au descris complicațiile infecțioase în miozită, cercetări pe loturi mari de pacienți, urmăriți în dinamică pe o perioadă lungă de timp sunt limitate [44,128,131,154].

Recent, cercetătorii în domeniu au publicat datele celei mai noi cercetări efectuate pe 204 pacienți cu MII, astfel din lotul examinat la 6,4% pacienți cu miopatii au fost depistate complicații infecțioase, iar la 38,5% din aceștia pe parcursul bolii au fost prezente două infecții diferite. Autorii au concluzionat că tratamentul imunosupresiv, incluzând glucocorticoizi în doze mari și terapia biologică, a fost principalul factor de risc pentru dezvoltarea infecțiilor oportuniste (IO) la pacienții cu miozită. De asemenea, se menționează că mortalitatea prin IO nu a fost diferită de restul coortei. Redondo-Benito și colab. menționează că în 44,4%, agenții patogeni ai infecției au constituit virusuri, în special, virusul varicelo-zoster (VZV) și citomegalovirus (CMV), în 22,2% cazuri au fost identificate bacterii: *Salmonella* sp., *Mycobacterium tuberculosis* și *M. chelonae*. Infecții cu fungi au fost depistate în 16,7%, cu *Candida albicans* și *Pneumocystis jirovecii* [172].

Virusurile familiei Herpes viridae (VZV și CMV) sunt incriminați a fi responsabili pentru infecțiile virale la pacienții cu miopatii din alte cercetări mai vechi, care au relatat rata de 1,04-

2,45% de cazuri [44,131,154]. Ipoteza emisă de cercetători ar fi că VZV are un tropism special pentru celulele T de memorie activate, care se găsesc, de obicei, în infiltratele inflamatorii ale mușchilor scheletici [79,216]. Referitor la vaccinarea contra herpes zoster, aceasta s-a dovedit a fi eficientă la persoanele mai în vârstă, dar datele privitor la pacienți imunosupresați sunt limitate [178,218]. După cum a fost menționat anterior, tratamentul cu glucocorticoizi este principalul pilon al terapiei imunosupresoare la pacienții cu miopatii, dar acesta este asociat și cu un risc crescut de dezvoltare a IO. Relatările bibliografice demonstrează că doza cumulativă și doza zilnică medie de corticosteroizi, administrate în decursul primului an de boală, împreună cu antecedentele de puls-terapie, crește probabilitatea de a dezvolta tuberculoză (TBC) cu până la de cinci ori mai mare decât riscul în populația generală [102]. Astfel, asocierea TB cu terapia biologică este bine descrisă în literatura de specialitate și există mai multe ghiduri privitor la reducerea riscului acestei infecții [81]. Recomandările internaționale pentru gestionarea infecției cu TB latente la pacienții cu boli reumatologice sunt bine stabilite în ceea ce privește terapiile biologice, dar nu sunt atât de clare cu referire la alte terapii imunosupresoare, inclusiv glucocorticoizi. De aici și premisa screeningului pentru TB latent înainte de a începe tratamentul imunosupresiv mai agresiv și / sau când dozele de prednison depășesc 15 mg/zi timp de cel puțin o lună [92]. Pacienții imunosupresați, printre care sunt și pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice ce administrează remedii imunosupresoare, dezvoltă un risc crescut de infectare cu Salmonella non-tifoidă [172].

Este important de subliniat necesitatea de suspiciune a unei infecții oportuniste la pacienții cu miopatii și că medicii trebuie încurajați să utilizeze toate măsurile disponibile pentru a preveni aceste infecții, chiar dacă nu există linii directoare privind profilaxia miozitelor. Mai mult, trebuie de ținut cont de faptul că managementul adecvat, optimizarea tratamentului imunosupresiv și administrarea altor terapii utile, cum ar fi imunoglobulină intravenos, terapia fizică, ar putea fi de mare folos pentru acești pacienți [172].

Pacienții cu boli reumatologice au susceptibilitate sporită pentru a dezvolta osteoporoză, inclusiv în cazul pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice. Cercetătorii versați în domeniu au stabilit factorii de risc pentru osteoporoză, vârsta, sex, rasă, indicele masei corporale.

Osteoporoza este o afecțiune caracterizată prin: dereglări sistemice ale masei osoase și microarhitecturii, ceea ce duce la creșterea probabilității de fracturi ale vertebrelor, articulațiilor și în alte structuri [170]. Fracturile osteoporotice generează o morbiditate înaltă și o povară financiară importantă, cu fractura articulației coxofemorale, constituind una din cele mai severe complicații ale osteoporozei, dat fiind faptul că acestea pot induce handicapul fizic permanent, pierderea autonomiei, instituționalizarea și creșterea riscului de deces [110]. Datele mai multor studii ce au explorat relația dintre miopatiile inflamatorii idiopatice și osteoporoză, au concluzionat că

osteopenia este frecventă la pacienții cu dermatomiozită juvenilă și se agravează o dată cu progresia bolii [23,196]. Osteoporoza și fracturile sunt, de asemenea, frecvente la femeile adulte cu DM / PM [110]. Cercetătorii în domeniu au emis ipoteza că această complicație poate fi atât secundară bolii prin reacția inflamatorie cronică, imobilizare, cât și datorată tratamentului cu glucocorticosteroizi și imunosupresoare [179,219].

Datele publicate ale unui studiu efectuat pe 1179 pacienți cu MII și 4716 subiecți din lotul de control au determinat că incidența osteoporozei la pacienții cu miopatii a fost de 16,14 cazuri la 1000 de populație/ an, iar în lotul de control aceasta a constituit 6,59, ceea ce indică o relație strânsă între osteoporoză și MII. Autorii au emis ipoteza că pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice ar putea avea o incidență crescută a osteoporozei ca rezultat al slăbiciunii musculare și imobilizării progresive, care duce la intensificarea pierderii osoase și a osteoporozei. O altă explicație oferită de autori este posibilitatea ca modificările în sistemul imunitar și tratamentele medicamentoase administrate pacienților cu miopatii să fie implicate în patogeneza tulburărilor osteoporotice. Rezultatele studiului mai sus menționat, de asemenea, precizează importanța glucocorticosteroizilor în dezvoltarea osteoporozei, astfel riscul de osteoporoză crește odată cu mărirea dozei cumulative a GCS [111]. În literatura de specialitate regăsim date precum că mai multe boli autoimune au asociat un risc crescut de fracturi osteoporotice, care nu este explicat în întregime de factorii de risc tradiționali, astfel, autoimunitatea propriu-zisă poate juca un rol în patogeneza [98]. Există dovezi restrânse precum că autoimunitatea și inflamația asociată împreună cu deficiența vitaminei D joacă un rol esențial în patogeneza osteoporozei [97]. Ghidurile internaționale recomandă administrarea suplimentelor de calciu cu vitamina D și inițierea bifosfonaților cu scop profilactic la pacienții cu boli autoimune care necesită corticosteroizi. Respectarea acestor indicații va reduce riscul de osteoporoză, îmbunătățirea calității vieții și reducerea mortalității [110].

Rezultatele unui studiu efectuat pe un lot de 40 de paciente cu DM/PM, pornind de la ipoteza că osteoporoza este mai frecvent întâlnită la femei, au determinat o rată a acesteia de 42%. Rezultatele cercetării au permis identificarea asocierii între modificările densității osoase și greutatea scăzută a pacientelor, în contextul în care este cunoscut faptul că masa corporală joasă reprezintă un factor predictor al osteoporozei și este asociat riscului de fractură la femeile sănătoase cu vârsta cuprinsă între 40 și 59 ani. Autorii au emis ipoteza că greutatea scăzută la subiecții cu DM / PM cu afectarea densității minerale osoase, poate fi rezultatul bolii cronice, chiar și în absența markerilor inflamatorii crescuți [148].

Studiul efectuat de Gupta și colab., pe un lot de 100 pacienți cu MII, au determinat fracturile vertebrale asimptomatice prezente la circa 50% dintre pacienți, indiferent de sex, vârstă, statutul menopauzal sau alți factori de risc tradiționali. Autorii au specificat ca singurul factor

asociat cu prevalența fracturilor a fost densitatea minerală osoasă scăzută la epifezele radiusului. De asemenea, cercetătorii au stabilit că factorii de risc tradiționali pentru osteoporoză au avut rol predictiv pentru fracturi numai în subgrupul de femei în postmenopauză [75].

Referitor la sistemul endocrin, în literatura de specialitate am identificat informație redusă, cercetătorii în domeniu menționând apariția diabetului zaharat drept implicare endocrină frecventă. Astfel, diferite studii afișează variate rate ale DZ de la 10 la 26,3% [173,192].

Referitor la lezarea cutanată, cea mai frecvent depistată este calcinoza, rezultatele recente afișate de Fredi et al. au stabilit o rată de 21,6% din lotul de pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice. Autorii au precizat că calcinoza la subiecții cercetați a apărut la o durată medie a bolii de 43,7 luni, ceea ce poate fi interpretată ca consecința a bolii, și nu ca manifestare. La analiza multivariată, cercetătorii au determinat ca factori predictivi durata bolii mai mare, pozitivitatea anti-PM / Scl și anti-NXP2 comparativ cu pacienții fără calcinoză. De menționat că prezența anti-NXP2 este asociată unui fenotip distinct de calcinoză, cu debut precoce și diseminare rapidă [69]. Deși paniculita este mai rar întâlnită la pacienții cu DM versus pacienții cu LES, în literatura de specialitate am identificat mai multe studii de caz publicate, care pun în evidența problema diagnosticului diferențial [14,182].

Asocierea dintre tumorile maligne și PM în literatura de specialitate a fost discutată de la începutul secolului XX, când a fost raportată prima dată PM în asociere cu carcinom gastric [233]. Au fost efectuate multiple studii care au cercetat relația dintre MII și riscul crescut de malignitate, însă rezultatele acestora au fost neconcludente.

Recent, au fost publicate rezultatele unei metaanalize, în care Qiang și colaboratorii și-au propus să studieze riscul general de malignitate la pacienții cu DM / PM comparativ cu riscul din populația generală. Autorii au determinat că riscul global este mai mare la pacienții cu DM decât la cei cu PM, referitor la repartizarea pe sexe, s-a identificat că riscul de malignitate este mai mare la bărbați decât la femei cu DM. Cercetătorii au stabilit, de asemenea, că riscul relativ este mai mic pentru bărbați decât pentru femeile cu PM. Riscul de tumori maligne printre pacienții cu DM este mai mare în primul an după diagnosticare, apoi scade treptat în perioada de la 2 până la 5 ani de boală, dar rămâne ușor ridicată chiar și după 5 ani. De menționat că autorii au determinat că riscul malignității în rândul pacienților cu DM este mai mare la pacienții cu vârsta peste 45 de ani [101,168]. Referitor la tumorile maligne la pacienții cu miopatii, în literatura de specialitate am identificat doar raportări de cazuri sau serii de cazuri minore.

Inflamația sistemică din cadrul procesului mioptic poate provoca hipercoagulabilitate prin creșterea regulării procoagulantelor, scăderea nivelului de anticoagulante și suprimarea fibrinolizei. Datele unui studiu recent a permis autorilor să concluzioneze că pacienții cu PM / DM



prezintă un risc crescut de evenimente tromboembolice venoase (VTE), inclusiv pentru embolia pulmonară și tromboza venelor profunde. Deși rolul profilaxiei evenimentelor tromboembolice la pacienții cu MII rămâne neclar, autorii concluzionează necesitatea studiilor suplimentare și recomandă medicilor practicieni să monitorizeze cu atenție pacienții cu PM / DM pentru VTE, în special cei ce prezintă și alți factori de risc convenționali [ 37,115]. Cu referire la evenimentele arteriale, autorii unui studiu au constatat o incidență ridicată în grupul pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice versus lotul de control. Factorii tradiționali de risc, în special hipertensiunea arterială și tulburările spectrului lipidic, au avut rol predictiv pentru evenimentele arteriale, în timp ce antiinflamatoarele nesteroidiene au fost invers relaționate. Rezultatele cercetării au permis autorilor să deducă necesitatea strategiilor direcționate în vederea reducerii riscului la pacienții cu miopatii [212].

Reiterăm că miopatiile inflamatorii idiopatice sunt un grup de boli autoimune rare cu prognostic modest și multitudine de consecințe. Un aspect important, studiat pe parcursul mai multor cercetări, este rata și cauzele mortalității pacienților cu miopatii. Rata mortalității specificată în literatura de specialitate variază în funcție de mărimea lotului studiat și metodele de cercetare, de la 53 la 91% pe parcursul a 10 ani. Cele mai multe studii au evaluat supraviețuirea pe termen lung, mai puține au determinat mortalitatea pe termen scurt [21,130,183,202]. Datele unui studiu recent care a cercetat mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice din America, a raportat rata de 4,5% cazuri, cauza principală de deces constituind-o infecțiile[151]. Studiile anterioare au relevat câțiva factori de predicție negativă ale PM / DM, inclusiv boala pulmonară interstițială, tumorile maligne, întârzierea diagnosticului, infecțiile, trombocitopenia, prezența anticorpilor antisintetazici (ASA), implicarea cardiacă și diabetul [21,89,151,232,228]. Datele studiului realizat de Yu et al., care a analizat 192 de cazuri, a prezentat o rată ridicată a mortalității – 28,6%, iar ca factori predictivi de supraviețuire redusă pentru pacienții cu PM și DM au fost identificați trombocitopenia, diabetul zaharat și cancerul[232]. Rojas-Serrano J. și colab. au efectuat un studiu axat pe pacienții cu sindrom antisintetazic pozitiv, în care au demonstrat că factorii asociați supraviețuirii se includ: extinderea implicării pulmonare, capacitatea vitală forțată scăzută la evaluarea inițială și prezența artritei [175]. În cadrul cercetării realizate de Wu et al., a fost raportată o rată a mortalității intraspitalicești de 6,4%, factori predictivi ai acesteia au fost infecția pulmonară, pneumomediastinul, papulele Gottron și VSH-ul crescută. Mai mult, în studiul efectuat de Wu și colab., infecția pulmonară a fost identificată drept cel mai puternic predictor al prognosticului rezervat la pacienții cu PM / DM [231].

Datele publicate ale unui studiu fundamental și care a inclus 716 pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice, a determinat rata totală a mortalității de 31% spre deosebire de 12% în populația generală, la un an de la stabilirea diagnosticului – 9%, 5 ani – 23% și la 10 ani – 31% cazuri. Autorii menționează că la momentul cercetării pacienții cu miopatii au avut o vârstă mai tânără versus populația generală – 73 și 79 ani, iar din punct de vedere al repartizării pe sexe, au predominat femeile, 56% vs 47%, pacienți cu MII vs populația generală. Potrivit autorilor, cauzele principale de deces au fost bolile pulmonare, urmate de cele cardiovasculare [61].

Reieșind din cele expuse, putem concluziona că datele epidemiologice referitor la miozite sunt neconcludente, fapt explicat prin studii clinice efectuate pe grupuri mici de pacienți și utilizarea criteriilor variate de diagnostic și clasificarea bolii. Detectarea anticorpilor specifici miopatiilor în fază precoce a bolii permite nu numai diagnosticarea fenotipului, dar și prezicerii evoluției și pronosticului bolii. Setul nou de criterii de clasificare ACR/EULAR demonstrează specificitate și sensibilitate superioară celor existente anterior. Mecanismele patogenetice ale miopatiilor inflamatorii idiopatice sunt bazate pe interacțiunea complexă a trei verigi: factori genetici, excitanți din mediul înconjurător și răspunsul imun. Conduita pacientului cu miopatii inflamatorii idiopatice implică abordare multilaterală, multidisciplinară și individualizată. Implicarea pulmonară în cadrul miopatiilor inflamatorii idiopatice variază de la 21 la 78%, iar ca și consecință agravează pronosticul și conduce la rata de supraviețuire scăzută. Similar cu alte boli autoimune, miopatiile inflamatorii idiopatice sunt asociate cu un risc crescut de boli cardiovasculare, cu o rată de până la 75%, principalele mecanisme responsabile pentru implicarea cardiacă rămân a fi ateroscleroza și inflamația miocardică. Disfagia prezentă la pacienții cu miopatii este corelată cu boală activă și risc crescut de deces în primul an de boală. Infecțiile oportuniste sunt consecințe importante ale bolii, condiționate de tratamentul imunosupresiv și care necesită atenție sporită ca management ulterior. Riscul de tumori maligne este mai mare în primul an de la diagnosticare, apoi scade treptat în perioada 2 până la 5 ani de boală.

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului de studiu

Conform scopului și obiectivelor trasate, am planificat un studiu transversal, astfel am selectat un lot de 74 de pacienți cu diagnosticul de MII, stabilit în conformitate cu criteriile de clasificare ACR/EULAR, 2017, ce includ manifestări musculare clinice și cutanate, variabile de laborator, electromiografice, rezultatele biopsiei musculare. Subiecții din studiu au fost cercetați complex.

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina medicină internă – semiologie a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (rector–academician al AȘM, profesor universitar Ion Ababii), la baza clinică a Institutului de Cardiologie (director – dr. șt.med., conf. cercetător Vitalie Moscalu), secția IV – Malformații cardiace dobândite (șef secție – dr. Ana Știrbul), în perioada decembrie 2015 – mai 2018. Pacienții au semnat benevol acordul informat pentru participare în cercetare. De notat că studiul a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (nr. 66 din 23.05.2016) al IP USMF „Nicolae Testemițanu”, iar examinarea pacienților a demarat după semnarea acordului de înrolare în studiu.

Pentru uniformizarea lotului de cercetare au fost stabilite următoarele criterii de includere și excludere:

#### **Criteriile de includere în studiu:**

Vârsta peste 18 ani

Diagnosticul de MII stabilit conform criteriilor ACR/ EULAR, 2017

Durata bolii mai mult de 6 luni

Acordul informat al pacientului

#### **Criterii de excludere din studiu:**

Refuzul pacientului

Boli neuromusculare preexistente

MII asociată neoplaziei sau postinfecțioase

Miopatie indusă de medicamente sau toxine (statine, GCS, alcool)

Asocierea altor boli reumatologice

Pentru asigurarea reprezentativității datelor, volumul eșantionului a fost calculat prin aplicarea formulei pentru studiul de tip transversal.

În baza formulei respective s-a calculat eșantionului reprezentativ:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2$$

unde:

d – eroarea admisă (d=0.03)

(1-  $\alpha$ ) – nivelul de încredere - pentru 95,0% de semnificația rezultatelor obținute

$Z_{\alpha}=1,96$

P– conform datelor epidemiologice afișate în literatura de specialitate [53], miopatiile inflamatorii idiopatice se întâlnesc în 8,7 la 100 mii populație/an (P=0,0087).

Întroducând datele în formulă, am obținut:

$$n = 0,0087 \times 0,95 \left( \frac{1,96}{0,03} \right)^2 = 36,77,$$

n x design efect = 36,77 x 1,5 = 55,16 și la aplicarea ratei de 10,0% de non-răspuns n=61 de pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice ce prezintă eșantionul reprezentativ.

Aplicând criteriile de includere și excludere asupra lotului de studiu în mărime de 74 de pacienți, am determinat că la 4 subiecți au fost prezenți anticorpi anti-Borellia burgdoferi și la încă 3 subiecți au fost stabilite alte boli reumatologice, ca artrita reumatoidă și polimialgie reumatică. Aceste condiții s-au suprapus criteriilor de excludere din studiul nostru și, prin urmare, pacienții respectivi au fost excluși din cercetare. Astfel că studiul nostru a inclus 67 de pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice.

Ne-am propus să redăm panoramic caracteristica generală a pacienților din lotul de studiu, rezultatele fiind afișate în tabelul 2.

Analiza datelor din tabelul 2 denotă faptul că au predominat femeile cu un raport femei:bărbați de 3,2:1 subiecți. În cele ce urmează am determinat repartiția mediului de reședință a pacienților din lotul de studiu, astfel am constatat o distribuție de 55,2% în mediul rural și 44,8% cazuri în cel urban. Pacienții incluși în cercetare au deținut asigurare medicală.

Consemnăm că 28 (41,8%) pacienți au avut diverse grade de dizabilitate, apreciate conform Consiliului Național pentru Determinarea Dizabilității și Capacității de Muncă [6].

Referitor la statutul marital al pacienților din lotul de studiu, am depistat prevalarea subiecților căsătoriți în 61 (91,04%), persoanele văduve, divorțate și celibatarii câte 2 (2,99%) cazuri, respectiv. De notat că 33 (49,25%) de pacienți din cei 67 locuiesc împreună cu soțul sau partenerul de viață, alții 3 (4,47%) împart locuința cu copii, următorii 2 pacienți au declarat că la momentul cercetării locuiesc singuri. Un element aparte este conviețuirea subiecților din studiu atât cu partenerul de viață, cât și cu copiii, care se regăsesc în 43,2% cazuri.

Tabelul 2. Caracteristica generală a pacienților din lotul de studiu

Parametrii evaluați	Pacienți cu MII, nr. abs	Pacienți cu MII, %
Sexul		
• femei	51	76,11
• bărbați	16	23,89
Mediul de reședință		
• urban	30	44,77
• rural	37	55,23
Asigurare medicală	67	100
Dizabilitate	28	41,79
Status marital		
• căsătorit/ă	61	91,04
• văduv/ă	2	2,99
• divorțat/ă	2	2,99
• celibatar/ă	2	2,99
Ce persoane locuiesc în familie/gospodărie		
• soțul/partener de viață	33	49,25
• copil/copii	3	4,48
• partenerul de viață și copiii	29	43,28
• singur	2	2,99

Astfel, putem concluziona că la evaluarea pacienților pe aspectul sociodemografic s-a determinat predominarea femeilor cu o rată femei:bărbați de 3,2:1, din mediul rural, a persoanelor căsătorite-91,04% și care locuiesc cu partenerul de viață.

## 2.2. Metode generale și speciale de examinare a pacienților investigați

Conform designului (figura 4), pacienții au fost supuși unui examen complex și multilateral prin evaluări generale și speciale, direcționat spre aprecierea gradului de activitate a bolii, lezării organelor, calității vieții pacienților și a gradului de corelație între acestea. Datele colectate au fost introduse în tabele electronice de tip Excel, în baza chestionarului special elaborat, ce a inclus date demografice despre pacient, manifestările clinice ale bolii și rezultatele evaluărilor paraclinice.

Abordarea multilaterală a pacienților a presupus examenul general și special. Evaluarea generală a inclus chestionarea, examenul clinic pe sisteme și organe, antropometria cu aprecierea IMC, investigații de laborator generale.

Examenul special a inclus efectuarea investigațiilor și aplicarea chestionarelor specifice pentru cuantificarea activității bolii și a consecințelor miopatiilor. Au fost interpretate și analizate rezultatele investigațiilor imunologice, evaluarea globală a maladiei de către medic și de către pacient, testul manual muscular, indicele de lezare a bolii, calitatea vieții.

### **Metode generale de examinare**

**Interogarea** a fost efectuată conform unui chestionar special elaborat de noi, adaptat în baza unor chestionare validate pentru studiile clinice ale MII, care include atât date de pașaport (informații despre vârstă, sex, domiciliu), cât și detalii privind debutul și durata bolii, tipul accesului la consultația specialistului, expresia clinică a bolii, investigațiile efectuate, tratamentul stratificat, efectele secundare, prezența factorilor de risc, patologii concomitente (Anexa 1. Fișa de evaluare a pacientului cu MII).

Antropometria a presupus determinarea Indicelui Masei Corporale (IMC) conform formulei Quetelet ( $IMC = kg/m^2$ ) cu aprecierea gradului de obezitate când valoarea IMC a depășit  $30 kg/m^2$ .

Examenul clinic al pacienților a fost efectuat standardizat, pe sisteme și organe, o atenție deosebită a fost acordată tegumentelor și sistemului musculoscheletal. Eruptiile cutanate joacă un rol important atât în diagnosticul bolii, cât și al recăderii acesteia. Considerate a fi semne patognomonice pentru dermatomiozită, rashul heliotrop, papulele și semnul Gottron, de asemenea, am fost interesați de asemenea semne clinice ca eritemul în formă de “V” și “șal”.

Investigațiile paraclinice de laborator au fost realizate la baza IMSP Institutul de Cardiologie, cu excepția anti-Jo-1, care a fost efectuat la laboratorul Synevo, iar rezultatele obținute au fost interpretate conform valorilor de referință a acestor laboratoare.

Markerii inflamației au fost reprezentați de viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C reactivă (PCR). Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) reprezintă rata la care are loc sedimentarea hematiilor dintr-o probă de sânge cu anticoagulant, într-o oră. Se apreciază prin metoda Westergreen, iar valorile de referință au fost de 2-10 mm pentru femei și 2-15 mm pentru bărbați. Proteina C reactivă (PCR) a fost dozată cu ajutorul testului latex, valorile ce au depășit 6 mg au fost apreciate ca patologice.

Glicemia bazală reprezintă glucoza a jeun și a fost determinată prin metoda spectrofotometrică, cifrele mai mari de  $\geq 7,0$  mmol/l au necesitat consultația endocrinologului.

Ureea serică este indicator al ratei de filtrare glomerulară și se apreciază prin metoda enzimatică colorimetrică, valorile de referință sunt  $< 43$  mg/dL.

Creatinina serică este un al indicator al ratei de filtrare glomerulară, mai specific și mai sensibil decât ureea, și se determină prin metoda enzimatică colorimetrică, valorile cuprinse 53-97  $\mu$ mol/l se consideră normă.

Lipidograma reprezintă fracțiile lipidice calculate după formula Friedewal, în componența căreia sunt colesterolul total, lipoproteinele cu densitate joasă LDL, lipoproteinele cu densitate înaltă HDL și trigliceride, determinate prin metoda enzimatică (spectrofotometrică).

### **Metode speciale de examinare**

Dintre evaluările speciale de laborator au fost efectuate determinarea titrurilor de autoanticorpi anti-Jo-1, valorile serice ale creatinfosfokinzei, alaninaminotransferaza și/sau aspartataminotransferaza și/sau lactatdehidrogenaza.

Anticorpii anti-Jo-1 reprezintă cel mai frecvent depistat anticorp în cadrul miopatiilor inflamatorii idiopatice, au fost determinate prin metoda imunoenzimatică cu detecție prin fluorescență (FEIA), valorile mai mult de 10 U/mL sunt considerate pozitive.

Creatinkinaza (CK) este o enzimă serică ce transformă creatina în creatinină și există sub trei forme: musculară, miocardică și cerebrală. Importanța acesteia este dictată de valorile elevate ale CK totale în suspectarea diagnosticului de MII, astfel valori de referință sunt >170 u/L și se determină prin metoda spectrofotometrică.

Alaninaminotransferaza (ALAT) și aspartataminotransferaza (ASAT) sunt enzime din clasa transaminazelor și se găsesc preponderent în ficat, dar și în mușchii scheletici, de aceea ele se titrează în miopatii. Astfel, pe lângă informație despre funcția hepatică, ele traduc și o activitate a MII. Valori de referință- <40 u/L.

Lactatdehidrogenaza (LDH) este o altă enzimă ce se găsește în multe structuri tisulare, dar și în mușchii scheletici, fiind un indicator nespecific de lezare. Se determină prin metoda spectrofotometrică cu valorile de referință 135-225 u/L.

### **Instrumente specifice de apreciere**

Conform IMACS-ului, pacienții cu miopatii trebuie să fie evaluați prin aspectele: activitatea bolii și consecințele acesteia, astfel au fost create instrumente specifice ce și-au demonstrat eficacitatea și au fost validate [19,117]. Pentru aprecierea activității bolii au fost folosite evaluarea globală a maladiei de către medic (MDGA) și de către pacient (PGA) și testul muscular manual a 8 grupe de mușchi (MMT-8). Instrument specific pentru determinarea consecințelor MII a fost indicele de lezare în miozite. Calitatea vieții este un alt indicator studiat prin intermediul chestionarului SF-8.

Pe parcursul a 4 decenii de când au fost elaborate criteriile Bohan și Peter, cercetătorii au încercat să identifice setul cu cea mai mare sensibilitate și specificitate. Recent, echipa multidisciplinară focusată pe studierea miopatiilor - Grupul Internațional de Evaluare în Miozite și Studii Clinice (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group- IMACS) a publicat setul care preliminar a demonstrat sensibilitate și specificitate net superioară celorlalte (tabelul 3).

**Tabelul 3. Setul de criterii de clasificare ACR/EULAR 2017 pentru miopatiile inflamatorii idiopatice**

Nr./o	Parametri
1	Vârsta la debutul primului simptom până la 18, 18-40, mai mult de 40 de ani
2	<p>Astenie musculară simetrică obiectivă, de obicei progresivă, proximală, a extremităților superioare</p> <p>Astenie musculară simetrică obiectivă, de obicei, progresivă, proximală, a extremităților inferioare</p> <p>Flexorii gâtului sunt relativ mai slabi decât extensorii</p> <p>Mușchii proximali ai picioarelor sunt relativ mai slabi decât mușchii</p>
3	<p>Erupții cutanate heliotrope</p> <p>Papulele Gottron</p> <p>Semnul Gottron</p>
4	Disfagia sau afectarea motilității esofagului
5	<p><b>Variabile de laborator majorate</b></p> <p>Activitatea creatinkinazei (CK) serice</p> <p>Activitatea lactatdehidrogenazei (LDH) serice sau</p> <p>Activitatea aspartataminotransferazei (ASAT) serice sau</p> <p>Activitatea alaninaminotransferazei (ALAT) serice</p>
6	Autoanticorpi anti-Jo-1
7	<p><b>Biopsia musculară</b></p> <p>Infiltrarea endomisială cu celule mononucleare, dar să nu invadeze miofibrilele</p> <p>Infiltrare perimisială și/sau perivasculară cu cel. mononucleare</p> <p>Atrofie perifasciculară</p> <p>Vacuole în ramă</p>

Am considerat oportun să aplicăm acest set de criterii și am utilizat varianta disponibilă în format de calculator electronic, care la introducerea datelor unui pacient calculează procentul pentru un anumit diagnostic din cadrul MII. În acest mod, pentru stabilirea diagnosticului este necesar a fi mai mult de 50%, iar pentru includerea în studii este oportun a fi  $\geq 90\%$ .

Evaluarea globală a maladiei a fost apreciată prin indicii Evaluării Globale de către Pacient (Patient Global Assessment - PGA) și Evaluarea Globală de către Medic (Patient Medical Assessment - MGDA). Indicii au fost determinați prin utilizarea scalei VAS 0-100mm, valori mai mari indică o activitate mai mare[19, Anexa 2,3].



**Testul Manual Muscular 8 (Manual Muscle Test 8-MMT-8)** este un instrument ce determină forța musculară a 8 grupe de mușchi proximali, distali și axiali, folosind o scară de la 0 la 10 puncte, atunci când mușchii sunt evaluați bilateral, scorul total maximal este 150, iar unilateral – 80 puncte, astfel 0 reprezintă absența puterii musculare, iar scorul maximal – forță normală [19, Anexa 4].

**Indicele Lezării în Miozită (Myositis Damage Index)** – măsoară gradul de afectare a bolii pe toate sistemele de organe, este compus dintr-o serie de întrebări organ-specifice referitor la prezența sau absența unui anumit semn sau simptom. În componența sa sunt prezente sistemul muscular, scheletal, cutanat, gastrointestinal, pulmonar, cardiovascular, vascular periferic, endocrin și lezarea oculară; separat sunt menționate tumorile maligne, infecțiile și specificarea altor lezări. Pentru fiecare item disponibil posibilitate de răspuns sunt 0,1 și NA, iar pentru fiecare sistem este folosită scala VAS [19, Anexa 5].

Un alt aspect de interes l-au constituit comorbiditățile la pacienții cu miopatii, prin intermediul **Indicelui de Comorbiditate Charlson (Charlson Comorbidity Index)** varianta ajustată la vârstă, care a permis determinarea patologieilor concomitente. Acest chestionar include 15 entități patologice și prezice mortalitatea la zece ani pentru un pacient. Pentru fiecare condiție prezentă se atribuie un scor de 1,2,3 sau 6, în funcție de riscul de deces asociat cu această afecțiune. Scorul mai mare indică o comorbiditate mai mare (pacienții cu un scor > 5 au un risc de 100% de a muri la un an), cel maximal fiind de 33 de puncte. Au fost publicate multe adaptări ale ICC, noi am folosit varianta ce ia în considerare vârsta pacientului [43, Anexa 6].

Pentru depistarea anormalităților cardiace, cum sunt dereglările de ritm sau de conducere, semnele de miocardită sau pericardită, dar și pentru a descoperi semne de hipertrofie atât a ventriculului stâng, cât și a celui drept, am efectuat electrocardiografia (ECG), cu ajutorul electrocardiografului cu 6 canale BTL-08. Prin metoda electrocardiografică ne-am propus să identificăm alte tulburări cardiace, precum angina pectorală și infarctul miocardic, în prezența modificării specifice de supra/ subdenivelare a segmentului ST și negativizarea undei T.

Prin ecocardiografia transtoracică (EcoCG), regimurile M, B și Doppler, ne-am propus să evaluăm anatomia și morfologia cordului, dimensiunile atriilor și ventriculilor cu specificarea hipertrofiei și dilatării acestora. De asemenea, un alt indicator căutat a fost hipertensiunea pulmonară, ceea ce presupune creșterea presarcinii sistolice medii în artera pulmonară (PsAP) >25 mmHg în repaus. De menționat că doar ecocardiografic putem determina cu certitudine, non-invaziv prezența cardiomiopatiei, disfuncției ventriculare sau a pericarditei. EcoCG Doppler a fost efectuată prin utilizarea ultrasonografului Siemens Sonoline Versa Plus, în secția de Diagnostic funcțional a Institutului de Cardiologie (șef de secție, dr. hab. în șt. med. Nicolae Ciobanu).

Pacienții ce au prezentat clinic semne de disfagie au efectuat radiosopia esofagului cu substanță de contrast.

Ultrasonografia (USG) organelor interne a fost efectuată cu ultrasonograful Siemens Sonoline Versa Plus, în Institutul de Cardiologie, secția Diagnostic funcțional (șef de secție, dr. hab. în șt. med. Nicolae Ciobanu). Prin utilizarea USG s-a detectat steatoza hepatică, dar și un screening al organelor interne în privința tumorilor.

Radiografia toracică de ansamblu a fost efectuată cu scopul de a determina implicarea pulmonară în cadrul miopatiilor, în literatura de specialitate, fibroza pulmonară este una din cele mai frecvente lezări depistate. Imaginile radiografice au fost executate la radiograful Philips DuoDiagnost, în cadrul secției Radiodiagnostic al Institutului de Cardiologie (șef de secție Sergiu Cuciuc), iar rezultatele au fost interpretate în comun cu radiologul din incintă.

Pacienții care au prezentat dispnee sau modificări radiografice de tip fibroză pulmonară au efectuat spirometria. Această metodă neinvazivă determină cu precizie funcția pulmonară, iar în cazul miopatiilor afectarea restrictivă a acesteia. Indicatorii de bază studiați sunt capacitatea vitală (CV), capacitatea vitală forțată (CVF), volumul expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat, care urmează unui inspir forțat (VEMS). Devierile parametrilor studiați caracteristici sindromului restrictiv sunt volumele CVF, VEMS și CV mai puțin de 80% din valorile de referință.

Cu scopul de examinare holistică a manifestărilor paraclinice a miopatiilor inflamatorii idiopatice la pacienții incluși în studiu au fost examinați mușchii și structurile adiacente prin ultrasonografie, care a fost efectuată la ultrasonograful Toshiba, de către reumatologul specializat în ultrasonografia musculoscheletală și cu participarea personală. Examinarea țintă ultrasonografică a pacienților cu MII a fost efectuată conform unui chestionar întocmit de noi cu răspunsuri modelate. Am determinat modificări de ecogenitate: hiper/hipo, edemul muscular vizualizat drept imagini hiperecoice înconjurate de sept fibroadipos și incuziuni hipoecoice ce reprezintă infiltrat inflamator, atrofia musculară s-a vizualizat ca volum diminuat cu apariția hiperecogenă datorată substituției de grăsime a fibrelor musculare. Hipervascularizarea a fost determinată prin efectul Power Doppler care detectează fluxul vascular. De asemenea, la pacienții din lotul de studiu s-a constatat fasciita și înlocuirea cu țesut adipos.

Rezonanța magnetică nucleară a fost realizată la nivelul țesuturilor moi ale coapselor la aparatul Siemens Magnetom Avanto 1,5 T. Inflamația musculară se manifestă prin semnal de hiperintens pe secvențe T2-ponderate datorate creșterii concentrației de apă declanșate de edem în zona afectată sau prin amplificarea contrastului muscular pe o secvență ponderată T1. Tehnica de suprimare a grăsimilor sau secvențele STIR sunt utilizate pentru evaluarea inflamației musculare, fasciitei, care se prezintă ca semnal hiperintens în compartimentul perifascicular. Atrofia musculară și substituția cu țesut adipos pot fi evaluate cu ușurință pe secvențele ponderate T1.

## **Calitatea vieții**

Chestionarul **Short Form-8 (SF-8)** reprezintă un instrument generic de măsurare a calității vieții pacienților cu diverse maladii. În componență sunt incluse 8 întrebări, ce reprezintă opt domenii: funcția fizică, funcția socială, limitarea rolului (de cauză fizică și emoțională), sănătatea mentală, vigoarea, durerea somatică, starea generală de sănătate, iar interpretarea rezultatelor se efectuează prin intermediul componentelor mentală și fizică, fiind forma scurtată a SF-36, valorile obținute la pacienți au fost raportate la cele de referință – populația sănătoasă [Anexa 7].

## **Chestionarul Satisfacția Pacientului III (Patient Satisfaction Questionnaire III PSQ-III)**

Pentru aprecierea gradului de satisfacție a pacienților cu MII și a calității serviciilor medicale s-a utilizat chestionarul de apreciere a satisfacției pacientului- Patient Satisfaction Questionnaire III (PSQ-III), versiunea III. Chestionarul PSQ-III este alcătuit din 50 de itemi grupați în 7 subscale: satisfacția generală, calitatea tehnică, aspectele interpersonale, comunicare, aspecte financiare, timpul petrecut cu medicul, acces/disponibilitate/confort, luând în considerare toți furnizorii de servicii medicale, fără a fi specificat vreunul dintre ei. Rezultatul a fost apreciat cu valorile maxime și minime posibile pentru fiecare subscală, precum și valorile medii posibile ale scorurilor. Scorurile mai mari indică o satisfacție crescută [225, Anexa 9].

## **Productivitatea muncii și activității fizice a fost apreciată prin Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH) V2.0**

WPAI este un instrument validat pentru determinarea capacității de muncă, ce conține 6 întrebări ce se referă la ultimele 7 zile. La momentul actual, WPAI specific pentru miopatii nu este, de aceea am folosit WPAI: General Health. În baza aplicării formulelor de calcul s-a determinat absenteismul – procentul de timp pierdut la locul de muncă din cauza bolii, prezenteismul – cota-parte a pierderii productivității la locul de muncă din cauza patologiei, pierderii productivității generale din cauza bolii – gradul de depreciere în ansamblu și procentajul de limitare a activității. Toate rezultatele obținute se exprimă în procente cu variație de la 0 – lipsa pierderii capacității de muncă, până la 100% – pierderea în totalitate a capacității de muncă [229, Anexa 10].

**SCALA RANKIN** a fost utilizată pentru aprecierea dizabilității la pacienții cu miopatii și reprezintă un instrument gradat în funcție de posibilitatea pacientului de autoîngrijire, de la 0 – lipsa dizabilității, până la 5 – total dependent și 6 – deces. Inițial creat pentru bolile neurologice, ulterior a fost validat și în patologiiile neuromusculare [16, Anexa 8].

### **2.3. Metodele de analiză statistică a datelor**

Datele pacienților examinați au fost introduse într-o bază de date Excel și au fost prelucrate în programul MedCalc statistical software versiunea 12.7.0, prin utilizarea metodelor de analiză variațională, corelațională și discriminatorie. Coeficientul de corelație  $r$  Pearson a fost aplicat pentru determinarea gradului de concludență a relațiilor de corelație dintre parametrii studiați, astfel descrie gradul de asociere lineară dintre două variabile cantitative continue normal distribuite. Valoarea coeficientului Pearson variază între +1 și -1, indicând și direcția corelării. Astfel cifrele cu + indică o corelare pozitivă, iar cele cu minus una negativă, respectiv. Coeficientul Pearson cu valori între 0,30 și 0,50 demonstrează o corelație slabă, 0,50-0,75 atestă o corelație moderată, iar  $r$  peste 0,75 – o relație corelativă puternică.

Coeficientul de corelație este interpretat în paralel cu valoarea  $p$ , care reprezintă probabilitatea de a obține rezultatele prezente, dacă coeficientul de corelare ar fi egal cu zero, adică nu există nici o corelație (ipoteza nulă). Dacă această probabilitate este mai mică de 5% ( $p < 0,05$ ), atunci coeficientul de corelație este statistic semnificativ. Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a determinat folosind criteriul t-Student. Pentru valorile nonparametrice a fost calculat coeficientul de corelare nonparametrică Spearman.

Analiza Box-Plot a permis reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime – minime, mediei aritmetice și a deviației standard pentru fiecare variabilă.

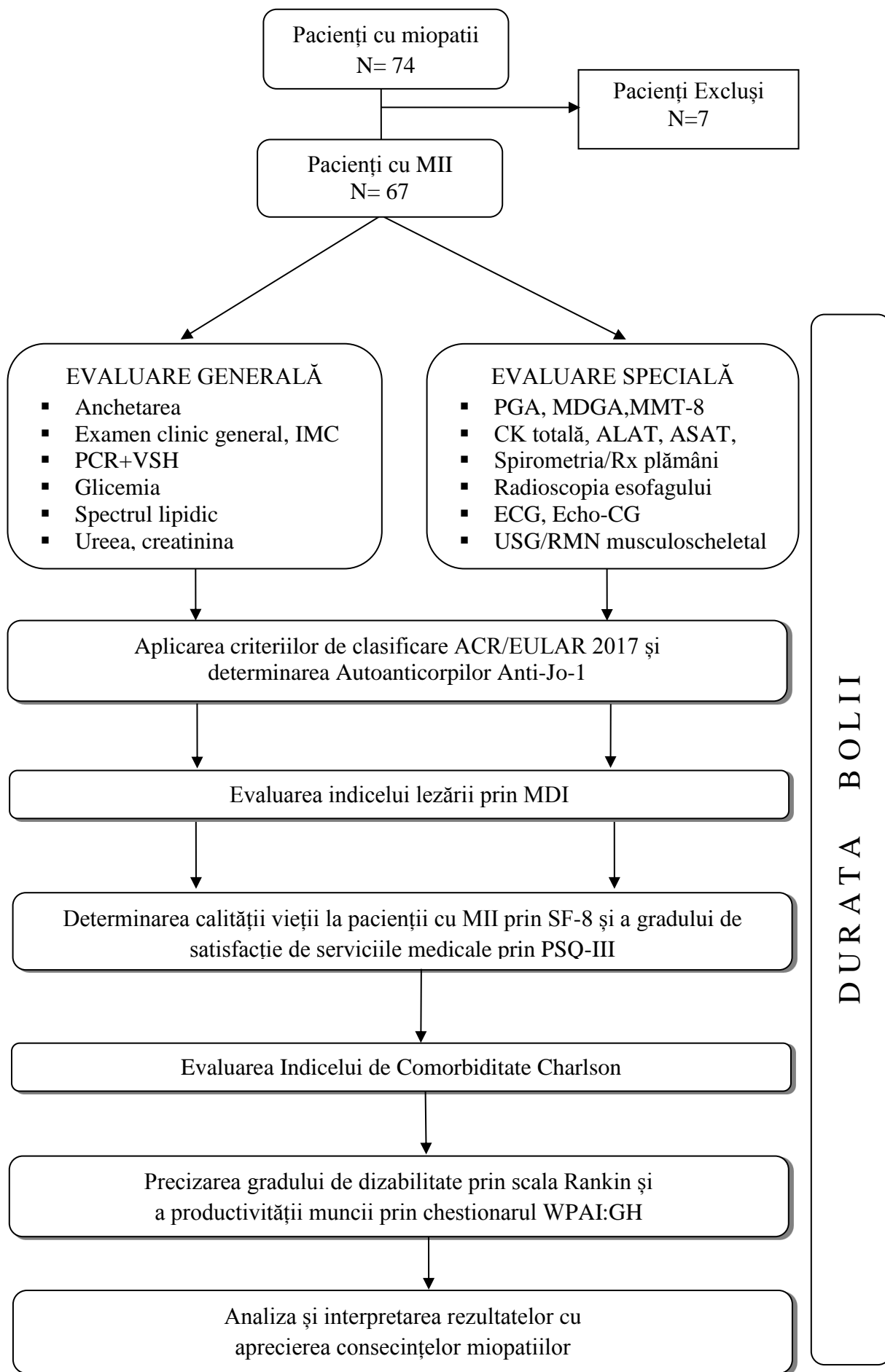


Figura 4. Designul studiului

### 3. ABORDAREA CLINICO-PARACLINICĂ A CONSECINTELOR MIOPATIILOR INFLAMATORII IDIOPATICE

#### 3.1. Caracteristica parametrilor clinico-demografici a pacienților cu miopatii

Astfel, lotul de studiu a constituit 67 de pacienți cu diagnosticul de miopatie inflamatorie idiopatică veridic. Ne-am propus să redăm panoramic caracteristica parametrilor socio-demografici ai pacienților din lotul de studiu, rezultatele fiind afișate în tabelul 4.

Tabelul 4. Caracteristica parametrilor socio-demografici ai pacienților din lotul de studiu

Parametrii evaluați	Pacienți cu MII, nr. abs	Pacienți cu MII, %
Ani de studii		
• < 9 ani	5	7,46
• 9-12 ani	29	43,28
• > 12 ani	33	49,25
Tipul angajării la serviciu		
• angajat normă întreagă	10	14,92
• angajat parțial	9	13,43
• șomer/în instruire	7	10,45
• casnică	2	2,99
• pensionar în baza atingerii vârstei	13	19,41
Poziția profesională		
• profesie	7	10,45
• semiprofesie	14	20,89
• fermier, magazin privat, cleric	18	26,87
• muncitor calificat	11	16,42
• muncitor semicalificat	9	13,43
• muncitor necalificat	8	11,94

Un aspect social important în cadrul MII este nivelul de instruire a persoanelor incluse în cercetare, astfel am fost tentați să examinăm lotul de cercetare prin ierarhizarea anilor de studii mai puțin de 9 ani, 9-12 ani și mai mult de 12 ani educaționali. De altfel, pacienți cu nivel educațional sub 9 ani au constituit 5 (7,46%) în lotul de studiu, atunci când ponderea subiecților cu studii între 9 și 12 ani, ceea ce presupune studii medii, liceale sau colegiale, a fost 29 (43,28%) cazuri. Nivelul de instruire universitară, referit la obținerea diplomei de studii superioare, ceea ce implică mai mult de 12 ani de studii, a fost stabilit în 49,25%, inclusiv 7,5% au continuat studiile

prin masterat. În concluzie, putem afirma că 2/5 au avut studii universitare, completate cu studii postuniversitare prin masterat.

Totodată, am fost interesați să analizăm angajarea în câmpul muncii, datele constatând că la momentul cercetării o treime din pacienți au fost angajați în câmpul muncii, inclusiv 10 (14,92%) cu normă întreagă și 9 (13,43%) cu timp redus. De notat că 7 (10,45%) pacienți au fost șomeri, nu au avut un loc de muncă și nu au desfășurat o activitate în scopul obținerii unor venituri, dar sunt în căutarea unui loc de muncă, în ultimele 4 săptămâni, utilizând diverse metode pentru a-l găsi sau s-au aflat în instruire cu recalificare. De altfel, 2 (2,99%) persoane au fost casnice – care practică numai activități în gospodărie și nu caută un serviciu. Persoane care au atins vârsta de pensionare au fost 13 (19,41%) la momentul desfășurării studiului.

Pentru aprecierea statutului profesional am utilizat scala Kuppuswamy a statutului socioeconomic, 1976, revizuită, actualizată în 2014. Am constatat că 7 (10,45%) pacienți profesau, inclusiv medici, profesori școlari, contabili, 14 – aveau o semiprofesie (ex., asistentă medicală), alți 18 (26,86%) au fost fermieri, clerici sau au prestat servicii [12]. Muncitorii au fost divizați în trei grupuri, au fost calificați – 20 (29,85%), și necalificați – 8 (11,94%) cazuri. Prin urmare, profilul profesional a fost exprimat prin semiprofesie, fermieri și prestatori de servicii. De notat, din 67 de pacienți la momentul cercetării 28 au avut grad de dizabilitate, 13 (19,41%) au fost pensionați în baza atingerii vârstei, iar 15 (22,38%) la debutul bolii erau deja pensionari.

Pentru precizarea detaliată a vârstei și duratei bolii pacienților incluși în studiu, am continuat cercetarea prin analiza parametrilor clinico-demografici, în tabelul 5 sunt prezentate rezultatele.

**Tabelul 5. Caracteristica parametrilor clinico-demografici ale pacienților din lotul de studiu**

<b>Parametrii evaluați</b>	<b>Pacienți cu MII, nr. abs</b>	<b>Pacienți cu MII, %</b>
Durata bolii		
• 6-24 luni	16	23,88
• 25 și mai mult	51	76,12
Vârsta medie la momentul cercetării, ani (±SD)	53,1±12,5 (i-v 25-78)	
Vârsta medie la debutul bolii, ani (±SD)	45,0±13,4 (i-v 18-67)	
Durata medie a bolii, luni (±SD)	98,1±72,9 (i-v 6-324)	
Timpul de la apariția primelor simptome și până la stabilirea diagnosticului, luni (±SD)	5,3±9,1 (i-v 0,5-35)	

Din datele prezentate în tabelul 5 s-a stabilit că la momentul cercetării vârsta medie a constituit  $53,1 \pm 12,5$  ani, fiind examinați pacienți cu vârsta cuprinsă între 25 și 78 de ani. Pentru o evaluare detaliată a vârstei, am decis să utilizăm clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății și Organizației Națiunilor Unite [167].

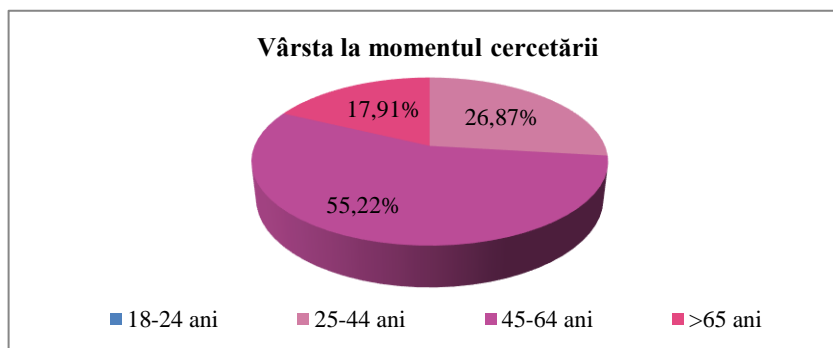


Figura 5. Distribuția pacienților conform categoriei de vârstă la momentul cercetării

De remarcat că la momentul cercetării doar subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 24 ani nu au fost, 18 (26,87%) pacienți au avut vârsta cuprinsă între 25 și 44 de ani, considerați adulți tineri, 12 (17,91%) pacienți au avut peste 65 ani, iar pacienții ce au predominat au avut intervalul de vârstă de 45-64 de ani (figura 5). Ulterior am fost interesați să studiem repartizarea pe grupuri de vârstă a pacienților la debutul bolii, astfel am determinat că la 5 (7,46%) subiecți diagnosticul de MII a fost stabilit în intervalul de vârstă 18-24 ani, urmași de 26 (38,81%) pacienți, la care boala a debutat la vârsta de 25-44 de ani, grupul prevalent al pacienților-32 (47,76%) cazuri a fost cu instalarea bolii între 45 și 64 ani, și, respectiv, peste 65 de ani – 5,97% din cazuri, astfel, circa 53,73 subiecți erau în vârstă aptă de muncă (figura 6). De notat că vârsta medie a lotului de studiu a constituit  $45,0 \pm 13,4$  ani.

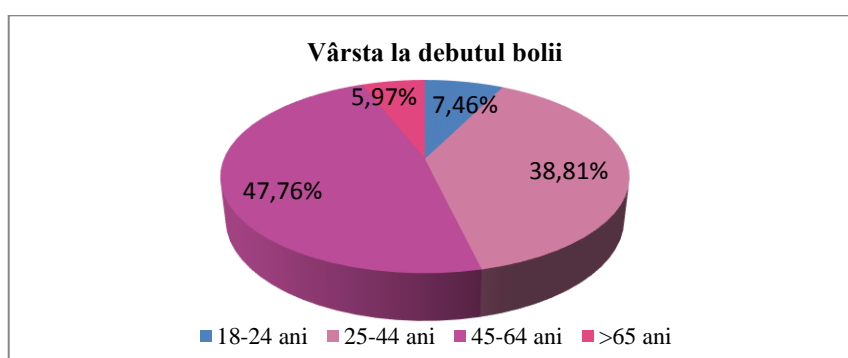


Figura 6. Distribuția pacienților conform categoriei de vârstă la debutul bolii

În continuare am analizat durata bolii și am determinat oscilarea ei de la 6 până la 324 de luni, intervale variaționale largi, cu o medie de  $98,1 \pm 72,9$  luni, ceea ce constituie circa 8 ani. Cu referire la timpul parcurs de la apariția primelor simptome și până la stabilirea diagnosticului, am constatat că în medie acesta a constituit  $5,3 \pm 9,1$  luni, variind de la 0,5 până la 35 de luni.



### 3.2. Evaluarea pacienților prin setul de criterii ACR/ EULAR de clasificare a miopatiilor inflamatorii idiopatice

Am continuat cercetarea prin analiza retrospectivă a spectrului de manifestări clinice la debutul bolii asupra pacienților din lotul de studiu prin utilizarea setului de criterii de clasificare ACR / EULAR pentru miopatiile inflamatorii idiopatice, validat în 2017. Am analizat rezultatele obținute prin prisma acestor criterii prin divizarea parametrului de vârstă la debutul bolii în două categorii până la 39 și 40 ani și mai mult, topografia asteniei musculare, manifestările cutanate manifestate prin rash heliotrop, papulele și semnul Gottron. În același timp, disfagia a fost prezentată ca un parametru clinic individual, iar variabilele de laborator și constatările biopsiei musculare au fost incluse în tabelul 6.

Tabelul 6. Caracteristica lotului de studiu prin prisma criteriilor ACR/EULAR, 2017

Parametrii evaluați	Pacienți cu MI, nr. abs	Pacienți cu MI, %
Vârsta la debutul primului simptom 18-39 ani	24	35,82
Vârsta la debutul primului simptom $\geq$ 40 ani	43	64,18
Astenie musculară simetrică obiectivă, de obicei progresivă, proximală, a extremităților superioare	66	98,51
Astenie musculară simetrică obiectivă, de obicei, progresivă, proximală, a extremităților inferioare	64	95,52
Flexorii gâtului sunt relativ mai slabi decât extensorii	17	25,37
Mușchii proximali ai picioarelor sunt relativ mai slabi decât mușchii distali	56	83,58
Rash heliotrop	35	52,23
Papulele Gottron	26	38,81
Semnul Gottron	20	29,85
Disfagia sau afectarea motilității esofagului	13	19,41
<b>Variabile de laborator majorate</b>	67	100,0
Activitatea creatinkinazei (CK) serice sau Activitatea lactatdehidrogenazei (LDH) serice sau Activitatea aspartataminotransferazei (ASAT) serice sau Activitatea alaninaminotransferazei (ALAT) serice		
Anticorpii Anti-Jo-1 (anti-His) pozitivi	7	10,45
<b>Biopsia musculară</b>		
Infiltrarea endomisială cu celule mononucleare	9	13,43
Infiltrare perimisială și/sau perivasculară cu celule mononucleare	8	11,94
Atrofie perifasciculară	4	5,97
Vacuole în ramă	5	7,46

Din tabelul 6 rezidă că 24 (35,82%) de subiecți au avut debutul bolii până la 39 de ani, la alți 43 (64,18%) simptomele s-au instalat după 40 de ani, vârstă caracteristică pentru apariția

simptomelor în cadrul miopatiilor inflamatorii idiopatice [88,97]. Am continuat investigația prin explorarea fiecărei variante de astenie musculară separat. Astfel, slăbiciunea simetrică proximală progresivă a extremităților superioare a fost determinată în 66 (98,51%) cazuri, fiind cea mai frecventă variabilă clinică prezentă la declanșarea bolii, urmată de slăbiciunea simetrică progresivă proximală a extremităților inferioare la 64 (95,52%) pacienți. De notat că din cei 67 de pacienți incluși în studiu, la 56 (83,58%) s-a determinat astenia mușchilor proximali ai picioarelor mai evident decât a mușchilor distali, iar la 17 (25,37%) pacienți în proces au fost implicați mușchii flexori ai gâtului, fiind mai slabi ca grupul celor extensori.

Expresia cutanată în cadrul lotului de studiu a fost determinată de predominarea rash-ului heliotrop, caracterizată prin eritem periorbital violaceu însoțit de edem al pleoapelor – 35 (52,23%), papulele Gottron, definite ca papule milimetrice, violacee sau roz-roșietice localizate pe partea dorsală a articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene – 26 (38,81%) cazuri, mai puțin frecvent a fost semnul Gottron observat la 6 (8,95%) pacienți și reprezentat de erupții eritemo-maculare cu aceeași localizare. Prezența disfagiei comunicată de pacient ca dificultate la înghițirea alimentelor solide și lichide, de grad diferit până la regurgitarea lor prin nas sau afectarea motilității esofagului determinată instrumental a fost decelată la un grup de 13 (19,41%) pacienți.

La pacienții examinați a fost determinat în titru crescut de diverse nivele cel puțin un indice de laborator, precum e creatinkinaza serică, lactatdehidrogenaza / aspartataminotransferaza sau alaninaminotransferaza. Am fost preocupați de fenomenul anticorpilor anti-Jo-1, examinând fiecare pacient din considerente că în opinia autorilor, anti-Jo-1 rămâne un anticorp specific și contribuie la un scor mai mare în criteriile noi de clasificare al miopatiilor. Din cei 56 de subiecți examinați prin acest indice s-a constatat nivel crescut de anti-Jo-1 doar în 7 (10,45%) cazuri. În pofida frecvenței joase a anticorpilor anti-Jo-1, pacienții incluși în studiu au respectat criteriile noi de clasificare. Conform noului set de criterii, biopsia musculară a fost declarată opțională, iar în lotul de studiu a fost efectuată la 17 (25,37%) pacienți cu MII. Dintre constatările tipice identificate la biopsie, infiltrare endomisială și perimisială au fost stabilite în 9 (13,43%) și 8 (11,94%) cazuri, respectiv. Atrofia perifasciculară și vacuole în ramă a fost constatată la 4 (5,97%) și 5 (7,46%) pacienți, respectiv, la un număr mai mic de pacienți cercetați.

Astfel, putem rezuma prin caracteristicile depistate că numărul de criterii prezente la pacienții studiați au fost  $7,52 \pm 2,21$ , cu un interval variațional de la 5 la 11 criterii, care a constituit  $91,4 \pm 14,5\%$  cazuri. Acest fapt a permis stabilirea diagnosticului de miopatie inflamatorie idiopatică și includerea pacienților în studiu.

Desfășurând procesul de cercetare, pentru compararea grupelor am divizat lotul de studiu în funcție de durata bolii; grupul I a inclus pacienții cu MII între 6-24 luni, considerat MII precoce

și grupul II – peste 24 luni, considerată maladie instalată sau tardivă. Astfel, pacienții din grupul I au întrunit  $7,58 \pm 1,95$ , iar cei din grupul II cu  $6,66 \pm 1,69$  criterii noi de clasificare ( $p > 0,05$ ).

Dat fiind faptul că setul de criterii Bohan și Peter este cel mai frecvent set utilizat la momentul actual pentru stabilirea diagnosticului și clasificării miopatiilor, am fost interesați să analizăm comparativ acest set de criterii cu cel nou-ACR/EULAR, 2017. De notat faptul că conform clasificării Bohan și Peter forme al miopatiilor inflamatorii idiopatice sunt polimiozita și dermatomiozita. Astfel, în conformitate cu datele retrospective colectate de la pacienții incluși în studiu, în 41 (61,19%) cazuri a fost stabilit diagnosticul de dermatomiozită, iar pentru 26 (38,81%) subiecți s-a determinat tipul de polimiozită. La aplicarea setului ACR/EULAR am determinat dermatomiozită la 36 (53,73%) pacienți, polimiozită 28 (41,79%) de cazuri, miozită cu corpi de incluziune la 2 (2,99%) pacienți și dermatomiozită amiopatică 1 (1,49%) subiecți. Astfel, setul nou de clasificare s-a dovedit a fi mai sensibil și exact versus setul Bohan și Peter.

### 3.3. Aprecierea activității bolii la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice

Prin prisma obiectivelor trasate, miopatiile inflamatorii idiopatice poate fi consemnate prin starea de boală și consecințele acesteia. În această ordine de idei, am fost interesați să studiem activitatea bolii la pacienții din lotul cercetat. De notat că în conformitate cu recomandările IMACS, activitatea bolii este cuantificată prin testul manual muscular – MMT-8, PGA și MDGA (VAS) [Anexa 2-4]. În cele ce urmează am reprezentat grafic analiza boxplot a valorilor determinate la pacienții din grupul cercetat (figura 7).

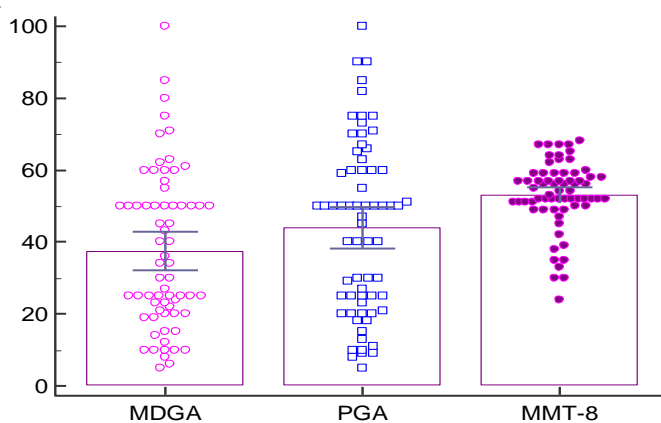


Figura. 7. Activitatea bolii la pacienții din lotul de studiu (boxplot)

Astfel am remarcat o supraapreciere de către pacienți a stării lor globale prin PGA-43,96 (i-v 5-100) mm versus evaluarea de medic (MDGA), indicând 37,45 (i-v 5-100) mm ( $p < 0,05$ ). Determinarea forței musculare prin MMT-8 a relevat  $53,03 \pm 9,39$  (i-v 24-67) puncte, interpretată ca forță musculară moderată.

Am îndreptat vectorul cercetării spre analiza valorilor evaluării globale efectuate de pacient comparativ cu cea executată de doctor. Și am constatat că datele au reliefat că în lotul I valoarea

PGA a constituit 38,50 mm versus 45,67 mm, în lotul II. Analiza rezultatelor presupune că pacienții până la 2 ani de boală au avut starea lor general-funcțională mai joasă, comparativ cu subiecții peste 2 ani de boală.

Am continuat cercetarea prin analiza indicilor la evaluarea de doctor pe aceeași perioadă de timp și am constatat că MDGA a fost 34,69 și 38,31 în lotul I și II, respectiv.

Tabelul 7. **Activitatea bolii în dependență de durata bolii**

Variabile	MMT-8	PGA	MDGA	P
Activitatea bolii până la 2 ani	52,44±12,36	38,5±26,39	34,69±24,5	>0,05
Activitatea bolii după 2 ani	53,22±8,39	45,67±23,21	38,31±20,93	<0,05

Astfel, considerăm că în primii 2 ani de boală atât la evaluarea de către pacient, cât și de doctor, starea generală a fost joasă, prin urmare, doctorul a fost mai obiectiv, iar pacientul și-a supraapreciat starea ( $p>0,05$ ). Referitor la pacienții din lotul II, datele ambilor evaluatori fiind 45,67 vs 38,31 mm, considerăm că starea lor globală este mai joasă de norma 50 mm.

Datele din tabelul 7 demonstrează diminuarea indexului manual muscular în ambele loturi, mai evident în lotul I, constituind 50,44 mm, fiind 63,05% din scorul maximal posibil, atunci când în lotul II – 66,52% din scorul MMT maximal.

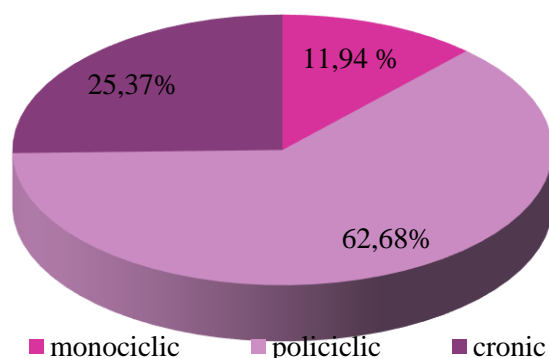


Figura 8. **Divizarea pacienților în funcție de evoluția bolii**

În funcție de activitatea MII și perioada de remisiune, conform datelor afișate în literatură, sunt specificate 3 categorii de evoluție a bolii la pacienții cu miopatii, am fost interesați să analizăm evoluția bolii la pacienții din lotul de studiu, astfel din datele prezentate în figura 8 desprindem că la 8 (11,94%) subiecți s-a decelat tipul monociclic de evoluție a maladiei, 42 (62,68%) cazuri evoluție policiclică și la 17 (25,37%) – evoluția cronică a maladiei.

În concluzie, pacienții cu MII din lotul studiat au în medie o activitate moderată a bolii cu predominarea tipului policiclic de evoluție, identificată în circa 63,0% cazuri.

### 3.4. Evaluarea consecințelor bolii prin indicele de lezare în miozite

În conformitate cu designul studiului am continuat cercetarea prin evaluarea consecințelor bolii prin instrumente clinice validate pentru a îngloba lezarea multisistemică [Anexa 5]. În contextul celor expuse, ne-am propus să identificăm spectrul complicațiilor bolii prin aplicarea indicelui de lezare în miozite la pacienții din lotul de studiu. Datele obținute au fost incluse în tabele în funcție de sistemul implicat. Am analizat lezarea sistemului musculoscheletal (tabelul 8).

**Tabelul 8. Indexul lezării al aparatului musculoscheletal**

<b>Parametrii evaluați</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Atrofie musculară (clinic)	23	34,33
Disfuncție musculară	36	53,73
Atrofie musculară confirmată prin metode radiologice	10	66,66
Creatinină serică scăzută	18	26,86
Contractură articulară	4	5,97
Osteoporoză cu fractură sau colaps vertebral	4	5,97
Osteoporoză fără fractură clinică	36	53,73
Necroză avasculară	5	7,46
Diformități articulare	3	4,47
Limitarea mișcărilor	3	4,47

Datele din tabelul 8 denotă că atrofia musculară a fost decelată clinic la 23 (34,33%) pacienți, cu precădere în mușchii coapselor. De notat că scăderea în volum a țesutului muscular confirmată prin metode imagistice a fost stabilită în 10 (66,66%) cazuri din 38 cercetați. Astfel, la evaluarea manifestărilor ireversibile am depistat disfuncția musculară manifestată prin scăderea capacității la exercițiile aerobice – exerciții în care are loc consumul intens de oxigen, precum jogging, alergatul sau mersul pe bicicletă, ce a fost prezentă la 36 (53,73%) subiecți. Dat fiind faptul că creatinina serică cu valori mai mici decât norma admisibilă este un indicator al metabolismului muscular redus, am fost interesați să determinăm concentrația acesteia în ser, astfel în titru scăzut a fost constatată la 18 (26,86%) pacienți. Un alt component al indicelui de lezare în miozite a fost contractura articulară definită ca stare de reducere și indurare a mușchilor, a tendoanelor sau a altor țesuturi, ceea ce a condus la deformarea și rigiditatea articulațiilor și s-a manifestat prin limitarea mișcărilor articulare în intervalul normal prestabilit, în lotul de studiu a fost depistată la 3 (4,47%) pacienți. Am continuat evaluarea prin determinarea osteoporozei, în prezența fracturii sau colapsului vertebral, constatând microfracturi ale corpurilor vertebrale ce conduc la colaps vertebral prin reducerea densității minerale osoase (excepție necroză avasculară), diagnosticată imagistic s-a constat la 4 (5,97%) pacienți. Un alt indicator de interes scheletal a fost osteoporoza fără fractură clinică remarcată la 36 (53,73%) subiecți. Necroza avasculară a fost

importantă prin durerile induse de ea. Din motive lesne de înțeles, am recurs la diagnosticul prin metode imagistice, necroza avasculară fiind depistată la 5 (7,46%) pacienți. Diformitățile articulare, inclusiv diformitățile reductibile, au fost identificată la 3 (4,47%) pacienți. În continuare am evaluat cu atenție limitarea mișcărilor, prin extensia și flexia cotului, extensia genunchiului și dorsiflexia gleznei, depistate la alți 3 (4,47%) subiecți. Slăbiciune musculară ce nu poate fi atribuită la o boală musculară activă nu am identificat în lotul de studiu, constituind un criteriu de excludere din cercetare.

În materialul ce urmează am analizat lezarea musculoscheletală în 2 grupuri de pacienți cu MII, în funcție de durata bolii. Astfel, grupul 1 de studiu l-au constituit 16 pacienți cu durata bolii de până la 2 ani, iar lotul 2 – pacienți cu durata bolii peste 2 ani, 51 pacienți, respectiv (figura 9).

Datele prezentate în figura 9 relevă că atrofia musculară ca rezultat al bolii s-a determinat în ambele loturi de studiu. De notat că în lotul cu MII precoce- boală până la 2 ani atrofia s-a constatat în 3 (18,75%) cazuri, iar în lotul II, 20 (39,21%) pacienți au avut atrofie musculară detectată de doctor.

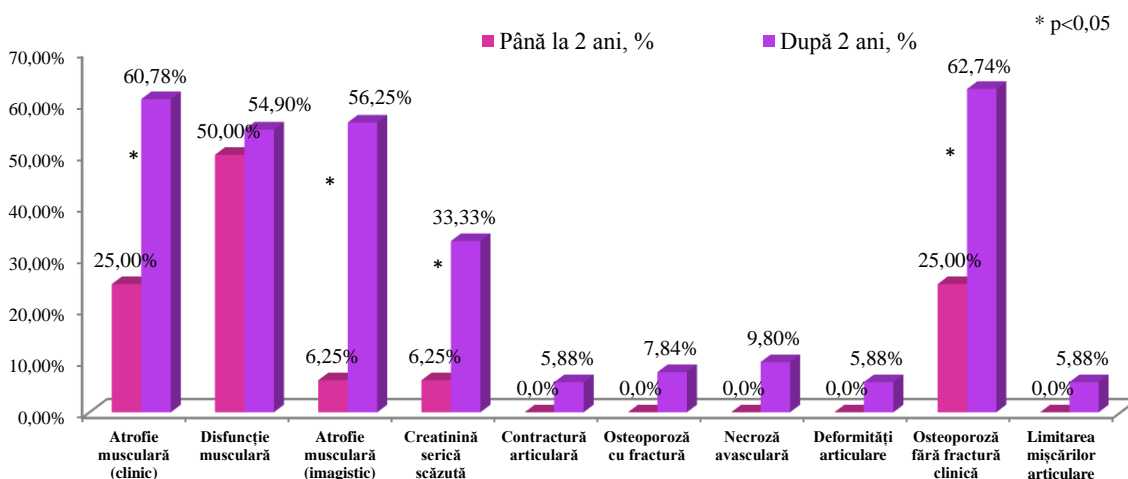


Figura 9. **Indexul lezării aparatului musculoscheletal în funcție de durata bolii**

În același timp, confirmarea imagistică a constituit 6,25% vs 56,25% în lotul I și II, respectiv, a fost mai înaltă, demonstrând că cercetările paraclinice că în cazul semnelor MII sunt obiective. Analiza disfuncției musculare în funcție de durata bolii a identificat 8 (50,00%) până la 2 ani și 28 (54,90%) – mai mult de 2 ani. Creatinină serică redusă a fost constatată mai frecvent în lotul II, 33,33% și 6,25% cazuri, respectiv. Contractura articulară a fost prezentă la MII precoce în numai 6,25% cazuri și la 3 (5,88%) s-a depistat în lotul II. Datele afișate în figura 9 referitor la osteoporoză în prezența fracturii sau colapsului vertebral relevă predominarea pacienților cu durata bolii mai mult de 2 ani – 4 (7,84%) subiecți. De notat că osteoporoză fără fractură clinică, a fost

constatată la 36 (53,73%) subiecți, dintre care 4 (25,0%) și 32 (62,74%) cazuri în grupul I și II, respectiv. Necroza avasculară a fost depistată la 5 (7,46%) pacienți, care au avut peste 24 de luni de la debutul maladiei. Diformitățile articulare au fost identificate la 7 (10,45%) pacienți, cu preponderență după 2 ani de boală – 6 (8,95%) cazuri vs 6,25% cu durata bolii sub 2 ani. Conform datelor prezente în figura de mai sus, limitarea mișcărilor a fost întâlnită preponderent la pacienții cu durata bolii mai mult de 2 ani – 11 (16,41%) pacienți.

Analiza leziunilor cutanate conform indicelui de lezare în miozite e prezentată în tabelul 9.

**Tabelul 9. Lezarea cutanată a pacienților din lotul de studiu conform indicelui de lezare**

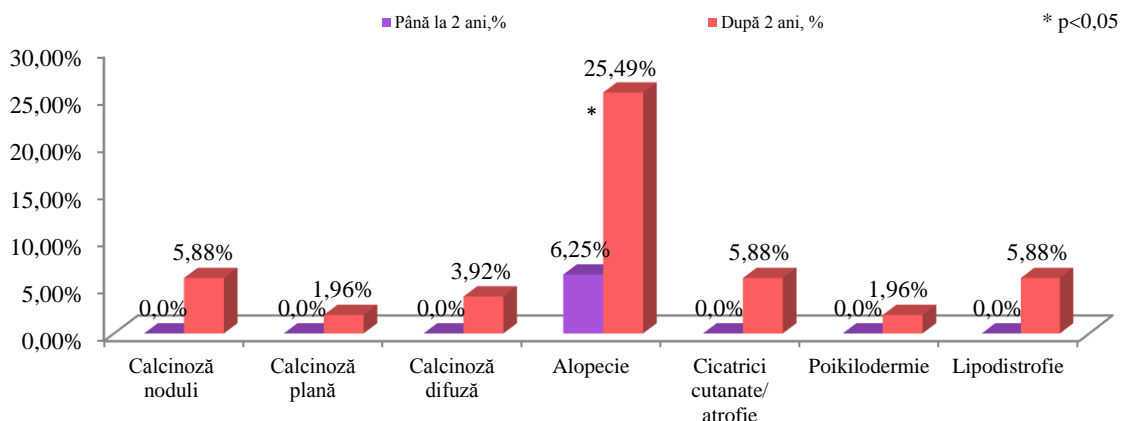
<b>Parametrii evaluați</b>	<b>Itemi prezenți, N</b>	<b>Itemi prezenți, %</b>
Calcinoză, noduli sau plăci superficiale	3	4,47
Calcinoză, tumorală	0	0
Calcinoză, plană	1	1,49
Calcinoză, exoschelet/calcinosis universalis	2	2,98
Alopecie	14	20,89
Cicatrici cutanate sau atrofie	3	4,47
Poikilodermie	1	1,49
Lipodistrofie	3	4,47

Conform datelor placardate în tabelul 9, desprindem un item cutanat de interes care este calcinoza, ce a presupus calcificare distrofică, observată clinic și radiologic cu localizare în piele, țesutul subcutanat, fascie sau mușchi. Totodată, am distins 4 subtipuri de calcinoză: noduli, tumorală, plană și exoschelet/calcinosis universalis. Astfel, am identificat calcinoză la 6 (8,95%) pacienți, 3 (4,47%) cazuri de noduli cu localizare în țesutul subcutanat pe antebraț și coapsă, un alt pacient a prezentat calcinoză plană în profunzimea mușchilor coapsei, diagnosticată la RMN și 2 (2,98%) pacienți au prezentat calcinoză difuză. Totodată, tipul tumoral de calcinoză nu a fost identificat la pacienții cercetați. Implicarea scalpului a fost prezentă prin alopecie în focare și difuză la 28 (41,79%) pacienți.

De notat că 11 (16,41%) pacienți au avut alopecie în focare unice sau multiple. La alți 3 (4,47%) pacienți s-a detectat alopecie difuză. Alte leziuni cutanate, de ex., cicatrici cutanate, au fost apreciate la 3 (4,47%) pacienți. Poikilodermia tradusă ca zone de hiper/hipopigmentare, însoțite de teleangientazii cu localizare pe torace, a fost identificată la un pacient. Un semn ca lipodistrofia a fost identificat la 3 (4,47%) subiecți pe partea dorsală a coapselor.

În continuare am fost interesați să analizăm leziunile cutanate depistate la pacienții din lotul de studiu prin prisma divizării în cele 2 loturi sus menționate, 1 – cu durata bolii mai puțin

de 2 ani și lotul 2 – cu o evoluție a maladei mai mult de 2 ani, respectiv, datele obținute au fost prezentate în figura 10.



**Figura 10. Lezarea cutanată conform indicelui de lezare a pacienților studiați în funcție de durata bolii**

În conformitate cu datele afișate în figura 10, menționăm că la 3 (4,47%) pacienți a fost identificată formă nodulară de calcinoză cu durata bolii mai mare de 2 ani, o situație similară am determinat în cazul subiectului cu calcinoză plană și pentru cele 2 (3,92%) cazuri de calcinoză difuză. În lotul cu durată bolii până la 2 ani nu am depistat pacienți cu calcinoze. Alopecia a fost prezentă la 14 (20,89%) pacienți, în un caz din lotul I și la 13 (25,49%) din lotul II. Asemenea leziuni ca cicatricile cutanate au fost apreciate la 3 (5,88%) pacienți, poikilodermia identificată la 1 pacient și lipodistrofia – 3 (5,88%) pacienți au fost depistate la subiecții cu evoluția bolii mai mult de 24 luni.

Ulterior ne-am propus să analizăm fiecare semn al implicării organice în parte în cele 2 loturi de studiu segregate în prealabil din punct de vedere al sistemului gastrointestinal, una din frecvențele afectări în cadrul MII și inclusă în indicele de lezare în miozite. Pentru evaluarea acestui sistem am utilizat datele clinice, radiologice și ultrasonografice. Rezultatele obținute au fost prezentate în tabelul 10.

**Tabelul 10. Lezarea gastrointestinală a pacienților cu miopatii conform indicelui de lezare**

Parametrii evaluați	Itemi prezenți, N	Itemi prezenți, %
Disfagie	34	50,74
Dismotilitate gastrointestinală	22	32,83
Infarct intestinal	1	1,49



Steatoză hepatică	18	26,86
-------------------	----	-------

Datele din tabelul 10 conturează prezența la pacienții din lotul de studiu a disfagiei, caracterizată prin acuze subiective de senzație de sufocare la înghițirea alimentelor solide sau incapacitatea de a înghiți, documentate radiografic în 34 (50,74%) cazuri. Dismotilitatea gastrointestinală, exprimată prin constipație, diaree și durere abdominală a fost relatată de 22 (32,83%) pacienți cu predominarea constipației la 13 (19,40%) pacienți. În grupul de cercetare a fost constatat infarct intestinal la un pacient, căruia i s-a efectuat rezecție a intestinului cu rezultate satisfăcătoare. Steatoza hepatică a fost documentată imagistic la 18 (26,86%) pacienți.

Pentru compararea datelor obținute la aplicarea indicelui de lezare asupra tractului digestiv la pacienții cu miopatii, am divizat grupul studiat în 2 loturi în funcție de durata bolii, astfel datele au fost reprezentate în figura 11.

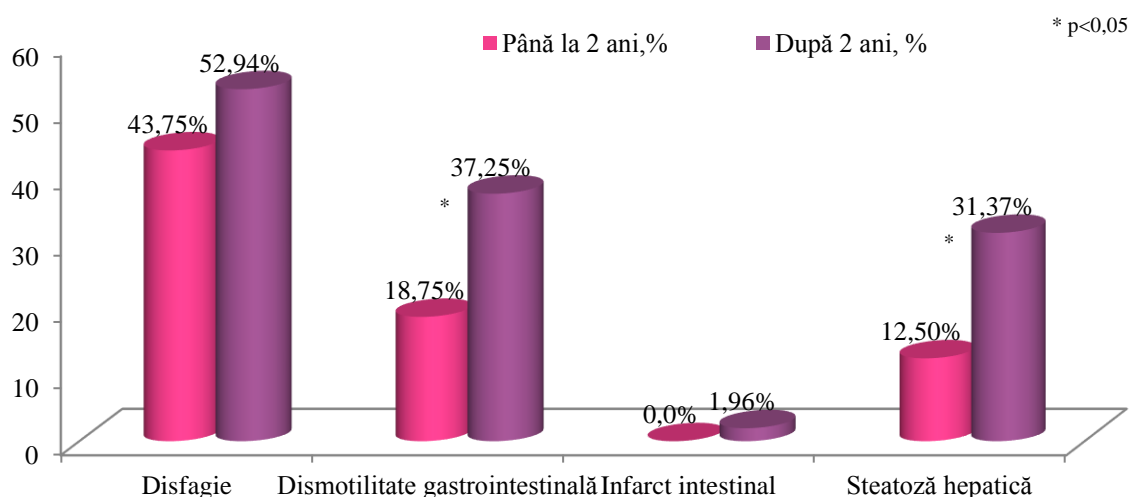


Figura 11. Indexul lezării tractului gastrointestinal în funcție de durata bolii

Potrivit datelor din figura 11, prezența disfagiei a fost identificată la 34 (50,74%) pacienți din lotul de studiu, dintre care la 7 (43,75%) subiecți s-a instalat în decursul primilor 2 ani de boală, iar mai frecvent, la 27 (52,94%) a survenit după termenul de 2 ani. Dismotilitatea gastrointestinală a fost depistată mai robust după 2 ani de boală, la 19 (37,25%) pacienți vs 3 (18,75%) cazuri cu evoluția bolii mai mică de 2 ani, respectiv. De notat că cazul de infarct intestinal constatat a survenit la pacientul cu MII după 9 ani de boală. Conform datelor regăsite în figura de mai sus, steatoza hepatică a fost documentată la 2 (12,5%) pacienți cu durata bolii mai mică de 24 luni și la 16 (31,37%) cu durata mai mare de 2 ani.

Am continuat investigația prin evaluarea sistemului respirator din motive că acesta este implicat în procesul patologic primar al MII sau ca și complicație prin boala pulmonară interstițială, insuficiența ventilatorie, HTP, pneumonie prin aspirație sau dezvoltarea cordului pulmonar. În această ordine de idei, am analizat itemii pulmonari incluși în indicele de lezare în miozite. Rezultatele bolii asupra sistemului respirator au fost prezentate în tabelul 11.

Tabelul 11. **Lezarea pulmonară a pacienților cu miopatii conform indicelui de lezare**

<b>Parametrii evaluați</b>	<b>Itemi prezenți, N</b>	<b>Itemi prezenți,%</b>
Disfonie	19	28,35
Modificarea funcției pulmonare	4	5,97
Fibroză pulmonară	18	26,86
Hipertensiune pulmonară	6	8,95
Diminuarea funcției pulmonare	7	10,45

Datele cu referire la implicarea pulmonară au evidențiat disfonia, caracterizată prin acuze subiective de voce involuntar răgușită, ulterior transformarea persistentă a calității vocii și rezonanței, ratei de vorbire articulată până la sunete respingătoare, drept cea mai frecventă lezare - la 19 (28,35%) pacienți.

Afectarea funcției pulmonare s-a datorat leziunilor musculare respiratorii, traduse ca dificultăți de respirație, în lipsa inflamației musculare active a fost depistată la 4 (5,97%) pacienți. Diagnosticul de fibroză pulmonară a fost stabilit la 18 (26,86%) pacienți în baza semnelor clinice și rezultatelor paraclinice, iar hipertensiunea pulmonară – 6 (8,95%) cazuri. Diminuarea funcției pulmonare depistată la efectuarea testelor funcționale pulmonare a fost identificată la 7 (10,45%) pacienți (i-v FEV 1 61-74% raportat la norma de 80-100%).

Pentru compararea loturilor referitor la lezările pulmonare, am analizat datele în 2 loturi în funcție de durata bolii, în figura 12 sunt afișate rezultatele obținute.

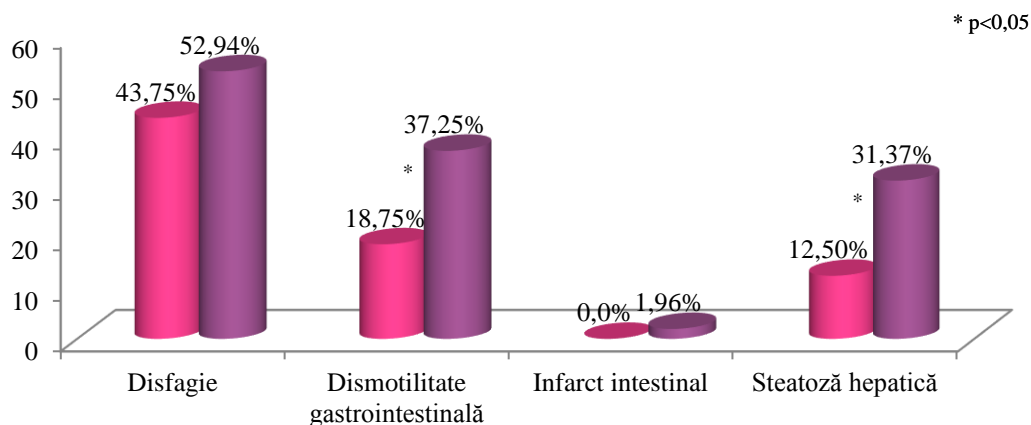


Figura 12. **Indexul lezării sistemului respirator în funcție de durata bolii**

Conform datelor ilustrate grafic, am stabilit că disfonia a fost depistată la 5 (31,25%) cazuri în lotul I și 14 (27,45%) subiecți cu o durată mai mare de 2 ani, care a coincis cu activitatea bolii majorată. Funcția pulmonară modificată datorată lezării mușchilor respiratori a fost depistată la 1 și 3 (5,88%) pacienți din grupul I și II, respectiv. Din figură desprindem că în lotul 1 – durată bolii sub 2 ani, fibroza pulmonară a fost stabilită la 3 (18,75%) pacienți, iar în lotul 2 au fost 15 (29,41%) pacienți ce au prezentat semne clinice sugestive și rezultate specifice imagistice. Hipertensiunea pulmonară a fost constatată în 6 (8,95%) cazuri, 1 și 5 (9,80%) pacienți, respectiv lotul I și II de studiu. De notat că diminuarea funcției pulmonare identificată la pacienții cercetați a fost diagnosticată la numai un pacient cu evoluția bolii sub 24 de luni și la 6 (11,76%) subiecți cu o durată mai mare de 24 de luni.

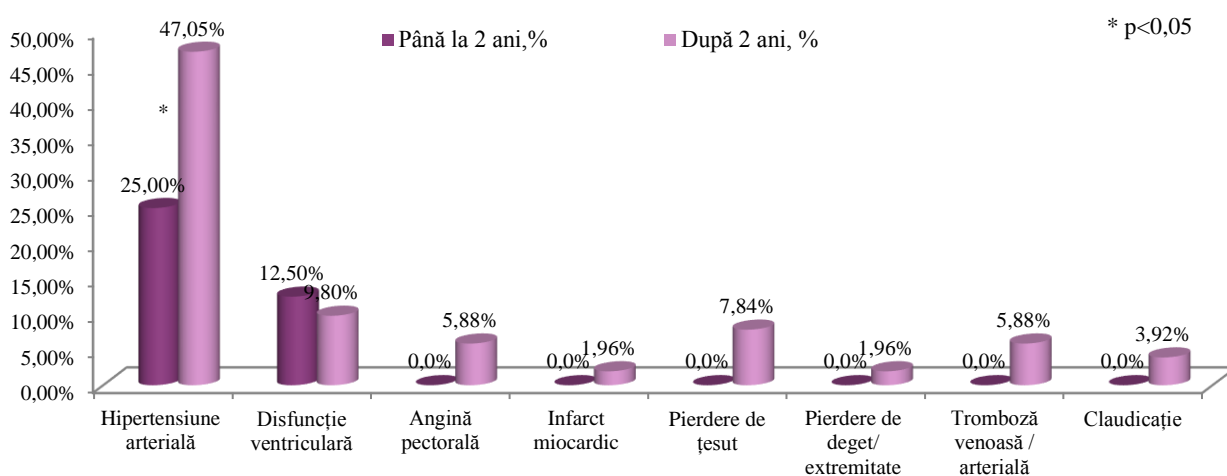
Un alt grup de consecințe conform indicelui de lezare în miozite și care înrăutățesc prognosticul miopatiilor inflamatorii idiopatice sunt afecțiunile cardiovasculare. Am continuat cercetarea prin aprecierea leziunilor cardiovasculare și vasculare periferice constatate în conformitate cu indicele lezării în miozite la pacienții incluși în studiul realizat (tabelul 12). Datele prezente în tabelul 12 relevă elevarea tensiunii arteriale, pentru o perioadă mai mare de 6 luni și care a necesitat tratament antihipertensiv, a fost depistată la 28 (41,79%) pacienți. O altă variabilă de interes a fost disfuncția ventriculară, identificată ecocardiografic la 7 (10,45%) pacienți. Cardiopatia ischemică exprimată prin angină pectorală cu episoade prezente în ultimele 6 luni a fost constatată în 3 (4,47%) cazuri, iar infarctul miocardic documentat electrocardiografic și prin enzimele-troponine și CK-MB specifice a fost diagnosticat la un bărbat în lotul de studiu, cu vârsta de 60 ani, durată bolii 12 ani, cu doză de prednisolon 15 mg. Afectarea vasculară periferică manifestată prin tromboză venoasă sau arterială însoțită de edem, ulcerație sau stază venoasă a fost stabilită la 3 (4,47%) subiecți.

**Tabelul 12. Lezarea cardiovasculară și vasculară periferică a pacienților cercetați conform indicelui de lezare**

Parametrii evaluați	Itemi prezenți, N	Itemi prezenți,%
Hipertensiune arterială ce necesită tratament > 6 luni	28	41,79
Disfuncție ventriculară / cardiomiopatie	7	10,45
Angină pectorală sau or bypass coronarian	3	4,47
Infarct miocardic	1	1,49
Pierdere de țesut	4	5,97
Pierdere de deget sau extremitate sau rezecție	1	1,49
Tromboză venoasă sau arterială cu tumefiere, ulcerație sau stază venoasă	3	4,47
Claudicație	2	2,98

Claudicația manifestată prin durere de tipul crampei resimțită la nivelul membrelor, preponderent gambe, constatată la efort fizic și diminuată după 1-2 minute de repaus, determinată de ateroscleroza arterelor membrelor inferioare, a fost precizată în 2 (2,98%) cazuri. Pierdere de țesut a fost stabilită la 4 (5,97%) pacienți, dintre care la un pacient a fost efectuată amputația unui deget.

Cercetările au continuat cu analiza lezărilor cardiovasculare și vasculare periferice în cele 2 loturi de studiu (figura 13).



**Figura 13. Indexul lezării sistemului cardiovascular în funcție de durata bolii**

Materialul prezentat în figura 13 reflectă lezările cardiovasculare și vasculare periferice în funcție de durata bolii, astfel, hipertensiunea arterială a fost depistată la 4 (25,00%) pacienți – durata mai mică de 2 ani și 24 (47,05%) din ei au avut durata bolii peste 2 ani. De menționat că disfuncția ventriculară a fost identificată în ambele grupe de pacienți, 2 (12,50%) și 5 (9,80%) cazuri, respectiv. Atât cele 3 (5,88%) cazuri de angină pectorală, cât și pacientul cu infarct miocardic au fost depistate în lotul cu durata bolii mai mult de 2 ani, de asemenea, lezările sistemului vascular periferic identificate în lotul de studiu au fost constatate numai la pacienții cu evoluția bolii de peste 2 ani.

Desfășurând procesul de cercetare, am fost interesați să studiem afectarea sistemului endocrin la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice (tabelul13).

Datele din tabelul 13 prezintă 26 (38,80%) pacienți care au dezvoltat hirsutism. Asemenea manifestări ca menstrele neregulate au fost enunțate de 8 (15,68%) paciente, iar amenoreea secundară a fost identificată la 13 (25,49%) de femei. Diabetul zaharat diagnosticat prin valori crescute ale glicemiei a jeun sau în urma efectuării testului oral de toleranță a glucozei a fost constatat la 6 (8,95%) pacienți, stabilit de endocrinolog.

**Tabelul 13. Lezarea endocrină a pacienților conform indicelui de lezare**

<b>Parametrii evaluați</b>	<b>Itemi prezenți, N</b>	<b>Itemi prezenți,%</b>
Hirsutism sau Hipertrihoză	26	38,80
Menstre neregulate, n=51	8	15,68
Amenoree secundară, n=51	13	25,49
Diabet	6	8,95
Dislipidemie (în pofida tratamentului)	24	35,82
Infertilitate (feminină sau masculină)	0	0
Disfuncție sexuală	16	23,88

Am atras atenția asupra unei lezări așa ca dislipidemia, care a fost depistată la 24 (35,82%) pacienți. Tot în cadrul sistemului endocrin a fost necesară aprecierea funcției sexuale exprimate prin disfuncție sexuală – insatisfacția pacientului de funcția sexuală (feminină sau masculină) și infertilitatea; astfel, în grupul cercetat am constatat 16 (23,88%) cazuri de disfuncție sexuală, infertilitate nu a fost declarată. Dereglări de creștere și întârzierea apariției caracterelor sexuale secundare nu au fost determinate în lotul de studiu, din lipsa pacienților de vârstă sub 18 ani, fapt care a constituit criteriu de excludere din cercetare.

Ulterior am intenționat examinarea leziunilor sistemului endocrin prin prisma duratei miopatiei, rezultatele obținute au fost afișate în figura 14.

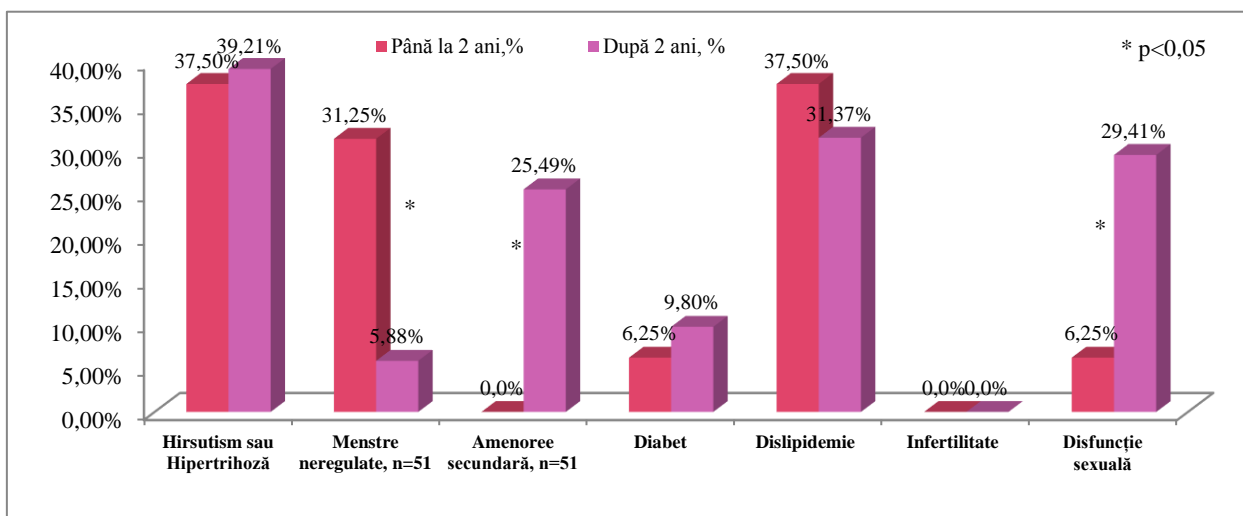


Figura 14. **Indexul lezării sistemului endocrin în funcție de durata bolii**

Din rezultatele evocate în figura de mai sus desprindem că diabet zaharat a fost depistat la un caz în primii 2 ani de boală și 5 (9,80%) – după 2 ani de la debutul miopatiei. Cu referire la menstrele neregulate, 5 (31,25%) paciente au declarat apariția în primii 2 ani de boală, iar la 3 (5,88%) din ele a apărut după 2 ani. De notat că amenoreea secundară a fost identificată la 13 (25,49%) de femei ce au avut durata bolii mai mare de 24 de luni, de menționat că în 6 (8,95%) cazuri din al doilea grup, amenoreea a survenit în urma histerectomiei totale din cauza miomului uterin. Datele ilustrate în figura 14 prezintă predominarea subiecților cu diabet zaharat ce au avut durata bolii mai mult de 2 ani – 4 (7,84%) cazuri versus 2 (12,50%) pacienți din lotul 1. Tot în cadrul sistemului endocrin a fost necesară aprecierea funcției sexuale exprimate prin disfuncție sexuală – insatisfacția pacientului de funcția sexuală (feminină sau masculină) și infertilitatea, în grupul cercetat am constatat 16 (23,88%) cazuri de disfuncție sexuală, infertilitate nu a fost depistată. Am atras atenția asupra unui semn ca dislipidemia, care a fost depistată la 24 (35,82%) pacienți, la 18 (26,86%) din ei durata boli a fost mai mult de 24 de luni.

Continuând determinarea itemilor în baza indicelui de lezare. am inclus în tabelul 14 de mai jos lezarea oculară, infecțiile, tumorile maligne și decesul sub genericul Alte lezări. Analiza datelor din tabelul 14 denotă că afectarea oculară tradusă prin scăderea vederii în prezența sau absența cataractei, a fost stabilită la 19 (28,35%) pacienți. De notat că la 4 (5,97%) pacienți a fost diagnosticată cataracta cu necesitatea efectuării intervenției chirurgicale prin înlocuirea cu cristalin artificial. Alți 15 (22,39%) pacienți au avut reducerea treptată a vederii în absența cataractei, având cauze diverse, cum sunt retinopatia diabetică și hipertensivă, presbiopia etc.

**Tabelul 14. Alte lezări la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice conform indicelui de lezare**

<b>Parametrii evaluați</b>	<b>Itemi prezenți, N</b>	<b>Itemi prezenți, %</b>
Cataractă cu pierderea vederii	4	5,97
Reducerea vederii, dar nu datorită cataractei	15	22,39
Infecție cronică	2	2,98
Infecții multiple	3	4,47
Cancer	1	1,49
Deces	2	2,98

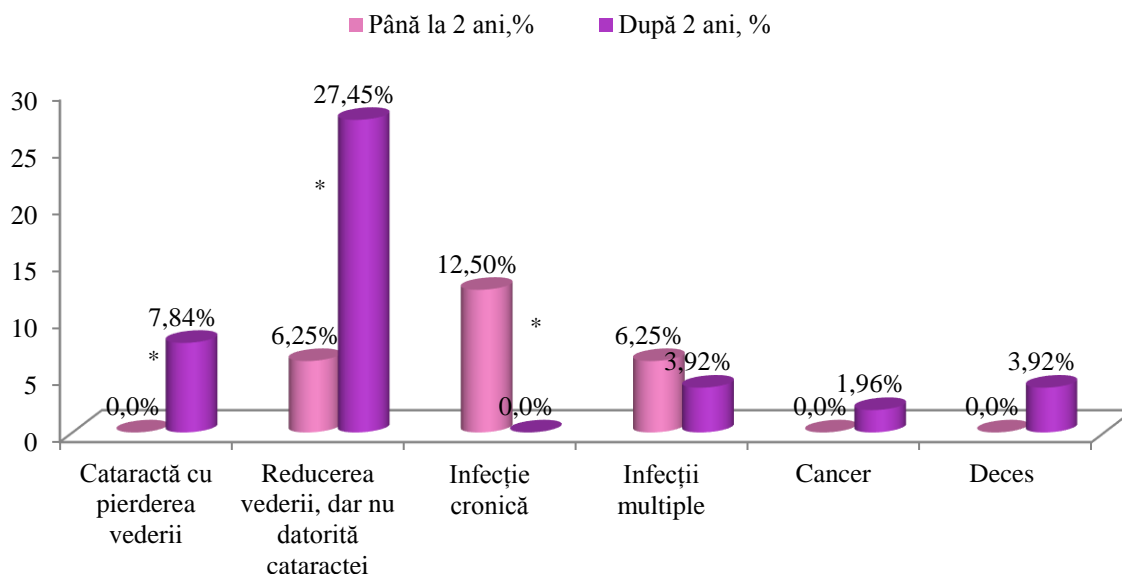
Infecțiile oportuniste asociate procesului miopatic a fost constatate la 17 pacienți, între ele 9 (13,43%) cazuri de infecții cronice cauzate de *Candida albicans*, citomegalovirus, stafilocolul auriu, *E. coli* și 5 (7,4%) cu Herpes zoster, la 3 (4,47%) pacienți a avut loc asocierea mai multor infecții. În lotul de studiu a fost identificat un caz de tumoare malignă – bazaliom cu localizare preauriculară, confirmat histologic și tratat prin excizie chirurgicală.

Un interes separat a fost identificarea deceselor, pe parcursul cercetării 2 (2,98%) pacienți au decedat, cauza a fost pneumonie prin aspirație și boala pulmonară interstițială.

În continuare am categorisit pacienții din lotul de studiu în conformitate cu durata bolii (figura15).

Rezultatele evidențiate și expuse în figură vin să precizeze că la cei 4 (5,97%) pacienți cu cataractă a debutat după cel puțin 2 ani de boală. Reducerea treptată a vederii în absența cataractei, de diferită etiologie a fost depistată la un subiect în primii 2 ani de boală, iar 14 (27,45%) pacienți au perceput-o după 2 ani de la debutul bolii.

Conform datelor din figură, infecțiile oportuniste cronice au fost constatate la 2 (12,5%) și 12 (23,53%) pacienți, lotul 1 și 2 respectiv. De asemenea, infecții multiple au fost depistate la câte un pacient cu durată bolii mai mică de 2 ani și în 2 (3,92%) cazuri cu o evoluție a bolii mai mare de 2 ani. Cazul de tumoare malignă – bazaliom, a survenit după 11 ani de la debutul bolii, la un pacient din lotul 2.



**Figura 15. Alte lezări la pacienții cu miopatii conform indicelui de lezare în funcție de durata bolii**

De menționat că ambele cazuri de deces au avut loc după 2 ani de la debutul miopatiei inflamatorii idiopatice.

Conform aplicării indicelui de lezare în miozite, am determinat variabilitatea leziunilor la pacienții din lotul de studiu, de menționat că în medie fiecărui pacient cu miopatii inflamatorii idiopatice i-a corespuns câte  $7,63 \pm 4,46$ , cu interval variațional 1-13 leziuni, iar durata bolii are impact moderat asupra numărului de leziuni ireversibile identificate la pacienți,  $r=0,33$ ;  $p<0,05$ .

Reieșind din cele expuse mai sus, am considerat oportun să prezentăm cazul unei paciente cu MII la care s-au constatat consecințele bolii sub aspect variat.

#### **Caz clinic nr. 1**

Pacienta O.A., 44 de ani, diagnosticată cu DM în 2007, s-a adresat pentru o consultație curentă la reumatolog în ianuarie 2017, prezentând acuze la eritem facial persistent, fatigabilitate progresivă, slăbiciune musculară simetrică în centura scapulară și pelvină, dureri articulare talocrurale pe dreapta, genunchiul drept și scapulo-humeral bilateral cu limitarea mobilității articulare, disfagie moderată, disfonie intermitentă, anxietate și cefalee.

Din anamnezic se cunoaște că boala a debutat prin apariția rash-ului heliotrop, dificultăți de ridicare a brațelor și de urcare a scărilor, fatigabilitate, artralgie, subfebrilitate. Diagnosticul de dermatomiozită a fost confirmat în baza criteriilor de diagnostic Bohan și Peter (1975) prin prezența nivelului crescut al creatinfosfokinazei, date sugestive la electromiografie și modificări specifice la biopsia musculară [27]. A fost instituit tratamentul cu glucocorticosteroizi (GCS) în



doză de 1 mg/kg/zi – tab. Prednisolon 50 mg/zi în asociere cu puls-terapie programată cu Sol. Metilprednisolon 250 mg i/v 3 zile consecutiv și tab. Ca D3. De menționat că evoluția bolii de la debut a fost polიცiclică, cu multiple acutizări, ceea ce a necesitat asocierea la tratament a medicației de linia a doua: Sol. Cyclofosfamidă 200 mg (după schemă), tab. Hydroxiclorochină 200 mg/zi, heparine cu densitatea moleculară joasă. La momentul adresării este pe tratament de întreținere cu Metilprednisolon 8 mg/zi, tab. Hydroxiclorochină 200 mg/zi, tab CaVit D3 500 mg/zi, tab. Aspirină 75 mg/zi și tab. Ac. Ibandronic 150 mg/lună, tab. Losartan 50 mg/zi, tab. Atorvastatină 5 mg/zi și sol. Enoxiparin 20 mg-0,2 ml, s/c programat.

Obiectiv la momentul vizitei a fost constatat că pacienta utilizează baston, are erupții cutanate maculo-papulare, localizate preponderent pe zonele malare, multiple erupții vasculare pe membre.

Examenul sistemului musculoscheletal a relevat atrofie musculară mai accentuat în membrele inferioare, calcinoză nodulară în mușchii fesieri. Am determinat forța musculară prin testul muscular manual a 8 grupe de mușchi unilateral (MMT-8) și am obținut 48 din 80 puncte, interpretată ca forța musculară moderată. Numărul articulațiilor dureroase – 4, inclusiv articulația talocrurală stângă imobilizată cu langhetă postoperator după artrodeză (figura 16). Am aplicat scala Rankin pentru evaluarea dizabilității, care a indicat scorul 3, ce semnifică dizabilitate moderată.



**Figura 16. Radiografia articulațiilor talocrurale**

a,b: preoperator: semne de necroză avasculară a talusului pe stânga

c. postoperator: artrodeza după Adams a articulației talocrurale stângi

Gradul de activitate a bolii fost evaluat prin instrumente clinice: activitatea globală a bolii de către pacient prin scala VAS-PGA – 60 mm și de către medic –MDGA, ce a indicat – 50 mm, ce relevă tendința de supraapreciere a bolii de către pacientă.

Cu scopul de a cuantifica consecințele bolii la pacientă am aplicat Indicele Lezării în Miozite (MDI), divizat pe 11 domenii: muscular, scheletic, cutanat, gastrointestinal, pulmonar, cardiovascular, vascular periferic, endocrin și ocular (tabelul 15).

**Tabelul 15. Distribuția consecințelor bolii după domenii conform indicelui lezării în miozite**

<b>Domeniul cercetat</b>	<b>Lezarea depistată</b>
Muscular	Atrofie musculară
	Disfuncție musculară
Scheletal	Necroză avasculară difuză
	Osteoporoză fără fractură clinică
Cutanat	Calcinoză nodulară superficială
Gastrointestinal	Disfagie persistentă
	Dismotilitate gastrointestinală cu tendință spre diaree
Pulmonar	Disfonie
Cardiovascular	Hipertensiune arterială
Endocrin	Miom uterin operat, amenoree secundară
	Dislipidemie
Vascular periferic	Claudicație
Ocular	Cataractă operată bilaterală

Afectarea musculară lezională s-a manifestat prin atrofie și disfuncție musculară demonstrată prin scăderea toleranței la exerciții fizice aerobice. Lezarea cutanată s-a manifestat prin calcinoză nodulară superficială la nivelul mușchilor fesieri.

Implicările vasculare persistente în cadrul bolii au generat leziuni ireversibile în sistemul osos prin dezvoltarea necrozei avasculare multiple: a capului femural bilateral, tratată prin artroplastie totală de șold în 2010 și 2011 (figura17), a femurului – rezolvată prin debredare artroscopică a genunchiului cu înlăturarea fragmentelor cartilajului, a talusului, care a fost indicație pentru artrodeza articulației talocrurale stângi. Scanarea duplex a vaselor cerebrale intra/extracraniene a depistat o placă de aterom la nivelul bifurcației arterei carotide comune hemodinamic neimportantă. Pentru evaluarea osteoporozei s-a efectuat osteodensitometria DEXA, cu scorul T-3,0, ce confirmă osteoporoza fără fractură clinică. Aparatul digestiv este implicat prin disfagie și dismotilitate gastrointestinală cu tendință spre diaree. Consecințele ireversibile ale aparatului respirator sunt manifestate prin disfonia persistentă. Hipertensiunea arterială prezentă timp de 6 luni și tratamentul antihipertensiv continuu este criteriu de lezare a sistemului cardiovascular, prezente la pacientă. Lezarea sistemului endocrin s-a manifestat prin amenoree secundară histerectomiei din cauza miomului uterin. Un alt aspect al lezării endocrine este dislipidemia cu valori maxime ale colesterolului total până la 7,1 mmol/l. Lezarea oculară a inclus cataractă la ambii ochi, ce a necesitat înlocuire cu cristalin artificial.

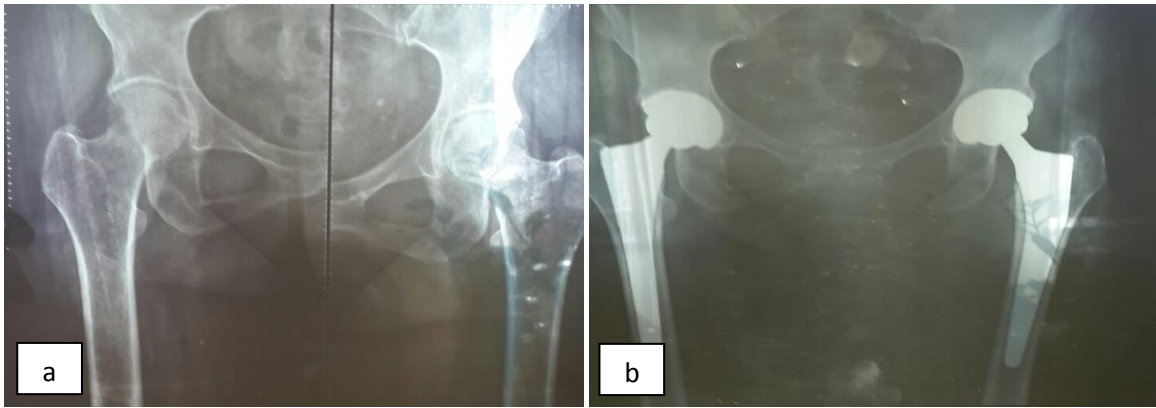


Figura 17. **Radiografia articulațiilor coxofemorale:**

- a. preoperator: necroză avasculară a capului femoral,
- b. postoperator: artroplastia totală de șold bilateral

Am fost interesați să apreciem calitatea vieții prin chestionarul SF-8, care a constatat impactul negativ semnificativ asupra calității vieții pacientei atât pe componentul fizic, cu scorul de 32,57 puncte, cât și pe cel mental – 18,51 puncte.

**Rezumat:** Cazul clinic al pacientei diagnosticată și tratată cu dermatomiozită timp de 9 ani prezintă interes prin consecințele nefaste ale bolii asupra sistemelor și organelor. Am analizat modificările ireversibile prin prisma bolii propriu-zise și ca urmare a tratamentului de durată. Consecința determinată de activitatea bolii este atrofia musculară cu limitarea funcției sistemului osteoarticular și limitarea mobilității pacientei, ce este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, unde se relatează că doar 80% din pacienții cu MII își recapătă complet forța musculară. Lezarea cutanată, gastrointestinală, disfonia, precum și lezarea vasculară periferică, de asemenea, se încadrează în modificările datorate activității bolii. Necroza avasculară multiplă se explică prin două mecanisme: afectarea vasculară persistentă și tratament de durată cu GCS. Hipertensiunea arterială, cataracta, osteoporoza, hiperlipidemia sunt lezări care au influențat semnificativ cursul bolii în pofida tratamentului complex administrat de la debutul dermatomiozitei. De remarcat că în cazul prezentat boala nu este activă, dar modificările constatate la ora actuală, ce provin din lezarea ireversibilă au un efect cumulativ ce implică semnificativ calitatea vieții pacientei și a familiei acesteia.

**Concluzii la cazul prezentat:** Dermatomiozita pe termen lung are un impact major asupra abilității funcționale și calității vieții pacienților, inclusiv în condițiile când activitatea bolii este controlată. Cunoașterea și studierea spectrului de consecințe în timp a miopatiilor necesită o abordare multidisciplinară esențială în prevenirea acestora și îmbunătățirea calității vieții pacienților [2].

Tabelul15. Riscul relativ de apariție a lezării la pacienții cu durata bolii >2 ani

<b>Parametri</b>	<b>RR 95 CI</b>	<b>Parametri</b>	<b>RR 95 CI</b>
Atrofie musculară clinică	2,09 0,71-6,13	Fibroză pulmonară	1,56 0,52-4,74
Disfuncție musculară	1,09 0,63-1,90	HTP	1,56 0,19-12,46
Creatinină scăzută	5,33 0,76-37,0	Diminuarea funcției pulmonare	1,88 0,24-14,49
Contractură articulară	0,94 0,10-8,43	HTA	1,88 0,76-4,62
Osteoporoză fără fractură	2,51 1,05-6,02*	Disfuncție ventriculară	0,78 0,17-3,66
Osteoporoză cu fractură	2,94 0,16-51,89	Angină pectorală	2,28 0,12-42,10
Necroză avasculară	3,59 0,21-61,72	Infarct miocardic	0,98 0,04-22,96
Deformități reductibile	2,28 0,12-42,10	Pierdere de țesut	2,94 0,17-51,89
Limitarea mișcărilor	2,28 0,12-42,10	Pierdere de deget	0,98 0,04-22,96
Calcinoză noduli	2,29 0,12-42,10	Tromboză venoasă	2,29 0,12-42,10
Calcinoză plană	0,98 0,04-22,96	Hirsutism	1,04 0,51-2,14
Calcinoză generalizată	1,63 0,08-32,39	Menstre neregulate	0,19 0,05-0,70*
Alopecie	8,47 1,24-57,51	Amenoree secundară	8,82 0,55-14,07
Cicatrici cutanate	2,29 0,12-42,10	Diabet zaharat	0,16 0,03-0,77
Poikilodermie	0,98 0,05-22,96	Dislipidemie	0,94 0,45-1,96
Lipodistrofie	2,29 0,12-42,10	Disfuncție sexuală	4,70 0,67-32,90
Disfagie	1,21 0,65-2,23	Cataractă	2,94 0,16-51,89
Dismotilitate gastrointestinală	1,98 0,67-5,85	Reducerea acuității vizuale	4,39 0,62-30,85
Infarct intestinal	0,98 0,04-22,97	Infecție cronică	1,88 0,47-7,53
Steatoză hepatică	2,51 0,65-9,76	Infecții multiple	0,63 0,06-6,47
Disfonie	0,88 0,37-2,06	Cancer	0,98 0,04-22,97
Lezarea mușchilor respiratorii	0,94 0,10-8,43	Deces	1,63 0,08-32,39

\*p<0,05

Am continuat cercetarea prin analiza impactului duratei bolii ca factor de risc pentru apariția lezărilor ireversibile, rezultatele sunt incluse în tabelul 15. Astfel, am determinat că durata bolii mai mare de 2 ani mărește riscul de apariție a modificărilor ireversibile. Conform datelor afișate în tabelul 15, riscul este dublu de a dezvolta atrofia musculară, osteoporoză, calcinoză nodulară, lipodistrofie, cicatrici cutanate, tromboză venoasă, steatoză hepatică, cataractă. De notat că risc relativ triplu și mai mare a fost identificat pentru necroza avasculară, alopecie, creatinină serică scăzută, reducerea acuității vizuale și amenoree secundară.

Rezultatele obținute ne-au permis să conchidem că la evaluarea pacienților pe aspectul sociodemografic s-a relevat predominarea femeilor cu o rată femei:bărbați de 3,2:1, a persoanelor căsătorite – 91,04% și a subiecților cu studii superioare – 49,25% cazuri. Remarcăm că evaluarea pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice prin setul de criterii ACR/EULAR de clasificare a determinat un scor total de  $7,22 \pm 2,21$  cu interval variațional de la 5 la 11 criterii, care a constituit  $91,4 \pm 14,5\%$ . Conform datelor analizate, la 8 (11,94%) subiecți s-a decelat tipul monociclic de evoluție a maladiei, 42 (62,68%) cazuri de evoluție policiclică și la 17 (25,37%) – evoluția cronică. Datele noastre relevă grad moderat al activității bolii la pacienții cu miopatii prin PGA, MDGA și MMT-8- $53,3 \pm 9,39$  puncte. Rezultatele obținute ne permit să afirmăm că boala are un impact negativ asupra statutului profesional, dat fiind faptul că o treime din pacienți au fost angajați la momentul cercetării, iar 28 (41,79%) pacienți au fost pensionați pe motiv de dizabilitate. La pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice cu durata bolii până la 2 ani s-au constatat consecințe multiple: disfuncție musculară 87,5%, dislipidemie – 37,5%, disfagie – 31,25%, disfonie – 25,0% și HTA – 25,0% în pofida unei activități moderate a bolii. La pacienții din lotul II se relevă o frecvență crescută a osteoporozei – 62,74%, alopecia – 52,94% și disfagia – 52,94%.

#### 4. INTERRELAȚIA CLINICO-EVOLUTIVĂ ȘI CONSECINȚELE MIOPATIILOR INFLAMATORII IDIOPATICE

##### 4.1. Leziuni ireversibile ale miopatiilor inflamatorii idiopatice

În materialul din studiul realizat am constatat complicații ale bolii care s-au instalat după 6 luni de la debutul miopatiei, dar care nu sunt incluse în indicele de lezare în miozite. Astfel, fiind ghidați de datele literaturii, care relatează consecințele MII ce nu sunt incluse în indicele lezării, am identificat o serie de complicații cu diferită rată de apariție, așa cum sunt afectarea cardiovasculară identificată prin tulburări de ritm și conducere, sindromul Raynaud, livedo reticularis, întârzierea remisiunii bolii, dizabilitatea, aplicând chestionarea direcționată asupra acestor indicatori [3,5].

Tabelul 17. Lezări ale miopatiilor inflamatorii idiopatice

Consecința	Nr. pacienți, abs	Nr. pacienți, %
Dizabilitatea scala Rankin		
Gr. I	21	31,34
Gr. II	24	35,82
Gr. III	11	16,42
Gr. IV	8	11,94
Gr. V	2	2,98
Gr. VI	1	1,49
Doza de echivalent prednisolon		
<10 mg	18	26,86
≥10 mg	49	73,14
<b>Activitate</b>	40	59,70
<b>Remisiune</b>		
Medicamentoasă	24	35,82
Fără medicamente	3	4,48
<b>Afectare cardiacă</b>		
Tahicardie sinusală	7	10,45
Dereglări de ritm	11	16,41
<b>Afectare vasculară</b>		
Sindrom Raynaud	15	22,38
Livedo reticularis	4	5,97
Sindrom Sjogren	2	2,98
Sindrom antifosfolipidic	7	10,45
Mâini de mecanic	2	2,98
Osteopenie	12	17,91
Cefalee	8	11,94
Adenom de prostată	2	2,98
Miom uterin	7	10,45

Conform datelor afișate în tabelul 17, unde am prezentat consecințele bolii ce nu sunt stipulate în MDI, am constatat că dizabilitatea este o consecință importantă a bolii, rezultatele fiind confirmate prin aplicarea scalei Rankin, astfel dizabilitate conform gradului 0 ce semnifică absența simptomelor în lotul cercetat nu a fost identificat. Pacienți ce au prezentat gr. I – fără dizabilitate semnificativă în ciuda unor simptome sau simptomele nu interferează cu activitatea zilnică, obișnuită a acestuia, în lotul de studiu au fost 21 (31,34%) cazuri. Dizabilitate ușoară sau incapacitate de a efectua toate activitățile anterioare, dar poate să se îngrijească singur, fără ajutor, gr. II a fost identificată la 24 (35,82%) subiecți.

În cazul a 11 (16,41%) pacienți, a fost stabilit gr. III sau dizabilitate moderată, în care simptomele restrâng în mod semnificativ activitățile obișnuite ale pacientului și îl împiedică să aibă o viață complet independentă (însă poate să meargă fără ajutor). De altfel, gr. IV, dizabilitate moderat-severă manifestată prin incapacitatea de a avea o viață independentă (nu poate să meargă fără ajutor, nu poate să se ocupe singur de necesitățile personale), dar nu necesită îngrijire permanentă, a fost apreciată la 8 (11,94%) pacienți. Dizabilitate severă cu imobilizare la pat, necesitând îngrijire permanentă zi și noapte, gr. V respectiv, a fost determinat la 2 (2,98%) pacienți. De notat că gr. VI, căruia îi este atribuit decesul, a fost constatat la un pacient la momentul examinării. Ulterior am fost interesați să analizăm dizabilitatea conform Rankin în funcție de durata bolii (figura 18).

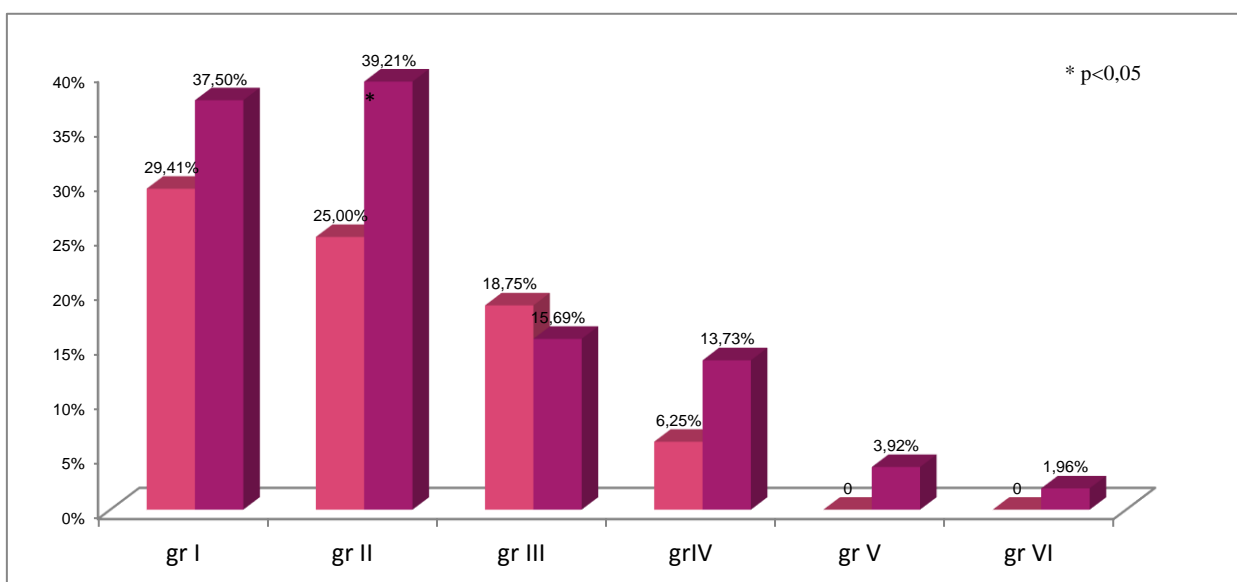


Figura 18. Gradele de dizabilitate conform scalei Rankin în funcție de durata bolii

Datele prezentate în figura 17 relevă că gradul Ia fost determinat cu prevalență în lotul II, astfel au constituit 29,41 % versus 37,50% în lotul I. De notat că pacienții cu gradul II de dizabilitate conform Rankin, în lotul I au fost 25,0 % cazuri versus 39,21% în lotul II. Dizabilitate

conform gr. III a fost apreciată în 18,75% și 15,69% cazuri, lotul I și II, respectiv. De notat că gr. IV în lotul I a fost stabilit la doar 6,25%, spre deosebire de 13,73% în lotul II, iar gr. V fost determinat la 6,25% cazuri în lotul cu durata bolii sub 2 ani și care la momentul examinării era în perioada de acutizare a bolii. Ulterior am continuat cercetarea prin analiza corelațională a gradului de dizabilitate cu diverse variabile de interes (tabelul 18). Astfel, a fost identificată corelare moderată inversă între dizabilitatea conform scalei Rankin și durata bolii sub 2 ani ( $r=-0,56$ ,  $p=0,02$ ).

**Tabelul 18. Analiza corelațională a dizabilității în funcție de durata bolii**

	<b>MMT-8</b>	<b>MDGA</b>	<b>PGA</b>	<b>SF-8 MCS</b>	<b>SF-8 PCS</b>
Durata <2 ani	0,80, $p=0,002$	0,54, $p=0,02$	0,51, $p=0,04$	0,35, $p=0,1$	0,52, $p=0,03$
Durata >2 ani	-0,45, $p<0,001$	0,31, $p=0,02$	0,29, $p=0,03$	0,15, $p=0,3$	0,38, $p<0,01$

Datele prezentate în tabel denotă faptul că în cazul pacienților cu durata bolii sub 2 ani forța musculară diminuată este un aspect important, tradus prin corelarea dintre gradul de dizabilitate, scorurile MMT-8, valoarea PGA și a componentei fizice a calității vieții. De notat că relație moderată inversă a fost stabilită între gradul de dizabilitate conform Rankin și forța musculară evaluată prin MMT-8 la pacienții cu o evoluția a maladiei mai mare de 2 ani, deși nu a fost identificată corelare semnificativă statistică între dizabilitatea după Rankin și durata bolii. În acest context ținem să precizăm că doza  $\geq 10$  mg prednisolon echivalent a constituit drept factor de risc pentru dizabilitate severă – RR 2,23; 95% CI de la 1,34 la 3,69;  $p=0,002$  ( $>3$ ), iar durata bolii mai mică de 2 ani a fost stabilită drept factor de protecție RR 0,44; 95% CI de la 0,21 la 0,93;  $p=0,03$ .

Un alt aspect important analizat a fost instalarea remisiunii clinice. De notat că la 30 (44,77%) pacienți cu miopatii a survenit remisiunea, dintre care la 24 (35,82%) a fost medicamentos controlată, iar la 5 (7,46%) pacienți – fără medicamente. De altfel, remisiune medicamentos controlată în lotul cu durata bolii sub 2 ani a fost identificată în 43,75%, iar în lotul II la 33,33% cazuri. Referitor la remisiunea instalată fără medicamente, a fost constatată în lotul II la 9,8% cazuri, pacienții din lotul cu durata bolii sub 2 ani nu au prezentat remisiune non-medicamentoasă. În contextul celor expuse, am fost interesați să studiem frecvența acutizărilor la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatică. Așadar, în cazul a 40 (59,70%) pacienți am stabilit că erau în faza de acutizare a bolii, iar rata acutizărilor în lotul I a constituit  $1,33 \pm 0,65$ , iar pentru lotul II a fost calculat  $2,27 \pm 0,91$  per pacient. În continuare am analizat doza de prednisolon echivalent la pacienții examinați. Astfel, am determinat că la 18 (26,86%) pacienți doza a constituit  $< 10$  mg, iar la 49 (73,14%) a fost mai mare, inclusiv 10 mg.



Ulterior cercetarea a urmărit determinarea afectării cardiace, manifestate prin tahicardie sinusală la 7 (10,45%) cazuri și dereglări de ritm în 11 (16,41%) pacienți. Afectarea vasculară prin sindrom Raynaud a fost identificată la 14 (20,89%) subiecți, iar livedo reticularis a fost prezentă în 4 (5,97%) cazuri. De consemnat că sindrom antifosfolipidic a fost diagnosticat la 2 (2,98%) subiecți. De altfel, starea numită “mâini de mecanic” a fost exprimată de 7 (10,45%) pacienți. O altă consecință de interes a fost sindromul Sjogren, depistat la 2 (2,98%) pacienți cu durata bolii mai mare de 2 ani. În acest context ținem să relatăm cazul clinic al unei paciente ce a dezvoltat sindrom Sjogren secundar.

### **Caz clinic nr. 2**

Pacienta N., 32 ani, din 2004 diagnosticată cu DM, s-a adresat pentru consultație programată la reumatolog în august 2018, având următoarele acuze: slăbiciune musculară simetrică în centura pelviană și fatigabilitate ușoară, hiperemie și indurația pielii în regiunea submandibulară stângă, ochi uscat și senzație de nisip în ochi, xerostomie, disfagie pentru alimente solide.

Din anamnezic se cunoaște că boala a debutat prin apariția eritemului facial heliotrop, semnul șalului, astenie musculară în centura scapulară și pelviană, însoțită de mialgii, disfagie, artralгии, febră, anorexie și fatigabilitate. De notat că perioada de la apariția primelor simptome până la concretizarea diagnosticului a durat aproximativ 3 luni, timp în care au fost efectuate investigații. Astfel, în baza acuzelor, rezultatelor de laborator – prezența nivelului crescut al creatinfosfokinazei, date sugestive la electromiografie și modificări specifice la biopsia musculară a fost stabilit diagnosticul de dermatomiozită conform criteriilor de diagnostic Bohan și Peter (1975). A fost inițiat tratamentul cu glucocorticosteroizi (GCS) în doză de 1 mg/kg/zi – tab. Prednisolon 40 mg/zi în asociere cu puls-terapie programată în doză sumară de Sol. Metilprednisolon 2000 mg i/v. De notat că durerile și slăbiciunea musculară a progresat, astfel încât pacienta a devenit dependentă de persoanele care să o îngrijească, ceea ce a dictat creșterea dozei de GCS la 90 mg/zi prednisolonechivalent. Starea de gravitate extremă a durat o lună, timp în care a fost administrată doză de GCS maximă și puls-terapie repetată, program de reabilitare kinetoterapeutică, cu ameliorare treptată ulterior. De asemenea, la tratamentul de bază a fost asociată tab. CaVit D3, heparine cu densitatea moleculară joasă. La momentul adresării pacienta administra tratament de întreținere cu tab. Metilprednisolon 4 mg/zi, tab. Plaquenil 200 mg. tab. CaVit D3 500 mg/zi, tab. Aspirină 75 mg/zi și Enoxiparin 20 mg-0,2 ml, s/c conform schemei.

*Obiectiv* la momentul vizitei s-a constatat că pacienta prezintă eritem cu indurația pielii și a țesuturilor subiacente din regiunea submandibulară și cervicală pe stânga (figura 19).

Examenul sistemului musculoscheletal a relevat forța musculară măsurată prin testul muscular manual a 8 grupe de mușchi unilateral (MMT-8) 58 din 80 puncte, interpretată ca forță musculară moderată.

Gradul de activitate a bolii fost evaluat prin instrumente clinice: activitatea globală a bolii de către pacient prin scala VAS-PGA - 40 mm și de către medic –MDGA, care a indicat 15 mm, ce relevă activitate scăzută a bolii și supraapreciere din partea pacientei. De notat că valorile enzimelor musculare au fost în limitele normei: creatinfosfokinaza-79 UI/l, ALAT-45 UI/l, ASAT-41 UI/l.



Figura 19. **Modificări clinice în regiunea submandibulară stângă** (eritem cu indurația pielii și a țesuturilor subiacente din regiunea submandibulară și cervicală stângă)

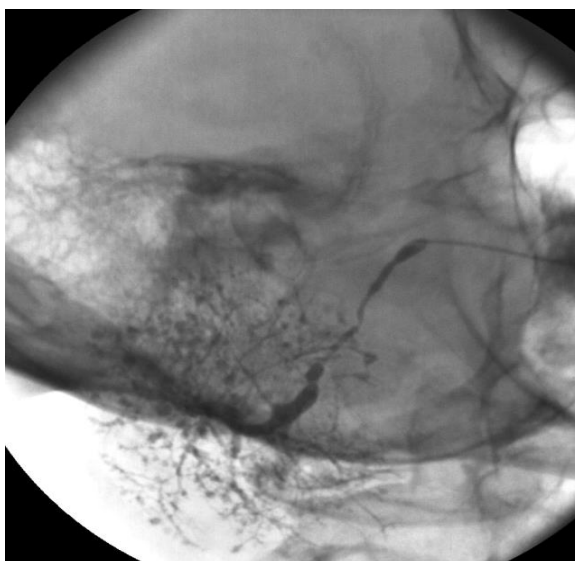


Figura 20. **Modificările glandei salivare submandibulare la sialografie** (ductul salivar cu aspect dilatat, deformat și distribuție neuniformă a substanței de contrast)

Ulterior, în urma datelor anamnestice, clinice – prezența sindromului sicca, ne-am orientat către diagnosticul de sindrom Sjogren și am continuat cercetarea prin prisma Criteriilor Grupului de Consensum American-European (American-European Consensus Group) (2002). Astfel, a fost efectuat testul Schirmer, care s-a notat cu 3 mm/5 min, norma fiind  $<5$  mm/5 min, la fel a fost realizată testarea fluxului salivar nestimulat, care de asemenea a fost pozitiv,  $\leq 0,1$  ml/min. Ulterior a fost efectuată sialografia (figura 20) și biopsia glandei salivare submandibulare, care au indicat modificări specifice. Așadar, a fost stabilit diagnosticul de sindrom Sjogren (SSs) secundar, asociat dermatomiozitei în baza criteriilor. Dat fiind faptul că SSs este o maladie inflamatorie autoimună, tratamentul acesteia include administrarea GCS. Astfel, în cazul pacientei N. a fost luată decizia de a efectua puls-terapie cu Metilprednisolon 250 mg i/v și majorarea dozei de Metipred la 8 mg p/o, cu consultarea repetată după o lună.

**Discuții:** În literatură este stipulat că asocierea sindromului Sjogren secundar cu miopatiile inflamatorii idiopatice sub prezentări de cazuri unice, Patel și colab., 2014. Sindromul Sjogren este caracterizat de disfuncția și lezarea glandelor exocrine prin infiltrație limfocitară, în particular a glandelor salivare și lacrimale, în cadrul altei boli autoimune, sindromul Sjögren va avea caracter secundar. Datele epidemiologice cu referire la SSp prezintă prevalența de 0,1-3% cazuri [79,86,160]. Astenia și durerea musculară, caracteristice MII, sunt simptome frecvent întâlnite în SS primar, în special pentru DM juvenilă și SS. De notat că în cazul pacientei prezentate, debutul bolii a fost insidios, la 17 ani, prin dureri articulare, eritem facial heliotrop, semnul șalului (eritem în zona umerilor), astenie musculară în centura scapulară și preponderent pelviană însoțită de dureri, dificultate la înghițire, febră, anorexie și fatigabilitate. Simptomatologia caracteristică MII a fost prezentă circa 3 luni până la stabilirea diagnosticului de dermatomiozită. Pe durata bolii evoluția a fost ondulantă, cu acutizări (4-5) și perioade de remisiune de la 12 la 36 luni. De notat că tratamentul convențional cu Metipred a avut doze de la 5 la 40 mg, concomitent la pacienta prezentată a fost administrat puls-terapie Metilprednisolon 250 mg. Pe durata monitorizării pacienta a avut 2 sarcini ce s-au soldat cu nașterea a 2 copii sănătoși. Astfel, la momentul adresării (august 2018), boala a fost medicamentos controlată, cu doza de întreținere tab. Metipred 4 mg, tab Plaquenil 200 mg și tab CaVitD3 500 mg.

La cazul dat, simptomatologia pentru care s-a adresat pacienta, reprezentat de xeroftalmie și senzație de nisip în ochi, xerostomie a ridicat suspiciunea de sindrom Sjogren. Examenul clinic a determinat indurarea glandei salivare submandibulare și prezența eritemului inelar în regiunea submandibulară, dar și în regiunea cervicală stângă (figura19). În ceea ce privește diagnosticul sindromului Sjogren, am utilizat Criteriile Grupului de Consensum American-European, 2002. Am efectuat testul Schirmer, sialometria nestimulată, sialografia și biopsia glandei salivare submandibulare stângi din 3 situri diferite. Cu referire la modificările identificate la sialografie, au

fost determinate ducturi salivare răsucite și dilatate, asociate cu o distribuție neuniformă a substanței de contrast în interiorul glandei (figura 20). De altfel, pacienta a fost investigată imunologic, unde anticorpii specifici anti SS-A(Ro) și anti SS-B(La) au fost pozitivi, fiind un criteriu în plus în favoarea sindromul Sjogren.

În ceea ce privește biopsia glandei salivare submandibulare stângi, metodă utilizată rar în practica clinică, a fost determinată infiltrație limfocitară extinsă, distrugerea componentei acinare și păstrarea structurilor ductale, care au confirmat diagnosticul SS.

**Concluzii la cazul prezentat:** Analiza cazului descris prezintă o particularitate a asocierii miopatiilor inflamatorii idiopatice cu sindromul Sjogren peste 14 ani de la debutul dermatomiozitei.

Continuând cercetarea pacienților, am constatat prezența cefaleii la 8 (11,94%) pacienți, dintre care 2 (12,5%) din lotul I și 6 (11,76%) cazuri în lotul II. De consemnat că la 9 (13,43%) pacienți din lotul cercetat a fost diagnosticată tumoare benignă, manifestată prin adenom de prostată și miom uterin. Prin urmare, în lotul I în 6,25% cazuri a fost identificat miom uterin, iar în lotul cu durata bolii mai mare de 2 ani a fost stabilit adenom de prostată la 2 (3,92%) bărbați și la 6 (11,76%) femei a fost diagnosticat miom uterin.

În conformitate cu obiectivele trasate și vectorul cercetărilor în domeniu, am continuat examinarea pacienților cu MII prin ultrasonografie musculoscheletală și rezonanță magnetică nucleară a țesuturilor moi la nivelul coapselor.

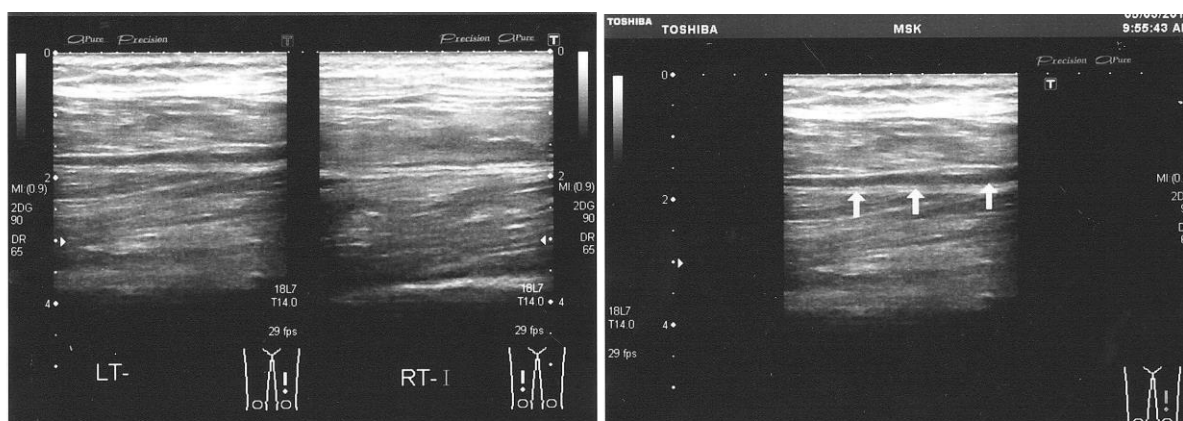
Rezultatele cercetărilor au demonstrat că datele USG la pacienții cu MII pot descoperi o serie variată de manifestări ce pot caracteriza atât debutul bolii, cât și consecințele ei, cum ar fi edemul și atrofia musculară. Astfel, în lotul de studiu la 38 pacienți s-a efectuat ultrasonografia musculoscheletală, din ei 20 au avut durata bolii mai mică de 2 ani, iar 18 au avut durata maladiei mai mare de 2 ani (tabelul19).

Tabelul 19. **Modificările ultrasonografice depistate la pacienții cu miopatii**

Indicii	Pacienți cu MII, n=38	Pacienți cu MII, %
Ecogenitate scăzută	5	13,16
Ecogenitate crescută	10	26,32
Edem focal/difuz	3	7,89
Atrofie focală/difuză	19	50,0
Fasciită	6	15,79
Hipervascularizare	5	13,16

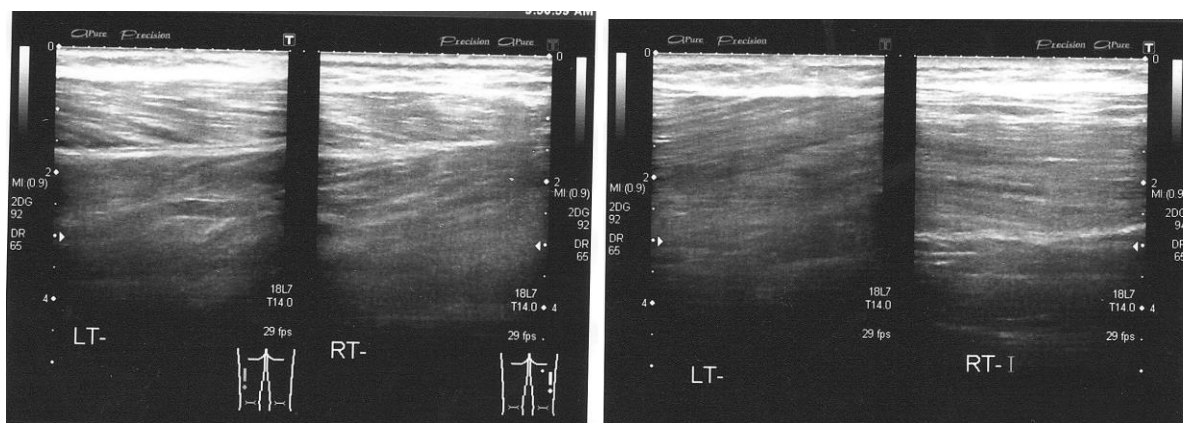
Datele afișate în tabelul 19 relatează prezența ecogenității scăzute la 5 (13,16%) pacienți, dintre care 4 (25,0%) au avut durata bolii mai mică de 2 ani și la un subiect cu durata mai mare de

2 ani. Ecogenitate crescută a fost determinată la 10 (26,32%) pacienți, 3 (15,0%) și 7 (38,89%) subiecți din lotul I și II, respectiv. Edemul focal sau difuz a fost depistat la de 3 (7,89%) pacienți ce au avut durata maladiei mai mică de 2 ani (figura20). Am atras atenția asupra unui semn ca atrofia musculară, care a fost depistată la 19 (50,0%) pacienți. De notat că scăderea în volum a țesutului muscular confirmată prin metoda ultrasonografică a fost stabilită la 3 (15,0%) pacienți din lotul I și la 16 (88,89%) cu durata bolii mai mare de 2 ani, fapt explicat prin interesul procesului miopatic primordial (figura 21).



**Figura21. Prezența edemului la mușchiul drept femoral pe stânga la ultrasonografie**

Tot în cadrul USG a fost stabilită prezența fasciitei, exprimate prin îngroșarea septului fibros ce desparte fasciculele musculare, care a fost determinată la 6 (15,79%) pacienți, dintre care 2 (10%) cazuri din lotul I și 4 (44,44%) subiecți cu durata bolii mai mare de 2 ani. În scopul de a vizualiza hipervascularizarea, a fost aplicat efectul Doppler, de notat că acest semn alment a fost apreciat la 5 (13,16%) pacienți cu miopatii.



**Figura22. Prezența atrofiei și dezorganizarea structurii fibrilare musculare la USG**

Ulterior am continuat cu analiza modificărilor identificate la pacienții cu MII la efectuarea RMN-ului țesuturilor moi ale coapselor, metodă realizată la 10 pacienți cu durata maladiei mai mică de 2 ani și la 6 pacienți cu durata mai mare de 2 ani (tabelul 20).

Tabelul 20. Modificările depistate la RMN la pacienții cu MII

Indicii	Pacienți cu MII, n=16	Pacienți cu MII, %
Edem focal/difuz	5	31,25
Atrofie focală/difuză	10	62,5
Înlocuirea cu țesut adipos	3	18,75
Fasciită	5	31,25

Potrivit datelor din tabelul 20, prezența edemului muscular la RMN a fost identificată la 5 (31,25%) pacienți din lotul de studiu, dintre care la 4 (40,0%) subiecți s-a instalat în decursul primilor 2 ani de boală, iar la 1 (16,67%) a survenit după termenul de 2 ani. Atrofia musculară focală sau difuză a fost depistată mai robust după 2 ani de boală, la 8 (80,0%) pacienți vs 2 (33,33%) cazuri cu evoluția bolii mai mică de 2 ani, respectiv (figura 22).

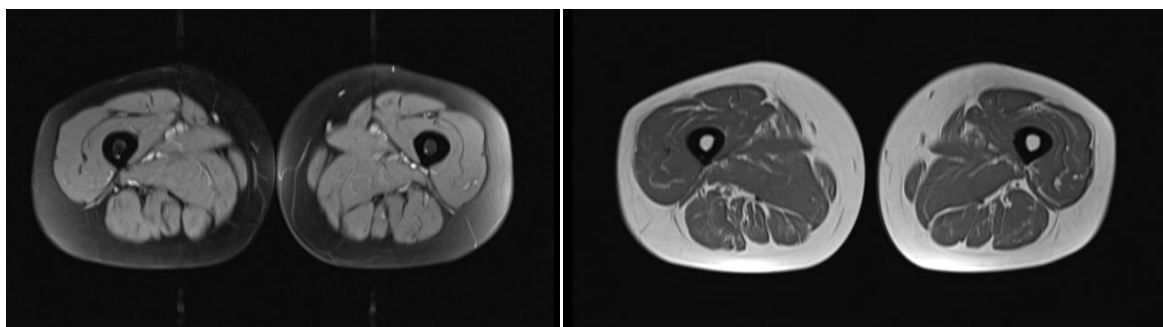


Figura 22. Prezența atrofiei musculare la RMN (secțiune transversală)

De notat că înlocuirea țesutului muscular cu cel adipos a fost constatată mai rar și a survenit la 3 (18,75) pacienți cu MII, după 2 ani de boală. Conform datelor regăsite în tabelul de mai sus, fasciita a fost documentată la 5 (31,25%) pacienți, din ei 3 (30,0%) cazuri cu durata bolii mai mică de 24 luni și la 2 (33,33%) pacienți cu durata mai mare de 2 ani.

În concluzie, putem afirma că metodele imagistice moderne utilizate pentru evidențierea implicării musculare joacă un rol important și au devenit instrumente fundamentale în evaluarea, diagnosticarea și monitorizarea pacienților cu boli musculare. Rezultatele studiului nostru demonstrează că aceste metode sunt utilitare și promițătoare și completează evaluarea stadiului bolii și a leziunilor la pacienții cu MII.

#### 4.2. Calitatea vieții la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice

Calitatea vieții este determinată multifactorial, fiind o acțiune specifică, exercitată asupra pacientului, condiționată de vârstă, sex, sănătatea premorbidă și comorbiditățile asociate, dar și de subtipul de boală, activitatea și durata maladiei, tot aici o importanță o au medicamentele administrate. Totodată, un rol însemnat îl au factorii intrinseci musculari în cadrul miopatiilor inflamatorii idiopatice, boli autoimune în care sunt afectați primar mușchii scheletici, dar de

asemenea sunt implicate și alte sisteme și organe. Ca și în cazul altor boli cronice, acești pacienți se confruntă cu depresie, anxietate, fatigabilitate. Astfel, un aspect important în evaluarea multidimensională a pacienților cu miopatii îl reprezintă aprecierea calității vieții, propusă de către grupurile de lucru IMACS și OMERACT. Dat fiind faptul că nu există un instrument specific de determinare a calității vieții pacienților cu MII, majoritatea studiilor efectuate în domeniu au folosit SF-36, fiind un chestionar generic utilizat în mai multe patologii reumatologice, inclusiv artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic etc.[112,165]. Anchetarea pacienților cu MII prin mai multe chestionare implică timp sporit la completarea lor, inclusiv pentru administrarea SF-36. Din motive lesne de înțeles, am ales să aplicăm versiunea mai scurtă a SF-36, mai exact SF-8, dar care cuprinde aceleași domenii principale: fizic și mental, fiind un instrument clinic nou și fiabil. În figura 23 sunt relatate valorile ambelor componente ale SF-8 ale pacienților din lotul de studiu.

## Calitatea vieții

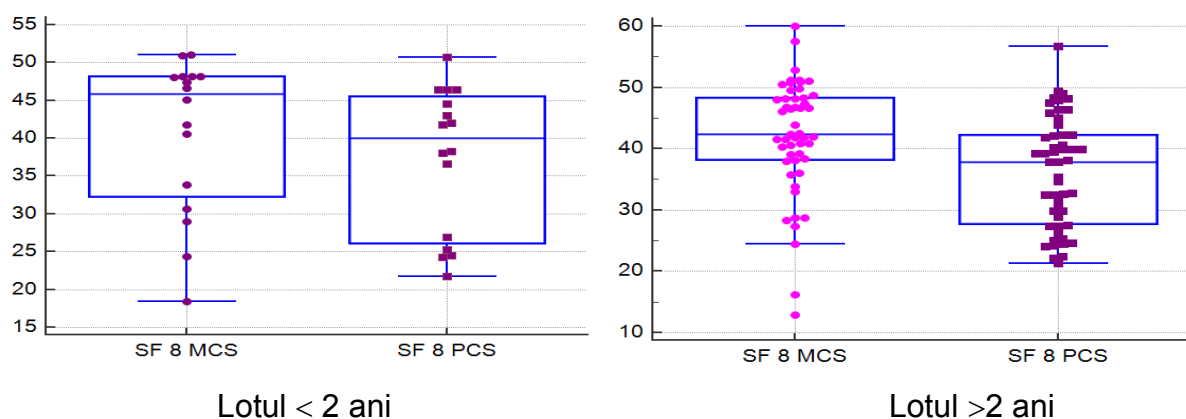


Figura 23. Analiza boxplot a valorilor SF-8 la pacienții din lotul de studiu

Datele prezentate în figură demonstrează distribuția valorilor calității vieții raportate la valorile medii, de menționat că acestea au fost mai mici de 50, componenta fizică și cea mentală au constituit 41,69 și 36,48, respectiv, traduse ca o calitate a vieții scăzută la pacienții cu miopatii, cu precădere prin componenta fizică. Conform datelor din figură, valorile componente mentale au un interval de variație mai larg decât ale celei fizice.

Tabelul 21. Corelarea calității vieții cu durata bolii

Durata bolii	6-24 luni	r	25 și mai mult	r	P
SF-8 fizică	37,30±9,63	0,53	36,23±8,94	0,24	<0,05
SF-8 mentală	40,76±10,28	0,42	41,98±9,49	0,51	<0,05

În continuare am fost interesați să analizăm calitatea vieții la pacienții cu MII în funcție de durata bolii, 6-24 luni și mai mult de 2 ani, rezultatele sunt afișate în tabelul 21. Astfel, am determinat că pacienții cu MII din ambele grupe suportă povara fizică mai mult decât pe cea mentală, iar durata bolii tinde să influențeze calitatea vieții, așadar, fost identificată o corelație moderată ( $r=0,49$   $p<0,05$ ) între ambele domenii ale calității vieții și durata bolii până la 2 ani, iar în grupul cu durata mai mult de 2 ani am găsit o corelație moderată pentru aspectul mental ( $r=0,51$   $p<0,05$ ) și una slabă pentru cel fizic ( $r=0,24$   $p<0,05$ ). De menționat că am stabilit o relație pozitivă directă moderată între componenta fizică și rezultatele testului manual muscular,  $r=0,53$ .

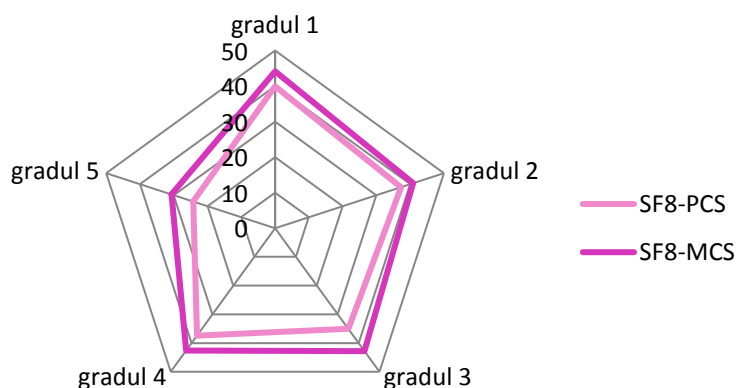


Figura24. Distribuția valorilor medii ale SF-8 în funcție de scala Rankin

Dat fiind faptul că componenta fizică are o importanță majoră în autoaprecierea calității vieții la pacienții cu miopatii, am considerat oportun să analizăm valorile SF-8 în funcție de gradul de dizabilitate conform scalei Rankin (figura24). Astfel, conform datelor afișate în figură, putem desprinde că calitatea vieții, atât prin componenta fizică, cât și cea mentală, are tendința de a se diminua odată cu agravarea stării pacientului și incapacitatea lui de a fi independent.

Ulterior am continuat cercetarea prin identificarea variabilelor de interes asupra calității vieții, astfel itemii cu impact au fost reprezentați grafic în figura25.

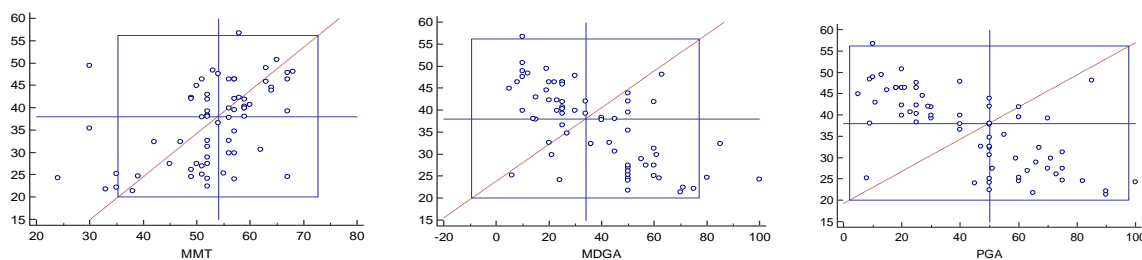


Figura25. Analiza corelațională a componentei fizice a calității vieții



Conform datelor afișate în figura 25, putem afirma că componenta fizică a calității vieții determinată prin SF-8 la pacienții cu miopatii este influențată invers proporțional de activitatea bolii determinată atât de către pacient, cât și de medic ( $r=-0,69$ ;  $r=-0,65$ ,  $p<0,0001$ ), astfel o activitate înaltă a bolii determină la rândul său o calitate a vieții scăzută prin aspectul fizic. De asemenea, a fost determinată o corelație moderată directă între elementul fizic și forța musculară apreciată prin MMT-8 ( $r=0,47$ ,  $p<0,0001$ ). De notat că arie de interes pentru componentul mental s-a obținut la relația invers proporțională cu activitatea bolii determinată de către pacient,  $r=-0,44$ ,  $p=0,0002$ .

În concluzie, calitatea vieții pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice este redusă preponderent din contul componentei fizice și care este influențată de activitatea bolii.

#### **4.3. Determinarea comorbidităților la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice**

Datele relatate anterior conturează un pacient cu miopatie inflamatorie idiopatică în vârstă de 53 ani la care debutul bolii a avut loc la 45 ani, etate la care majoritatea populației generale prezintă patologii asociate și care la rândul lor pot influența atât evoluția bolii, cât și calitatea vieții acestor pacienți, în contextul celor menționate am considerat oportun să determinăm spectrul comorbidităților în lotul de studiu. Pentru realizarea acestui obiectiv, am utilizat Indicele de Comorbiditate Charlson, care ia în considerare vârsta pacientului și oferă informație nu numai despre ponderea anumitor maladii asociate, dar și a ratei de supraviețuire până la 10 ani. Astfel, în lotul cercetat am stabilit o valoare medie de  $2,73\pm 1,41$  cu o rată estimativă a supraviețuirii de circa 74 de puncte procentuale. De menționat că afecțiunea reumatologică, prezentă în 100% cazuri în lotul cercetat, care este inclusă în ICC și vârsta mai mare de 50 ani, au crescut scorul ICC din start, la pacienții examinați am identificat un interval variațional larg de la 1 la 7, iar pentru rata estimativă de supraviețuire a fluctuat între 0-96 procente. Această diversitate poate fi explicată prin numărul bolilor asociate la un pacient. Totodată, am identificat o corelare inversă moderată între rata estimativă și vârsta pacienților cu miopatii la momentul examinării ( $r=-0,67$ ;  $p<0,0001$ ), ceea ce accentuează importanța etății în dezvoltarea comorbidităților. Așadar, am intenționat să detectăm patologii asociate și numărul lor la pacienții din cadrul studiului efectuat (figura 26).

Datele afișate în figura 26 prezintă că o singură maladie cronică din șirul de boli concomitente, cu excepția MII, a fost stabilită la 29 de pacienți (43,28%), două și mai multe patologii asociate au fost prezente la 8 (11,94%), iar în cazul a 30 (44,78%) pacienți nu au fost evidențiate boli concomitente.

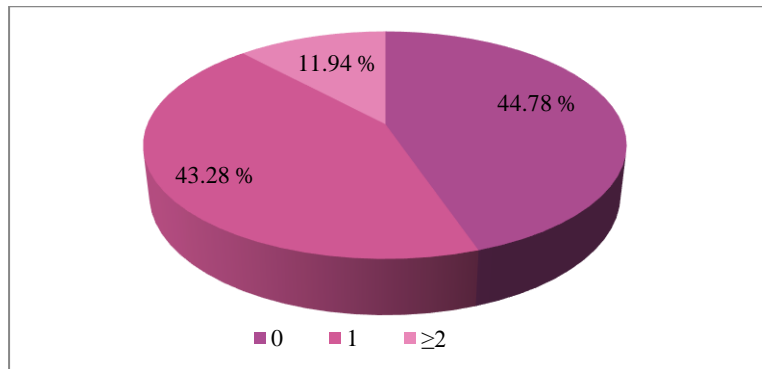
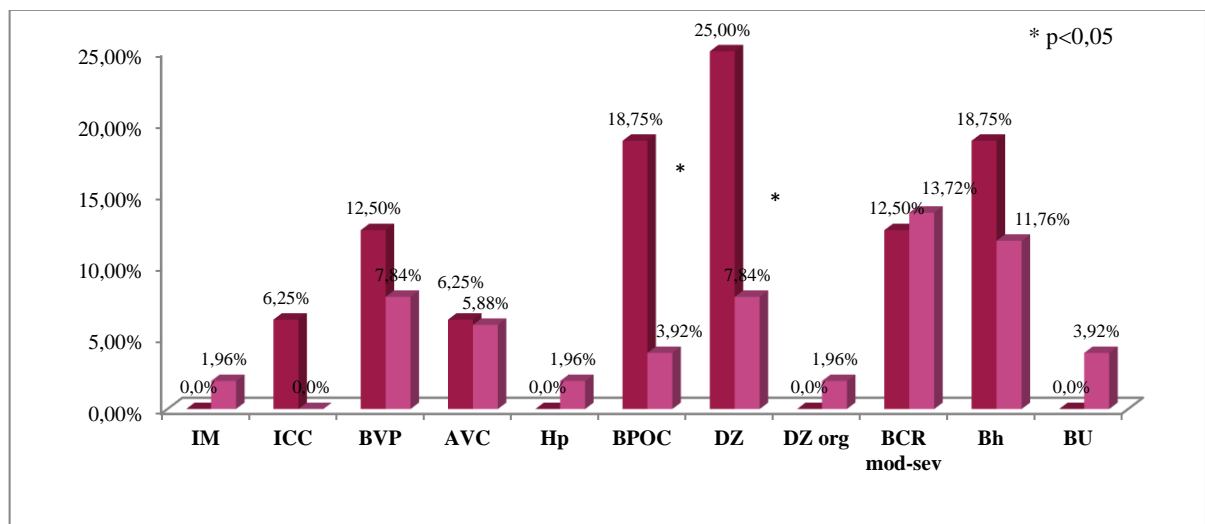


Figura26. Divizarea lotului de studiu în baza numărului de comorbidități

Conform rezultatelor studiului efectuat de noi, rata patologiilor asociate în lotul cercetat, cel mai frecvent a fost identificat diabetul zaharat – la 11,94% pacienți, urmat de boala pulmonară obstructivă cronică – 7,46% și în câte 5,97% au fost depistate boala vasculară periferică și boala hepatică. De notat că în grupul studiat nu au fost notate maladii ca SIDA, tumori maligne hematologice sau metastatice sau demență.

În continuare ne-am propus să apreciem care sunt cele mai frecvente comorbidități în funcție de durata bolii, în figura27 sunt prezentate datele obținute.

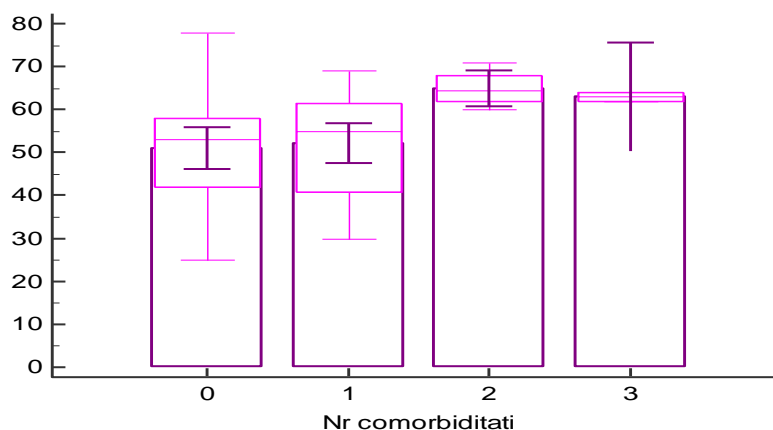


Notă: IM – infarct miocardic; ICC – insuficiență cardiacă congestivă; BVP – boală vasculară periferică; AVC – accident cerebrovascular; Hp – hemiplegie; BPOC – boală pulmonară obstructivă cronică; DZ – diabet zaharat; DZ org – diabet zaharat cu leziune de organ; BCR mod-sev – boală cronică renală moderat-severă; Bh – boală hepatică; BU – boală ulceroasă

Figura27. Frecvența comorbidităților în lotul de studiu conform Indicelui Charlson

Datele prezentate în figura 27 vin să precizeze că cele mai frecvente comorbidități depistate la pacienții cu durata bolii mai mică de 2 ani au fost diabetul zaharat în 25,0% și boala pulmonară obstructivă cronică – 18,75%. Referitor la subiecții din lotul II, cu durata bolii mai mare de 2 ani, am stabilit prevalență crescută a bolii cronice renale și a bolii hepatice, 13,72% și 11,76%, respectiv.

Ulterior am analizat vârsta pacienților din lotul cercetat în funcție de numărul de comorbidități identificate.



**Figura28. Analiza boxplot a comorbidităților în funcție de vârsta pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice**

Datele afișate în figura28 relevă că în grupul pacienților fără comorbidități vârsta a variat de la 25 la 78 ani cu o medie de  $51 \pm 13,19$  ani. Referitor la vârsta subiecților cu o maladie concomitentă, s-a atestat o medie  $52,17 \pm 11,95$  ani, cu interval variațional de la 30 la 69 ani. Un diapazon mai restrâns a fost observat la pacienții cu miopatii cu 2 și mai multe maladii asociate, astfel, vârsta a variat de la 60 la 71 ani, iar media a constituit  $64,5 \pm 3,55$  ani.

#### **4.4. Impactul medico-social al miopatiilor inflamatorii idiopatice**

În conformitate cu sarcinile trasate, am considerat oportun studierea satisfacției pacienților de serviciile medicale acordate. Prin prisma celor relatate, am utilizat chestionarul de satisfacție a pacienților - Patient Satisfaction Questionnaire, varianta III (PSQ III), ce reprezintă un instrument generic pentru evaluarea satisfacției și care înglobează 7 domenii. Datele obținute prin aplicarea PSQ III au fost analizate prin compararea cu scorurile minime, maxime, media în populația generală, în 2 loturi după durata bolii: lotul I – mai puțin de 2 ani, miopatii precoce, și lotul II – mai mult de 2 ani, boală instalată (figura 29).

În figura 29a sunt ilustrate scorurile obținute la pacienții din studiu, astfel, pe domeniul satisfacția generală, scorul mediu în lotul I a constituit  $19,19 \pm 3,19$  puncte, iar în lotul 2 –  $18,73 \pm 2,77$  puncte, diferență statistic nesemnificativă ( $p > 0,05$ ). Am colaționat datele obținute în baza studiului realizat de noi, cu media pe populația generală prevăzută de PSQ-III.

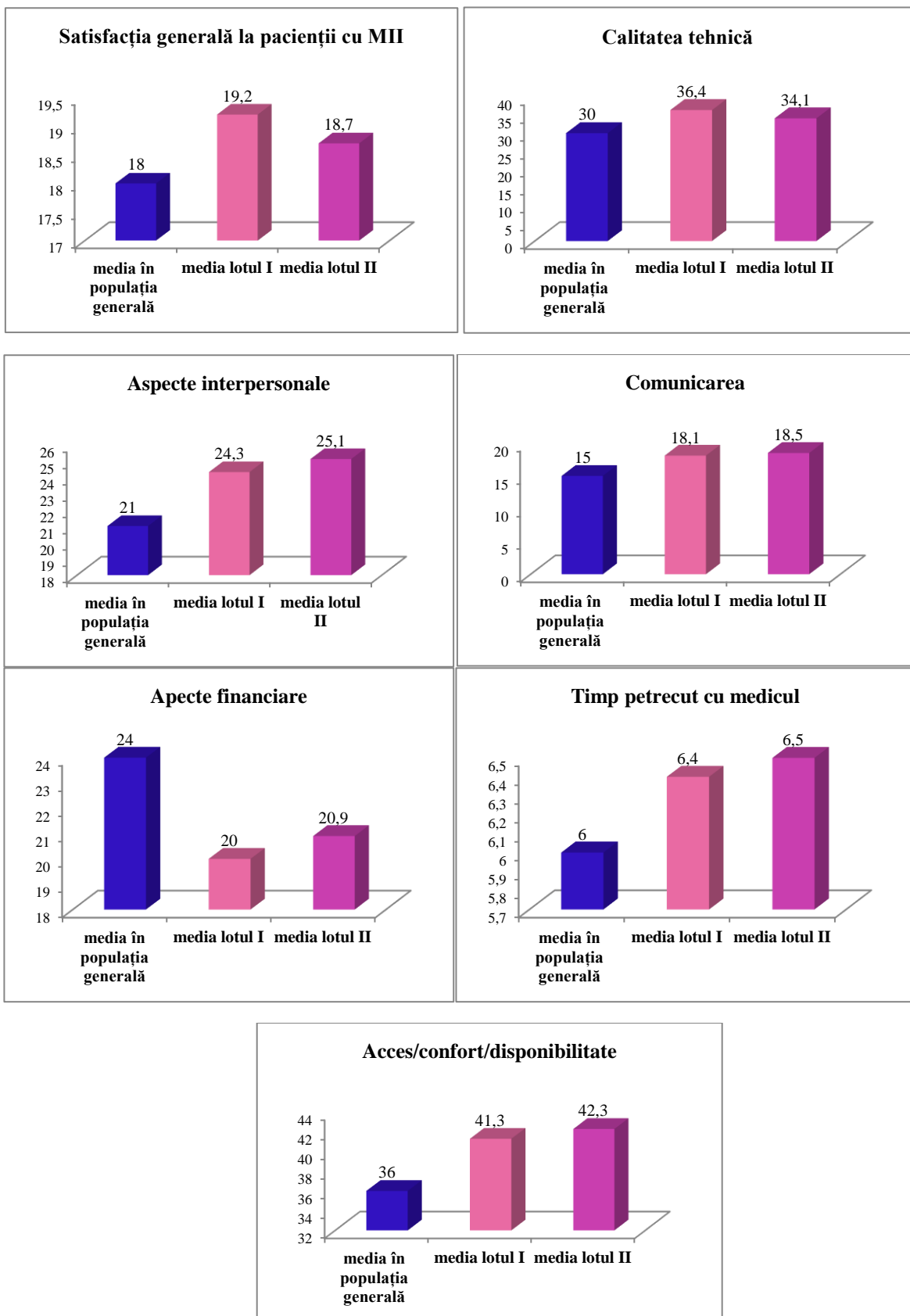


Figura29. Satisfacția pacienților din lotul de studiu evaluată prin PSQ-III

Totodată, am luat în calcul valorile minime și maxime rezultate din studiu și le-am confruntat cu valorile prevăzute de PSQ-III. Rezultatele studiului au presupus 14 și 24 puncte, iar

PSQ-III a presupus 10 și 50 puncte, respectiv. Am continuat cercetarea în aceeași modalitate. Referitor la calitatea tehnică, scorurile medii obținute au constituit  $36,44 \pm 5,23$  (i-v 32-49 puncte) pentru lotul I și  $34,14 \pm 5,21$  (i-v 21-49) pentru lotul II. Rezultatele din ambele loturi au fost comparate cu media din PSQ-III, care a constituit 30 puncte, satisfacția pacienților de calitatea tehnică în lotul de MII precoce a fost mai înaltă față de pacienții cu boală instalată, dar și față de media PSQ-III (figura 29b). Am urmărit să analizăm comparativ relațiile individuale, ceea ce a presupus că în aspecte interpersonale (figura 29c) cel mai mare punctaj mediu au prezentat pacienții din lotul II și lotul I, ceea ce constituie  $25,06 \pm 3,64$  (i-v. 17-34) puncte și  $24,31 \pm 4,80$  (i-v. 19-33 puncte), respectiv. Compararea rezultatelor obținute cu media în populația generală relevă indicatori mai mici, ceea ce a constituit 21 puncte. Am continuat prin estimarea „comunicării” și am decelat  $18,13 \pm 3,9$  și  $18,53 \pm 3,64$ , respectiv lotul I și II, comparativ cu numai 15 puncte în populația generală. În acest context, am analizat satisfacția asupra timpului petrecut cu medicul (figura 29f), care a notat indici mai înalți în lotul II, comparativ cu lotul I și media în populația generală (6, 6,44, 6,49 puncte). Rezultatele domeniului „comunicare” au fost relaționate cu „aspecte interpersonale” ( $r=0,76$ ,  $p<0,05$ ), ceea ce global semnifică un grad eficient al comunicării medic-pacient, în lotul de studiu. Insatisfacția parțială față de timpul petrecut cu medicul a fost datorat, pe de o parte, duratei în sine a consultului medical. Pacienții cercetați au afirmat că conversația cu medicul a durat mai mult de 20 minute, în medie, în lotul examinat a fost  $24,03 \pm 6,23$  (cu un interval de la 20 la 40 minute). De altfel, timpul de consult al medicului este o problemă a organelor de resort, care trebuie reevaluată.

Pe dimensiunea „aspectului financiar”, rezultatele obținute la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice, a evidențiat un nivel mai jos al satisfacției decât scorul mediu în populația generală, care se estimează în medie la 24 puncte. Referitor la pacienții cu durata bolii sub 2 ani, satisfacția financiară a constituit doar  $20,75 \pm 4,61$  puncte și pentru cei cu o evoluție mai mare de 2 ani –  $20,94 \pm 4,59$  puncte, ceea ce se explica prin prisma atât a veniturilor restrânse datorate manifestărilor bolii – dizabilitate, cât și a cheltuielilor de boală. Conform metodologiei PSQ-III, satisfacția financiară este în diapazon larg de la 8 la 40 puncte. Reiterăm că datele proprii au fost sub media preconizată, circa 20 puncte. Un interes deosebit a prezentat secțiunea acces, confort și disponibilitate la serviciile medicale cu preponderența în cadrul asistenței medicale primare cu referire la medicul de familie. Conform datelor obținute, satisfacția pe acest domeniu (figura 29d) este mai mare în lotul II, urmată de lotul I, notând că media în populația generală a constituit 36 puncte. Reiterăm că punctajul minim și maxim a fost de 12 și 60 puncte. Astfel rezultatele obținute au constituit 70% din disponibilitatea asistenței medicale așteptate de pacient.

La aplicarea PSQ - III am stabilit că pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice au un nivel al satisfacției generale puțin peste media populației generale. Astfel, în grupul cu durata bolii mai

puțin de 2 ani, satisfacția generală a prezentat o corelație directă și strânsă cu domeniul „comunicare”, dar și cu „timpul petrecut cu medicul” ( $r=0,9$ ,  $r=0,8$   $p<0,05$ ). De asemenea, pacienții sunt satisfăcuți pe domeniile calitatea tehnică, comunicare, aspecte interpersonale și acces/confort/disponibilitate, între ele fiind o relație directă, strânsă, demonstrată de  $r=0,89$ ,  $r=0,76$ ,  $r=0,8$ ,  $p<0,05$ . Deși pacienții din grupul cu durata bolii mai mare de 2 ani prezintă un grad de satisfacție mai mare pe aceleași domenii ca cei din grupul I, corelările stabilite între domenii ușor diferă: relație pozitivă moderată a fost stabilită între acces/confort/disponibilitate și satisfacția generală, calitatea tehnică și comunicare ( $r=0,72$ ,  $r=0,73$ ,  $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ), ceea ce ne indică că pentru acești pacienți prevalează comoditatea dictată de condiția fizică. Cu toate acestea, pacienții cercetați sunt mai puțin satisfăcuți de aspectul financiar, ceea ce rezidă din necesitatea solicitării diverselor servicii medicale performante și costisitoare, având în vedere specificul patologiei. Importanța determinării satisfacției pacienților permite obiectivizarea aprecierii serviciilor medicale din perspectiva pacienților, ceea ce va putea contribui la ameliorarea calității serviciilor medicale și evaluarea atitudinii față de aspectele financiare ale îngrijirilor pentru sănătate.

În contextul aprecierii impactului medico-social, am continuat cercetarea prin determinarea tipului angajării în câmpul muncii (figura30).

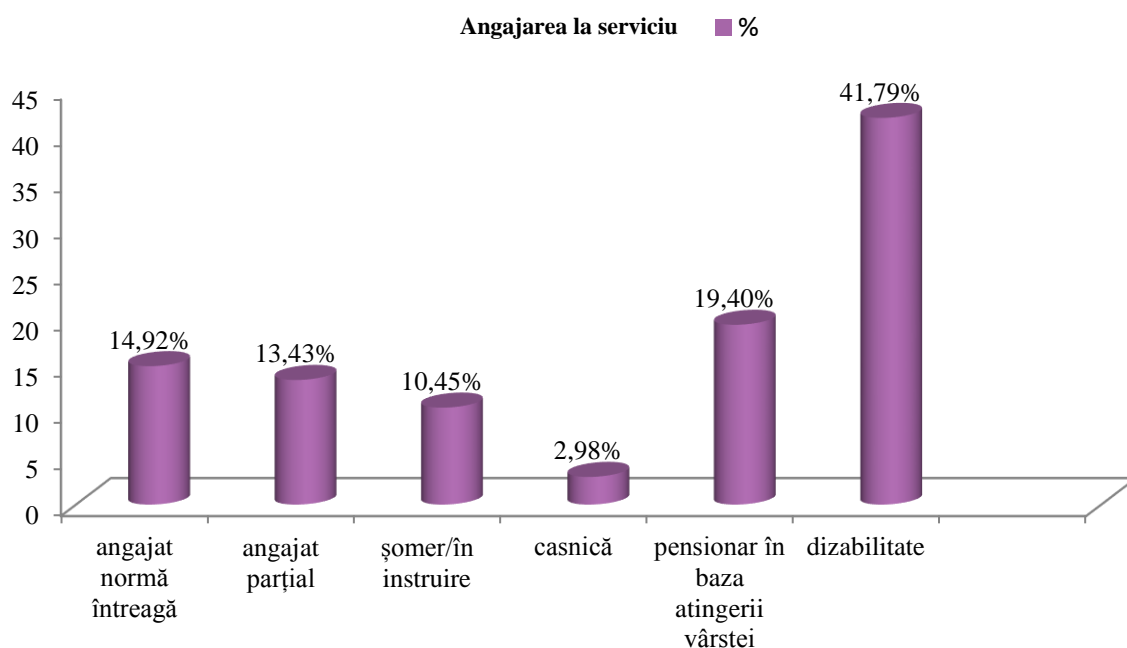


Figura 30. Angajarea în câmpul muncii a pacienților din lotul de studiu

Conform datelor prezentate în figura 30 de mai sus, în lotul de studiu la momentul examinării au fost 19 (28,35%) pacienți angajați, aceștia au completat adițional Chestionarul de Evaluare a Pierderii productivității muncii în ultimele 7 zile – WPAI-GH. Analiza răspunsurilor oferite de pacienți a constatat că pacienții au lipsit de la serviciu pe parcursul ultimei săptămâni de la 0 până la 35 ore, ceea ce constituie

0-86,5% din orele de muncă (absenteismul) cu media de  $17,06 \pm 4,7\%$ . Totodată prezenteismul – pierderea productivității în orele petrecute la serviciu, a fost de  $26,47 \pm 9,3\%$  cu intervale variaționale de la 0 la 28 ore, ceea ce alcătuiește 0-70% cazuri. Pierderea productivității generale a fost de  $36,19 \pm 28,09$  (i-v 1-93,25%) procente cazuri. Referitor la domeniul limitarea activităților în afara serviciului, acesta a constituit  $28,82 \pm 22,33\%$  cu interval variațional de la 0 la 80% cazuri.

Am redirecționat vectorul cercetării către gradul de corelare a componentelor WPAI cu diverse variabile de interes, astfel, am stabilit că forța musculară apreciată prin MMT-8 corelează moderat cu absenteismul,  $r=0,46$ ,  $p<0,05$ . Influența importantă a procesului autoimun din miopatie asupra persoanelor angajate se traduce prin absenteism crescut, prezenteism și productivitate scăzută, ceea ce implică un randament jos atât la serviciu cât și în activitățile zilnice. Rezultatele studiului nostru au conturat faptul că doar 28,35% din lotul cercetat au fost angajați, cu norma întreagă sau timp redus de muncă, media prezenteismului constituind 26,47% cazuri, prin îndeplinirea parțială a sarcinilor de serviciu, conjugate cu productivitatea scăzută a muncii.

Reieșind din cele expuse mai sus, conform rezultatelor cercetării am stabilit că miopatiile inflamatorii idiopatice diminuează calitatea vieții pacienților preponderent din contul componentei fizice, calculată prin SF 8, totodată calitatea vieții pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice este influențată invers proporțional de gradul de activitate a bolii. Datele proprii au identificat corelare moderată inversă între dizabilitatea conform scalei Rankin și durata bolii sub 2 ani ( $r=-0,56$ ,  $p=0,02$ ), doza  $\geq 10$  mg prednisolon echivalent a constituit drept factor de risc pentru dizabilitate severă, iar durata bolii mai mică de 2 ani a fost stabilită drept factor de protecție. Conform rezultatelor studiului efectuat, în lotul cu durata bolii sub 2 ani comorbidități frecvente au fost diabetul zaharat la 25,0% pacienți, boala pulmonară obstructivă cronică – 18,75%, iar în lotul cu durata mai mare de 2 ani au fost depistate boala renală în 13,73% și boala hepatică la 11,76% cazuri. Rata estimativă a supraviețuirii la 10 ani în lotul I a constituit 70,1%, iar în lotul II – 74,5 puncte procentuale. Satisfacția pacienților apreciată prin PSQ-III s-a dovedit a fi diminuată pe domeniul aspecte financiare și timpul petrecut cu medicul, în timp ce satisfacție mai mare s-a atestat la accesul, confortul și disponibilitatea asistenței medicale. În studiul realizat am constatat că doar 28,35% cazuri din lotul cercetat au fost angajați, cu absenteism crescut, prezenteism și productivitate scăzută, ceea ce implică un randament jos atât la serviciu, cât și în activitățile zilnice.

În urma analizei rezultatelor obținute, am elaborat o schemă de evaluare a pacientului cu miopatii inflamatorii idiopatice (figura 31).

## Model de abordare a pacientului cu miopatie

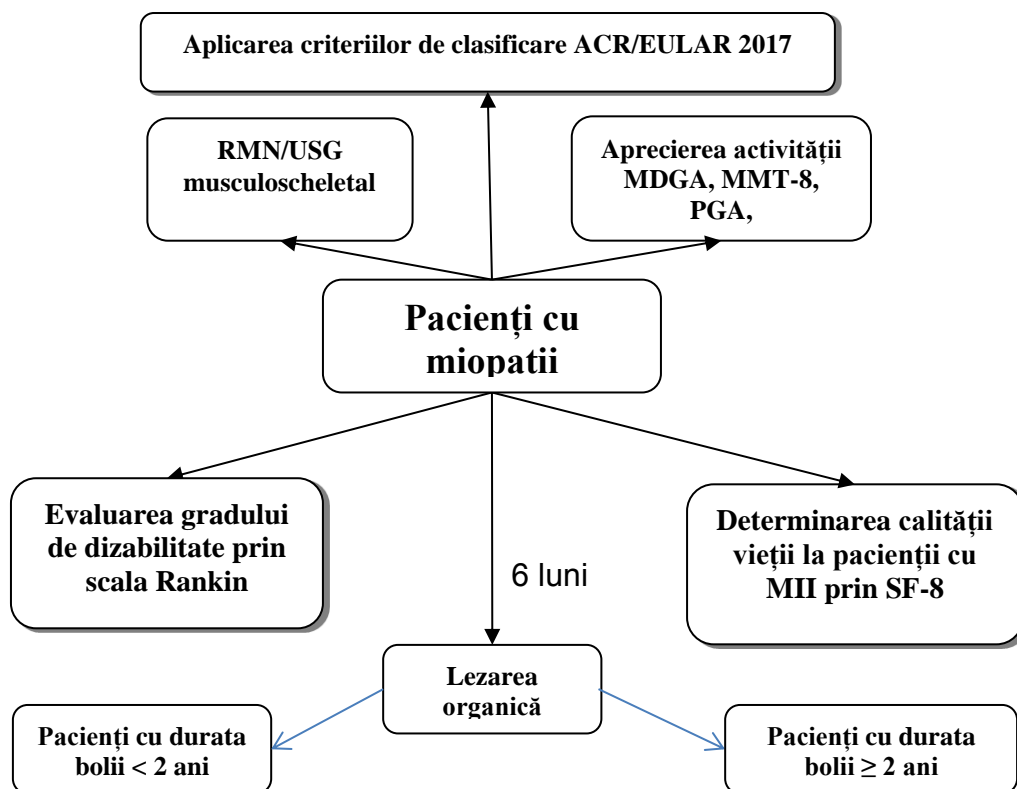


Figura 31. Modelul de abordare a pacientului cu miopatie



## 5. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

La etapa actuală, studierea consecințelor miopatiilor inflamatorii idiopatice, ce reprezintă un grup eterogen de maladii autoimune rare, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, lent-progresivă și fatigabilitate, confirmate prin infiltrate celulare inflamatorii la biopsia musculară, prezența autoanticorpilor specifici miozitei și prin leziuni cutanate în caz de dermatomiozită, reprezintă un domeniu de interes științific și o problemă de valență medico-socială cu pondere [121].

Grație realizărilor importante efectuate în ultima decadă, atât în domeniul imunologiei, utilizării tehnicilor de cercetare organică fundamentală, cât și implicării pacienților în aprecierea ariilor de interes în evaluarea și monitorizarea bolii, au fost obținute progrese importante în diagnosticul, conduita evolutivă și terapeutică a maladiilor autoimune. Totuși, diagnosticul miopatiilor inflamatorii idiopatice rămâne a fi o provocare atât sub aspectul multitudinii de manifestări, cât și al seturilor de criterii utilizate, iar impactul medico-social al bolii lasă o amprentă, deoarece MII au un mare potențial de dizabilitate, ceea ce se răsfrânge și asupra calității vieții pacienților.

În lucrarea de față ne-am propus să analizăm cercetările la etapa modernă privind diagnosticul clinic și paraclinic al consecințelor MII, dar și evaluarea retrospectivă a pacienților prin setul de criterii de clasificare ACR/EULAR, 2017. Astfel, în studiul realizat, la analiza apartenenței de sex am constatat predominarea femeilor, raportul femei:bărbați a constituit 3,2:1 cazuri. Analizând vârsta la debut, am constatat că boala s-a instalat la varii vârste cuprinse între 18 și 67 ani, iar vârsta medie a constituit  $45,0 \pm 13,4$  ani. Cu referire la vârsta la momentul examinării, s-a determinat  $53,1 \pm 12,5$  cu intervale variaționale largi 25-78 ani. În acest context, am continuat cercetarea prin analiza duratei bolii la pacienții cu miopatii, astfel am determinat un decalaj semnificativ de la 6 la 324 luni. De menționat că durata medie a maladiei la pacienții din lotul de studiu a fost  $98,1 \pm 72,9$  luni, circa 8 ani. În datele prezentate de diverși cercetători, regăsim vârsta medie la momentul examinării cu variație de la 43,8 la 59,8 ani, iar durata bolii de 3-9 ani [85,96]. Astfel putem concluziona că datele determinate de noi sunt în corespundere cu tendințele la nivel mondial. Dat fiind faptul că cercetătorii versați în domeniu au precizat diferite termene ale duratei bolii pentru evaluarea și determinarea consecințelor bolii, de la 2 la 8 ani, am decis să apreciem leziunile ireversibile la pacienții din lotul cercetat prin prisma duratei maladiei sub 2 ani și mai mult de 2 ani [59,85,94]. Astfel, în grupul cu durata mai mică de 2 ani au fost incluși 16 (23,88%) pacienți, iar cu durata mai mult de 2 ani au fost 51 (78,12%) cazuri. La acest capitol ținem să menționăm că timpul parcurs de la apariția primelor simptome și până la stabilirea diagnosticului a constituit în medie  $5,3 \pm 9,1$  luni, variind de la 0,5 până la 35 de luni.

Reieșind din repartizarea în zone ale mediului de reședință a populației Republicii Moldova, ne-am propus drept obiectiv analiza dispersiei maladiei pentru populația din mediul urban și rural. Rezultatele obținute nu au conturat diferențe semnificative ale incidenței între pacienții cu reședință în zonele urbane și rurale. Din motivul surselor limitate la acest subiect, rezultatele analizate au fost dificil de suprapus cu cele din alte studii.

În literatura de specialitate, au fost relatate probe care denotă importanța condițiilor socioeconomice, a solicitării intelectuale și habituale în declanșarea și evoluția unor maladii reumatologice. Rezultatele obținute cu referire la MII atestă că pacienții din lotul de studiu ce au un nivel educațional sub 9 ani au constituit 5 (7,46%), ponderea subiecților cu studii între 9 și 12 ani, ceea ce presupune studii medii, liceale sau colegiale, a fost de 29 (43,28%) cazuri, iar nivel de instruire universitară, ceea ce implică mai mult de 12 ani de studii, a fost stabilit în 49,26% cazuri. Un studiu recent efectuat de Poulsen și colab., 2017, în cadrul căruia a fost apreciat și statutul socioeconomic, a relatat date ce ușor diferă, astfel, prevalează pacienții cu nivel mediu de instruire – 60%, iar studii universitare au fost determinate în 14% cazuri. De notat că, în cadrul cercetării sus-menționate, am determinat un raport invers cu privire la pensionarea în baza gradului de dizabilitate, stabilit în 28% și statutul de angajat – 24%, spre deosebire de datele noastre, în care am apreciat pensionare prin dizabilitate la 41,79%, iar persoane angajate au fost circa 28% cazuri. Această deosebire poate fi interpretată din aspectul unei durate a bolii mai mici: 6,7 vs 8,2 ani, dar și prin forța musculară mai mare determinată la acești pacienți: 76 versus 53 puncte [166]. Rezultatele cu referire la statutul de angajat, afișate de Ponyi et al., 2005, au determinat că în 42% cazuri pacienți nu au putut să fie angajați în câmpul muncii din cauza MII [50].

Trasând o paralelă între datele proprii și cele afișate în literatură, am dedus coincidențe cu referire la ponderea tipul de evoluție a bolii, și mai exact – predominarea tipului policiclic, astfel în lotul cercetat a fost apreciat la 62,68%, Bronner et al., relatează cea mai mică rată – 20%, Kalluru et al. – 40%, iar în studiul efectuat de Shu și colab., evoluția bolii policiclică s-a determinat de la 75,9% din subiecți [97,191]. Astfel, putem concluziona că în ceea ce privește stratificarea pacienților conform evoluției bolii, datele obținute sunt în concordanță cu direcția la nivel mondial.

Desfășurând studiul nostru, am fost interesați să evaluăm retrospectiv pacienții cu miopatii prin prisma setului de criterii de clasificare ACR/EULAR, 2017. Așadar, conform criteriilor definite de Colegiul American de Reumatologie și Liga Europeană împotriva Reumatismului, diagnosticul de miopatie inflamatorie idiopatică poate fi probabil atunci când întrunește 5,3-6,6 puncte sau  $\geq 55\%$  și diagnostic definit, atunci când scorul depășește 7,5 puncte sau 90 procente. Din motive lesne de înțeles, am raportat rezultatele noastre referitor la criteriile de diagnostic la datele afișate în alte studii. Analiza rezultatelor obținute la pacienții cercetați a constatat scorul de  $7,52 \pm 2,21$ , cu un interval variațional de la 5 la 11 criterii, care a constituit  $91,4 \pm 14,5$  procente

cazuri, la compararea pe loturi în funcție de durata bolii diferențe semnificative nu au fost stabilite. Date similare au fost prezentate de către Hočevar et al. – 91,5% și Parker și colab. – 90,25% din subiecți [85,160]. Un indicator de interes special a constituit anticorpul anti-Jo-1, fiind o variabilă imunologică inclusă în setul de criterii ACR/EULAR, la pacienții cercetați a fost identificat în 12,5% din subiecți. În această ordine de idei, rezultatele obținute de cercetătorii versați în domeniu variază: Parker – 10,2%, Kalluru – 12%, Ishizuka–13,7%, Shu – 15,4%, iar cea mai înaltă rată– 16,8%, a fost depistată de către Hočevar et al.[85,94,97,160,191]. Prin urmare, datele noastre sunt în corespundere cu vectorul prestabilit.

Conform obiectivelor investigaționale, am continuat prin determinarea leziunilor ireversibile prin intermediul MDI. Astfel, la examinarea sistemului musculoscheletal am identificat disfuncția musculară manifestată drept cea mai frecventă consecință, prezentă la 36 53,73% subiecți, urmată de osteoporoza fără fractură clinică, constatată la 36 (53,73%) subiecți și atrofia musculară decelată clinic la 23 (34,33%) pacienți cu precădere în mușchii coapselor. O consecință importantă dictată de durerile induse de ea este necroza avasculară, care a fost depistată la 5 (7,46%) pacienți. Studiul chinez semnat de Shu et al., 2011, ce a evaluat consecințele la pacienții cu MII, a afișat date referitor la sistemul musculoscheletal, conform căruia cea mai frecventă leziune e astenia musculară–34,0%, iar disfuncția musculară a fost identificată în 6,7%, de notat că atrofia musculară a fost stabilită la 4,7% cazuri [191]. Aceste constatări ușor diferă de cele determinate în cercetarea noastră.

Deasemenea, la compartimentul musculoscheletal se atribuie osteoporoza, în prezența fracturii / colapsului vertebral, imagistic diagnosticată la 5,97% și osteoporoza fără fractură clinică constatată la 53,73% subiecți din lotul de studiu, iar osteopenia a fost stabilită în 17,91% cazuri. Conform datelor publicate de Poulsen, 2017, osteoporoza a fost depistată în 28%, iar osteopenia în 20% cazuri, date diferite au fost relatate de Kalluru, 2016, care relatează osteopenie și osteoporoza în 85% [97,166]. Rezultatele studiului realizat de Shu, 2011, specifică osteoporoză cu fractură patologică în 2,8% ceea ce reprezintă o prevalență redusă de 2 ori față de cercetarea noastră, iar în rezultatele afișate de Ng, 2009, regăsim 32,72% cazuri atât de osteoporoză, cât și de osteopenie[154,191]. Astfel, rezultatele obținute se încadrează în intervalul relatat de diverși cercetători în domeniu, fapt explicat pe de o parte prin efectul glucocorticosteroizilor, dar și prin predominarea sexului feminin în prevalența acestor maladii, în special cu vârste apropiate perioadei premenopauzale sau după instalarea menopauzei, ceea ce reprezintă factor de risc în dezvoltarea osteoporozei.

Am continuat analiza materialului obținut prin aspectul implicării cutanate. Astfel, în lotul de studiu am identificat calcinoză la 6 (8,95%) pacienți, 3 (4,47%) cazuri de noduli cu localizare în țesutul subcutanat pe antebraț și coapsă, un pacient a prezentat calcinoză plană în profunzimea

mușchilor coapsei și 2 (2,98%) pacienți au prezentat calcinoză difuză. În cadrul cercetării efectuate de Rider et al., 2009, calcinoza a fost depistată la 15,8% cazuri, ceea ce reprezintă circa dublu față de lucrarea noastră. Rezultate diferite au fost afișate de Shu et al., 2011, cu 4,7% de subiecți la care s-a determinat calcinoză. Alopecia a fost prezentă la 28 (41,79%) pacienți din lotul studiat, rată mai mare decât cele prezentate de Shu, 2011 – 1,3% și Rider, 2009 – 14,6% cazuri. Această diferență poate fi catalogată drept o caracteristică a lotului studiat de noi. De menționat că cicatrici cutanate au fost apreciate la 3 (4,4%) pacienți, versus de 27,1% și 9,3% cazuri prezentate în cercetările efectuate de Shu, 2011 și Rider, 2009, respectiv [172,191]. Poikilodermia în lotul examinat a fost identificată în 1,49%, date asemănătoare afișate de Rider – 8,3% cazuri [172]. În ceea ce privește rezultatele cercetării desfășurate de Shu, poikilodermia a fost stabilită la 12,7% pacienți, date mult peste valorile precedent descrise [191]. Un alt semn cutanat căutat a fost lipodistrofia, identificată la 3 (4,47%) subiecți, în cercetările efectuate de Shu, aceasta constituie 12,7%, iar cu o frecvență mai redusă a fost depistată de către Rider și colab.[191].

Datele ce vizează prezența disfagiei sunt confuze, astfel unii autori prezintă acest semn ca manifestare a bolii, alții ca consecință a acesteia, cert este că prin prisma definiției, orice semn sau simptom ce apare după 6 luni de la debutul bolii este considerat consecință. Astfel, în lotul de studiu au fost 50,74% cazuri de disfagie. Rezultate asemănătoare au fost anunțate de Rider și colab – 53,1%, iar Shu et al și Ng et al. relatează prevalență joasă a disfagiei, 5,3 și 5,45%, respectiv. Tot în cadrul sistemului gastrointestinal consecință de interes este dismotilitatea gastrointestinală, care a fost relatată de 22 (32,83%) pacienți din lotul cercetat, prevalență află în intervalul relatat de datele literaturii, de la 0,7 la 36,5 procente [154,172,191]. Leziuni ireversibile mai puțin frecvente atât în lotul de studiu cât și în datele cercetătorilor sunt cu referire la infarctul intestinal diagnosticat în 1,49% în grupul nostru.

Desfășurând studiul nostru, am fost interesați să evidențiem lezările sistemului respirator, disfonia a fost identificată drept cea mai frecventă consecință, depistată la 19 (28,35%) pacienți. Afectarea funcției pulmonare a fost stabilită la 4 (5,97%) pacienți, diagnosticul de fibroză pulmonară a fost determinat la 18 (26,86%) pacienți în baza modificărilor paraclinice, iar hipertensiunea pulmonară – 6 (8,95%) cazuri. De asemenea, am depistat diminuarea funcției pulmonare la efectuarea testelor funcționale pulmonare la 7 (10,45%) pacienți. În conformitate cu rezultatele prezentate de Rider și colab., manifestările ireversibile cel mai frecvente identificate au fost afectarea funcției pulmonare, depistată în 49,0%, urmată de fibroza pulmonară – 28,1% și disfonia în 20,8%, mai puțin frecvent au determinat hipertensiune pulmonară în 4,2%, date ce diferă față de cercetarea noastră [173]. Rezultate diferite sunt enunțate și de grupul Shu, care a identificat cu aceeași frecvență afectare funcției pulmonare și fibroză pulmonară, în câte 48,1%,

hipertensiune pulmonară la 12,8%, iar disfonie a fost depistată mai rar, la 7,1% din populația studiată [191]. De notat că în cadrul cercetării efectuate de Kalluru et al., afectarea pulmonară a fost examinată prin fibroza pulmonară, determinată la 40,0% și alte modificări precum emfizem pulmonar, cancer pulmonar, infecții pulmonare recurente, rinosinuzită în câte 5% cazuri, leziuni ce nu au fost identificate în cercetarea de față și care nu constituie itemi ai indicelui lezării[97].

Studiul efectuat de noi a analizat implicarea cardiacă prin mai mulți itemi, așa ca hipertensiunea arterială, care a necesitat tratament antihipertensiv, depistată la 41,79% pacienți. Datele prezentate de noi sunt în contradictoriu cu cele publicate la nivel mondial care au stabilit o prevalență a HTA de 16,7-29,2% cazuri, rezultatele noastre fiind de dublu față de cele afișate în literatură [97,173,191]. O altă variabilă de interes a fost disfuncția ventriculară, identificată ecocardiografic la 7 (10,45%) pacienți. În amplul studiu efectuat de Shu et al, disfuncția ventriculară a fost depistată mult mai rar, astfel, autorii relatează această lezare la 1,3 % din pacienții cercetați. Cu frecvență mai înaltă, disfuncția ventriculară a fost determinată la pacienții examinați de către Rider și colab, astfel autorii au precizat această lezare la 20,8 % din pacienții studiați [173]. Cardiopatia ischemică exprimată prin angină pectorală și infarct miocardic a fost constatată în 4 (5,97%) cazuri, date similare cu cele relatate de Shu și colaboratorii-3,8 %, spre deosebire de studiul realizat de Kalluru, în care cardiopatie ischemică s-a depistat la 5 (15,0 %) pacienți. Afectarea vasculară periferică în lotul de studiu s-a manifestat prin tromboză venoasă sau arterială, ce a fost stabilită la 3 (4,47%) subiecți, claudicație manifestată prin durere de tipul crampelor ce a fost precizată în 2 (2,98%) cazuri și pierdere de țesut ce a fost stabilită la 4 (5,97%) pacienți, dintre care la un pacient a fost efectuată amputația unui deget. Rezultate similare au fost publicate de Rider, care a determinat pierdere de țesut și amputație de deget în câte 1,0 % cazuri, iar tromboză și claudicație a fost stabilită în câte 3,2 % pacienți. În cercetarea efectuată de Shu, lezare vasculară periferică s-a determinat la 1,3 % pacienți, exprimată prin pierdere de deget, date ce diferă de cele expuse mai sus [97,191].

Lezarea endocrină în lotul de studiu a fost determinată sub aspect variat, în așa mod 26 (38,80%) pacienți au dezvoltat hirsutism, această injurie s-a regăsit în doar 2,1 % cazuri în lucrarea publicată de Rider și colaboratorii. Dereglări ale ciclului menstrual în lotul de studiu s-a manifestat prin menstrele neregulate, ce au fost enunțate de 8 (15,68%) paciente și amenoree secundară, identificată la 13 (25,49%) femei. Studiul de cohortă efectuat de Shu prezintă date infime cu referire la dereglările menstruale, autorii precizează doar identificarea menstrelor neregulate în 1,3 % cazuri, astfel rezultatele cercetării noastre prezintă interes. Tot în cadrul implicării sistemului endocrin, am cercetat pacienții referitor la diabetul zaharat, astfel valori crescute ale glicemiei a jeun sau ale testului oral de toleranță a glucozei a fost constatată la 6 (8,95%) pacienți, date similare cu cele afișate de Kalluru - 10,0 % pacienți și Rider-15,6 % cazuri. De notat că, în cadrul studiului

efectuat de Shu, diabet zaharat s-a depistat cu o frecvență mai înaltă decât în lucrarea de față, astfel autorii indică prezența diabetului la 26,3 % din pacienții examinați [97,173,191]. Tot în cadrul indicelui lezării în miozite, la sistemul endocrin, a fost necesară studierea funcției sexuale, exprimată prin disfuncție sexuală și infertilitate. La pacienții cercetați s-a constatat disfuncție sexuală în 16 (23,88%) cazuri, cu referire la infertilitate, aceasta nu a fost relatată, fapt ce poate fi explicat de vârsta pacienților incluși în studiu, mare majoritate a subiecților la momentul debutului bolii aveau deja copii. Rezultatele afișate de Rider și colaboratorii, relatează prezența infertilității la 3,1 % și disfuncție sexuală în 5,2 % cazuri [173]. Dat fiind faptul că în cercetarea efectuată de noi au fost incluși pacienți ce au atins vârsta de 18 ani și care a constituit criteriu de excludere din cercetare, dereglări de creștere și întârzierea apariției caracterelor sexuale secundare nu au fost determinate.

Afectarea oculară tradusă prin scăderea vederii în prezența sau absența cataractei. Aceste consecințe au fost stabilite la 28,35% pacienți, dintre ei la 5,97% a fost diagnosticată cataracta cu necesitatea efectuării intervenției chirurgicale cu înlocuirea cu cristalin artificial, iar alte 22,39% au avut reducerea treptată a vederii în absența cataractei. În datele literaturii am identificat o rată a cataractei de la 1,3 la 10,4%, ceea ce corespunde cu rezultatele noastre, iar în cazul reducerii acuității vizuale datele estimate de noi nu sunt în concordanță cu cele identificate de cercetători, ce au prezentat rată variabilă- de la 0,6 la 5,0% cazuri [173,191]. În lucrarea publicată de Kalluru, la afectarea oculară regăsim specificarea de degenerare maculară, stabilită în 5 % cazuri [97].

Infecțiile oportuniste asociate procesului miopatic a fost constatăte la 17 pacienți, între ele 9 (13,43%) cazuri de infecții cronice cauzate de *Candida albicans*, citomegalovirus, stafilocolul auriu, *E. coli* și 5 (7,4%) cu Herpes zoster, iar la 3 (4,47%) pacienți a avut loc asocierea mai multor infecții. Datele existente în literatura de specialitate la capitolul infecții în cadrul miopatiilor diferă substanțial. Așadar, Shu relatează frecvență redusă a infecțiilor – 2,6 % cazuri, dintre care 2,0 % infecții cronice, fără a specifica factorul etiologic, iar în 0,6 % s-a determinat infecții multiple. Frecvență moderată a infecțiilor a fost determinată în cercetarea realizată de Rider, unde s-au depistat infecții cronice la 13,5 % pacienți, iar în 2,1 % s-a stabilit infecții multiple. Rezultatele emise de Kalluru prezintă frecvență înaltă de infecții-35,0 %, autorii specificând localizarea acesteia: toracică, cutanată, urinară [97,173,191]. Reieșind din cele expuse conchidem că rezultatele obținute se poziționează în intervalul relatat de cercetători.

Cu referire la determinarea proceselor neoplazice, în lotul de studiu a fost identificat un caz de tumoare malignă – bazaliom cu localizare preauriculară, dar care a survenit la 12 ani de la debutul bolii și care nu a constituit criteriu de excludere din cercetare. Astfel datele obținute sunt

în concordanță cu rezultatele afișate în diverse lucrări, Rider și colab. au stabilit tumoare malignă la 3,2 %pacienți, Shu-2,6 % și Kalluru în 5,0 % cazuri [97,173,191].

Un interes separat a fost identificarea deceselor, pe parcursul cercetării 2 (2,98%) pacienți au decedat, cauza a fost pneumonie prin aspirație și boala pulmonară interstițială. Aceste date diferă față de cele afișate de Vlekkert, care a determinat rata mortalității de 18% în lotul studiat, și 11% descris de Ng. Referitor la rezultatele obținute de Vlekkert, la 15% pacienți boala a fost stabilită drept cauza principală, inclusiv autorii relatează proces neoplazic și pneumonie. Datele emise de Ng precizează că la jumătate din pacienții decedați s-a determinat cauză pulmonară așa ca pneumonie și hipertensiune pulmonară [154,219]. Reieșind din cele expuse, putem concluziona că deși rata mortalității în studiul nostru diferă de cele relatate în alte surse, cauza acestuia este în concordanță cu rezultatele afișate în literatură.

Conform obiectivelor investigaționale am continuat cercetarea cu consecințele bolii ce nu sunt stipulate în MDI, astfel am constatat că datele literaturii dizabilitatea este o consecință importantă a bolii. Potrivit studiului nostru, pacienții cu MII au diferite grade de dizabilitate conform scalei Rankin modificată, astfel dizabilitate conform gradului 0 ce semnifică absența simptomelor în lotul cercetat nu a fost identificat, gradul I – fără dizabilitate semnificativă în ciuda unor simptome sau simptomele în lotul de studiu au fost 21 (31,34%) cazuri, dizabilitate ușoară sau gradul II a fost identificat la 24 (35,82%) subiecți, la 11 (16,41%) pacienți a fost stabilit gradul III sau dizabilitate moderată, gradul IV, dizabilitate moderat-severă a fost apreciată la 8 (11,94%) pacienți, iar dizabilitate severă cu imobilizare la pat a fost determinată la 2 (2,98%) pacienți. Așadar, putem concluziona că în lotul cercetat de noi la majoritatea pacienților cu MII, am determinat gradul II de dizabilitate, ceea ce corespunde unor date disponibile în literatură. Bronner și colab. au constatat că 34% dintre pacienții cu MII nu au avut sau au o dizabilitate ușoară (gradul0-I) [38]. O constatare interesantă a fost dezvăluită de Shu și colab., astfel rezultatele prezentate au afirmat că 84% dintre pacienții nu aveau dizabilitate și doar 16% aveau diferite grade conform Rankin [191]. Potrivit datelor publicate de Sugiyama et al., după 2 ani de tratament, la 22 (27%) din 81 de pacienți au fost apreciate gradele scalei Rankin de la III la V [197].

Un aspect important în evaluarea pacienților cu miopatii îl constituie aprecierea calității, obiectiv realizat în cercetarea de față prin chestionarul autoadministrat SF-8, astfel am determinat că în mediu la subiecții incluși în studiu s-a stabilit valori mai mici de 50, componentul fizic – 41,69, iar cel mental a constituit 36,48, traduse ca o calitate a vieții scăzută preponderent din contul componentului fizic. Comparând rezultatele noastre cu cele prezentate în literatură, putem afirma că date sunt în concordanță și că indiferent de aria geografică sau calitatea serviciilor

medicale, pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice au o calitate a vieții redusă, fapt demonstrat de studiile efectuate de van Vlekkert, 2014 și Poulsen, 2017 [166, 219]. Totodată, în cadrul cercetării noastre, am determinat corelare negativă între componentul fizic al calității vieții determinat la pacienții cu miopatii și activitatea bolii determinată atât de către pacient cât și de medic ( $r=-0,69$ ;  $r=-0,65$ ,  $p<0,0001$ ), astfel o activitate înaltă a bolii determinat la rândul său o calitate a vieții scăzută prin domeniul fizic. De asemenea, a fost determinată o corelație moderată directă între elementul fizic și forța musculară apreciată prin MMT-8 ( $r=0,47$ ,  $p<0,0001$ ). Datele noastre corespund parțial cu cele relatate de Danko și colab., astfel ei au prezentat că scorul obținut la efectuarea MMT-8 corelează moderat cu calitatea vieții, iar datele cu referire la activitatea bolii nu influențează calitatea vieții[50].



## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### CONCLUZII GENERALE

1. Studiul a stabilit că evaluarea pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice prin setul de criterii noi de clasificare ACR/EULAR a facilitat diagnosticul, în lotul cercetat s-au apreciat  $7,52 \pm 2,21$  criterii, confirmând utilitatea și specificitatea acestora.
2. Aprecierea consecințelor bolii ale pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice a pus în evidență în lotul cu durata bolii sub 2 ani: disfuncție musculară – 87,5%, dislipidemie – 37,5%, disfagie – 31,25% și HTA – 25,0%, în pofida unei activități moderate a bolii, în timp ce pe durata evoluției bolii s-a înregistrat preponderent osteoporoza – 62,74%, alopecia – 25,94% și disfagia – 52,94%.
3. Rezultatele cercetării au constatat diminuarea calității vieții pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice preponderent prin componentul fizic (36,48 puncte) versus cel mental (41,69 puncte). În lotul cu durata bolii sub 2 ani, ambele domenii ale calității vieții au fost influențate de durata bolii ( $r=0,49$ ,  $r=0,51$   $p<0,05$ ), pe când în lotul cu durata mai mare de 2 ani, a fost determinată o corelare moderată cu domeniul mintal ( $r=0,51$   $p<0,05$ ).
4. Rezultatele de evaluare a productivității muncii la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice s-au notat diminuate prin prezenteism –  $82,94 \pm 4,7\%$ , absenteism –  $26,47 \pm 9,3\%$  și productivitate generală scăzută –  $36,19 \pm 28,09$  cazuri.
5. Satisfacția pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice apreciată prin PSQ-III s-a dovedit a fi excedentă pentru acces, confort și disponibilitate la serviciile asistenței medicale și satisfacție redusă în ceea ce privește aspectele financiare și timpul petrecut cu medicul.
6. Conform rezultatelor studiului efectuat, în lotul pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice cu durata bolii sub 2 ani, cele mai frecvente comorbidități au fost: diabetul zaharat – la 25,0% pacienți, boala pulmonară obstructivă cronică – 18,75%, iar la pacienții cu durata bolii mai mare de 2 ani am determinat boala renală în 13,73% și boala hepatică la 11,76% cazuri. Rata estimativă a supraviețuirii la 10 ani în lotul I a constituit 70,1%, iar în lotul II – 74,5% cazuri.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Este necesară aplicarea criteriilor de clasificare ACR/EULAR 2017 de către medicii reumatologi la pacienții ce prezintă semne clinice specifice/sugestive pentru miopatii.
2. În scopul identificării precoce a consecințelor bolii, pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice recomandăm investigarea multidimensională, inclusiv până la 2 ani, de către medicul de familie, la indicațiile medicului reumatolog, prin aplicarea indicelui de lezare în miozite.
3. În revizuirile ulterioare ale PCN-319, este necesară completarea investigațiilor obligatorii musculoscheletale, pentru asistența medicală ambulatorie și spitalicească prin includerea USG, RMN.
4. Abordarea personalizată și școlarizarea pacientului cu miopatie inflamatorie idiopatică în vederea menținerii remisiunii, iar la apariția semnelor sugestive ale consecințelor în cadrul bolii recomandăm adresarea obligatorie la specialist.

## BIBLIOGRAFIE

1. Agachi S, Groppa L, Moșneaga M. Implicarea organelor interne la pacienții cu sclerodermie sistemică. *Arta Medica*. 2018; 2(67):48-49. ISSN 1810-1852.
2. Cobeț V. Third generation of statins: effects compared in clinical studies. *Curierul medical*. 2013; 3(56):44-51 ISSN 1875-0666.
3. Gavriliuc E, Lisnic V. Atypical pure sensory forms of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Moldovan Medical Journal*. 2019; 2(62):16-19. ISSN 2537-6373.
4. Ghindă S, Gudumac V, Caraiani O et al. Study of BioR preparation action on functional activity and enzymatic system of limfocites. *Microbial Biotechnology*. Ediția 4. 2018. Chișinău, Republica Moldova. ISBN 978-9975-3178-8-7.
5. Groppa L, Bujor O. Aprecierea impactului asupra calității vieții al triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017; 3 (55) ISSN 1857-0011.
6. Hotărârea Guvernului Nr 65 din 23.01.2013 cu privire la determinarea dizabilității și capacității de muncă. Disponibil la: [lex.justice.md/md/346508/](http://lex.justice.md/md/346508/) [accesat la 19.12.2017]
7. Loghin-Oprea N., Mazur M, Vetrilă V et al. Consecințele în timp ale dermatomiozitei: studiu de caz. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 2 (54):159-162. ISSN 1857-0011.
8. Loghin-Oprea N., Vetrilă S., Mazur–Nicorici L. Mazur M. Consecințele timpurii ale miopatiilor inflamatorii idiopatice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, 3 (73):143-145. ISSN 1729-8687.
9. Loghin-Oprea N., Vetrilă S., Mazur–Nicorici L et al. Manifestările gastro-intestinale ale miopatiilor inflamatorii idiopatice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, 4 (68):19-22. ISSN 1729-8687.
10. Loghin-Oprea N. Performanța criteriilor de clasificare a miopatiilor inflamatorii idiopatice ACR/EULAR 2017 în practica clinică. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018, 1 (54):98-105. ISSN 1857-0011.
11. Loghin-Oprea N., Vetrilă S., Mazur–Nicorici L et al. Sistemul digestiv la pacienții cu miopatii inflamatorii. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, 4 (74): 40-43. ISSN 1729-8687.
12. Mazur-Nicorici L, Sadovici-Bobeică V, Loghin-Oprea N et al. Disability in systemic lupus erythematosus. In: *Archives of the Balcan Medical Union*. 2018; 53 (1): 35-40. ISSN 1584-9244.
13. Revenco N, Eremciuc R. Afectarea hepatică în maladiile autoimune sistemice la copii (revista literaturii). *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017;4(74):122-126. ISSN 1729-8687.
14. Sadovici-Bobeică V., Garabajiu M, Loghin-Oprea N et al. Paniculita- element de diagnostic diferențial dificil al patologiilor sistemice. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, 2 (54), p. 162-165. ISSN 1857-0011.
15. Sadovici-Bobeica V, Mazur-Nicorici L, Istrati V et al. Conversia testelor-screening pentru tuberculoză în timpul terapiei biologice la pacienții cu maladii articulare inflamatorii. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018; 1-2 (75-76) ISSN 1729-8687 de pus la loc

16. Scala Rankin modificată. Disponibilă la :[www.hosptm.ro/files/proceduri/tromboliza/Anexa\\_09.pdf](http://www.hosptm.ro/files/proceduri/tromboliza/Anexa_09.pdf)[accesat la 10.02.2016].
17. Vetrilă S. Aspecte clinico-paraclinice ale miopatiilor inflamatorii idiopatice. Autoreferat la teza de doctor în medicină. Chișinău. 2009. 30 p.
18. Adler R, Garofalo G. Ultrasound in the evaluation of the inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11:302-8
19. Aggarwal R, Rider L, Ruperto N et al; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Adult Dermatomyositis and Polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):898-910. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496443/>[accesat la 10.06.2017].
20. Ahmed A, Scarborough R, Gabriela R, et al. Seronegative Dermatomyositis Presenting with Features of Anti-MDA5 Subtype. *J Cutan Pathol.* 2018;45(11):851-854.
21. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25:234–9.
22. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:249–52. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798005/>[accesat la 11.06.2016].
23. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral D et al. Bone mineral density in children and adolescents with systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, and systemic vasculitis: relationship to disease duration, cumulative corticosteroid dose, calcium intake, and exercise. *J. Rheumatol.* 2005;32, 729–733
24. American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000,161, S221–47. Disponibil la [https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.161.supplement\\_3](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.161.supplement_3). [accesat la 15.03.2016].
25. Andrus B, Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2886. Disponibil la <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>[accesat la 15.03.2016].
26. Anh-TuHoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46:488–508.
27. Barth Z, Nomeland Witczak B, Schwartz T et al. In juvenile dermatomyositis, heart rate variability is reduced, and associated with both cardiac dysfunction and markers of inflammation: a cross-sectional study median 13.5 years after symptom onset. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:535–43. Disponibil la <https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/3/535/2899493>. [accesat la 09.04.2016].
28. Behan W, Aitchison M, Behan P. Pathogenesis of heart block in a fatal case of dermatomyositis. *Br Heart J.* 1986;56:479–82. Disponibil la <https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/3/535/2899493>. [accesat la 09.04.2016].
29. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(5):662-73.

30. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med.* 2016;280(1):8-23. Disponibil la <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12451> . [accesat la 09.09.2016].
31. Betteridge Z, Gunawardena H, Chinoy H, et al. UK Adult Onset Myositis Immunogenetic Collaboration. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1621–1625
32. Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z. Four dermatomyositis-specific autoantibodies anti-TIF1 $\gamma$ , anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun Rev.* 2014;13(12):1211–1219. Disponibilla <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997214001554?via%3> Dithub. [accesat la 30.01.2016].
33. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (both parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344–7. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482799/>. [accesat la 30.12.2015].
34. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, et al. International Myositis Classification Criteria Project consortium, the Euromyositis register and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland) . EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open.* 2017;14;3(2):e000507. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687535/>. [accesat la 24.12.2017].
35. Bradford Rice J, White A, Lopez A, et al. Healthcare resource utilization and work loss in dermatomyositis and polymyositis patients in a privately-insured US population. *J Med Econ.* 2016;19(7):649-654.
36. Cantwell C, Ryan M, O'Connell M et al. A comparison of inflammatory myopathies at whole-body turbo STIR MRI. *Clin Radiol* 2005; 60: 261-267.
37. Carruthers E, Choi H, Sayre E, et al. Risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in individuals with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):110–116. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526675/>. [accesat la 24.02.2016].
38. Castro T, Lederman H, Terreri M, et al. Detection of multifocal osteonecrosis in an adolescent with dermatomyositis using whole-body MRI. *Pediatr Radiol.* 2010; 40:1566-8.
39. Cavagna L, Nuño L, Scirè C et al. Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome: results from an international retrospective multicenter study. *Medicine (Baltimor).* 2015;94:e1144. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616698/>. [accesat la 14.02.2016].
40. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther.* 2012;71(1):A1-A93. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446471/>. [accesat la 14.02.2016].
41. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Prevalence and clinical significance of antiMDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014, 32(6):891–897
42. Challa S, Jakati S, Uppin M et al. Idiopathic inflammatory myopathies in adults: A comparative study of Bohan and Peter and European Neuromuscular Center 2004

- criteria. *Neurol India*. 2018;66(3):767-771. Disponibil la <http://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2018;volume=66;issue=3;spage=767;epage=771;aulast=Challa>. [accesat la 23.10.2018].
43. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. Age adjusted Charlson Comorbidity Index. *J Chron Dis*, 1987; 40(5): 372-383. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615995/>. [accesat la 19.12.2015].
  44. Chen I, Tsai W, Wu Y et al. Infections in polymyositis and dermatomyositis: analysis of 192 cases. *Rheumatology* (Oxford). 2010;49, 2429–37. Disponibil la <https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/12/2429/1790617>. [accesat la 21.03.2016].
  45. Chinoy H, Adimulam S, Marriage F et al. Interaction of HLADRB1\*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:961–5. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371226/>. [accesat la 14.02.2016].
  46. Cox F, Reijniere M, van Rijswijk C et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology* (Oxford) 2011;50: 1153-61. Disponibil la <https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/6/1153/1787269>. [accesat la 16.08.2016].
  47. Dalakas M. Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann Neurol*. 1995; 37:74–86
  48. Danieli M, Calcabrini L, Calabrese V et al. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *AutoimmunRev*. 2009;9:124–7
  49. Danieli M, Gelardi C, Guerra F et al. Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev*. 2016;15:462–5
  50. Dankó K, Ponyi A, Constantin T et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine* (Baltimore). 2004;83:35–42.
  51. de Moraes M, de Souza F, de Barros T et al. Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2013;65:793–9. Disponibil la <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.21879>. [accesat la 30.07.2016].
  52. de Souza F, Shinjo S. The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:82–7
  53. Denbow C, Lie J, Tancredi R et al. Cardiac involvement in polymyositis: a clinicopathologic study of 20 autopsied patients. *Arthritis Rheum*. 1979;22:1088–92.
  54. De Vere R, Bradley W. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain*. 1975;98:637–66
  55. Diederichsen L, Diederichsen A, Simonsen J et al. Traditional cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in adults with polymyositis and dermatomyositis: a Danish multicenter study. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2015;67:848–54. Disponibil la <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.22520>. [accesat la 30.07.2016].
  56. Diederichsen L, Simonsen J, Diederichsen A et al. Cardiac Abnormalities in Adult Patients With Polymyositis or Dermatomyositis as Assessed by Noninvasive Modalities. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2016;68:1012–20. Disponibil la <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.22772>. [accesat la 30.07.2016].
  57. Diederichsen L, Simonsen J, Diederichsen A et al. Cardiac abnormalities assessed by non-invasive techniques in patients with newly diagnosed idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:706–14.

58. Dion E, Cherin P, Payan C et al. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol.* 2002; 29:1897-906
59. Dobloug C, Garen T, Bitter H, et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1551–6.
60. Dobloug G, Garen T, Brunborg C et al. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:301–8.
61. Dobloug G, Svensson J, Lundberg I et al. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):40-47.
62. Ebert E. Review article: the gastrointestinal complications of myositis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(3):359–65. Disponibil la <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2009.04190.x>. [accesat la 22.10.2016].
63. Enomoto T, Azuma A, Matsumoto A et al. Preventive effect of sulfamethoxazole-trimethoprim on *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with interstitial pneumonia. *Intern Med.* 2008;47(1):15–20
64. Fasano S, Gordon P, Hajji R et al. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatol Oxf Engl.* 2017;56:26–36. Disponibil la <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/1/26/2631544>. [accesat la 22.02.2017].
65. Filli L, Maurer B, Manoliu A, et al. Whole-body MRI in adult inflammatory myopathies: Do we need imaging of the trunk? *Eur Radiol.* 2015; 25: 3499-507. Disponibil la <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-015-3783-3>. [accesat la 24.03.2016].
66. Fiorentino D, Chung L, Christopher-Stine L et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 c. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2954–2962. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073292/>. [accesat la 17.02.2016].
67. Fleckenstein J, Reimers C. Inflammatory myopathies: radiologic evaluation. *Radiol Clin North Am.* 1996; 34: 427-439,xii
68. Foreman C, Russo P, Davies N, et al. Use of intravenous immunoglobulin therapy for myositis: an audit in South Australian patients. *Intern Med J.* 2017;47:112–5
69. Fredi M, Bartoli F, Cavazzana I, et al. Calcinosis in poly-dermatomyositis: clinical and laboratory predictors and treatment options. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):303-308. Disponibil la <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=10801>. [accesat la 22.05.2017].
70. Furst D, Amato A, Iorga S et al. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. *Muscle Nerve.* 2012;45(5):676–83.
71. Gadiparthi C, Hans A, Potts K, et al. Gastrointestinal and Hepatic Disease in the Inflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(1):113-129. Disponibil la [https://www.researchgate.net/publication/321804211\\_Gastrointestinal\\_and\\_Hepatic\\_Disease\\_in\\_the\\_Inflammatory\\_Myopathies](https://www.researchgate.net/publication/321804211_Gastrointestinal_and_Hepatic_Disease_in_the_Inflammatory_Myopathies). [accesat la 21.05.2018].
72. Ge Y, Peng Q, Zhang S, et al. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015;34:99–105

73. Ghirardello A, Borella E, Beggio M et al. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. *Auto Immun Highlights*. 2014;23;5(3):69-75. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386580/>. [accesat la 21.02.2016].
74. Gunawardena H. The Clinical Features of Myositis-Associated Autoantibodies: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):45-57
75. Gupta L, Lawrence A, Edavalath S et al. Prevalence and predictors of asymptomatic vertebral fractures in inflammatory myositis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(3):725-731.
76. Gupta R, Wayangankar S, Targoff I et al. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2011;148:261–70
77. Hadjinicolaou A, Nisar M, Bhagat S, et al. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2297–305. Disponibil la <https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/12/2297/1790025>. [accesat la 17.04.2016].
78. Hall J, Casciola-Rosen L, Samedy L et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1307–1315. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689861/> [accesat la 17.02.2016].
79. Hassan A, Fathi M, Dastmalchi M et al. Genetically determined imbalance between serum levels of tumour necrosis factor (TNF) and interleukin (IL)-10 is associated with anti-Jo-1 and anti-Ro52 autoantibodies in patients with poly- and dermatomyositis. *J Autoimmun*. 2006; 27, 62–8.
80. Hatron P, Wallaert B, Fourrier J et al. Dermatopolymyositis and pulmonary fibrosis associated with Gougerot-Sjögren syndrome. Study of 3 cases. *Rev Med Interne*. 1985;6:97–103.
81. He D, Bai F, Zhang S et al. High incidence of tuberculosis infection in rheumatic diseases and impact for chemoprophylactic prevention of tuberculosis activation during biologics therapy. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20, 842–7. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675964/>. [accesat la 17.04.2016].
82. Hengstman G, ter Laak H, Vree Egberts W et al. Antisignal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1635–1638. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798474/>. [accesat la 17.02.2016].
83. Hernandez-Cruz B, Ponce-de-Leon-Rosales S, Sifuentes Osornio J et al. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17, 81–7. Disponibil la <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=1812>. [accesat la 17.04.2016].
84. Hervier B, Meyer A, Dieval C et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1271–82. Disponibil la <https://erj.ersjournals.com/content/42/5/1271.long>. [accesat la 19.04.2016].
85. Hočevár A, Rotar Z, Krosel M et al. Performance of the 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:e90.
86. Hochberg M, Feldman D, Stevens M. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1986;15:168–78.
87. Huang C, Chen Y, Lin C et al. A case of dermatomyositis with secondary Sjögren's Syndrome—diagnosis with follow-up study of technetium-99m pyrophosphate scintigraphy. *Acta Neurol*



- Taiwan*. 2013;22:162–8. Disponibil la [http://www.ant-tnsjournal.com/Mag\\_Files/22-4/005.pdf](http://www.ant-tnsjournal.com/Mag_Files/22-4/005.pdf). [accesat la 13.12.2016].
88. Huang Z, Gao B, Chen H et al. An efficacy analysis of whole-body magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow-up of polymyositis and dermatomyositis. *PLoS One*. 2017; 12:e0181069. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513424/>. [accesat la 21.08.2017].
  89. Huber A, Mamyrova G, Lachenbruch P et al. Early illness features associated with mortality in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis care & research*. 2014;66: 732–740. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4646219/>. [accesat la 11.08.2016].
  90. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012, 3:363–373.
  91. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun*. 2014;48–49:122–127
  92. Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91, 41–6.
  93. Imokawa S, Colby T, Leslie K et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000;15(2):373. Disponibil la <https://erj.ersjournals.com/content/erj/15/2/373.full.pdf>. [accesat la 19.04.2016].
  94. Ishizuka M, Watanabe R, Ishii T et al. Long-term follow-up of 124 patients with polymyositis and dermatomyositis: Statistical analysis of prognostic factors. *Mod Rheumatol*. 2016; 26: 115-20. Disponibil la [https://www.researchgate.net/publication/277250712\\_Long-term\\_followup\\_of\\_124\\_patients\\_with\\_polymyositis\\_and\\_dermatomyositis\\_Statistical\\_analysis\\_of\\_prognostic\\_factors](https://www.researchgate.net/publication/277250712_Long-term_followup_of_124_patients_with_polymyositis_and_dermatomyositis_Statistical_analysis_of_prognostic_factors). [accesat la 12.02.2016].
  95. Jindal G, Singh S, Suri D et al. Recurrent ventricular tachycardia in a child with juvenile dermatomyositis—an unusual association. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:e26–7.
  96. Juarez M, Misischia R, Alarcon G. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am*.2003;29, 163–84.
  97. Kalluru R, et al. Long-term follow-up of patients with idiopathic inflammatory myopathy at Waitemata District Health Board. *N Z Med J*. 2016; 29;129(1429):50-6. Disponibil la <https://www.nzma.org.nz/journal/read-the-journal/all-issues/2010-2019/2016/vol-129-no-1428-29-january-2016/6799>. [accesat la 26.02.2016].
  98. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol*.2008;20, 532–537
  99. Kamen D, Alele J. Skeletal manifestations of systemic autoimmune diseases. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2010;17, 540–545
  100. Kamen D, Cooper G, Bouali H et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006; 5:114–17
  101. Kang E, Lee S, Ascherman D et al. Temporal relationship between cancer and myositis identifies two distinctive subgroups of cancers: impact on cancer risk and survival in patients with myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1631-41. Disponibil la <https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/9/1631/1744709>. [accesat la 13.12.2016].

102. Kim H, Yoo C, Baek H et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16, 9–13.
103. Kissel J, Mendell J, Rammohan K. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1986; 314:329
104. Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumat*. 2015;54(5):784–791. Disponibil la <https://academic.oup.com/rheumatology/article/54/5/784/1773155>. [accesat la 13.01.2016].
105. Kubínová K, Dejthevaporn R, Mann H et al. The role of imaging in evaluating patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36,114(5):74-81. Disponibil la <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=13317>. [accesat la 30.10.2018].
106. Kubinova K, Mann H, Vencovsky J. MRI scoring methods used in evaluation of muscle involvement in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29:623-31.
107. Lahouti A, Christopher-Stine L. Polymyositis and dermatomyositis: novel insights into the pathogenesis and potential therapeutic targets. *Discov Med*. 2015;19:463–70. Disponibil la <http://www.discoverymedicine.com/Arash-H-Lahouti/2015/06/polymyositis-and-dermatomyositis-novel-insights-into-the-pathogenesis-and-potential-therapeutic-targets/>. [accesat la 11.10.2016].
108. Lampa J, Nennesmo I, Einarsdottir H et al. MRI guided muscle biopsy confirmed polymyositis diagnosis in a patient with interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60: 423-6. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1753594/>. [accesat la 30.10.2018].
109. Le Goff B, Che´rin P, Cantagrel A et al. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(1):108–18. Disponibil la <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.24372>. [accesat la 21.10.2017].
110. Leboime A, Confavreux C, Mehse N et al. Osteoporosis and mortality. *Joint Bone Spine*. 2010 ;77, S107– S112
111. Lee C, Muo C, Liang J et al. Increased osteoporosis risk in dermatomyositis or polymyositis independent of the treatments: a population-based cohort study with propensity score. *Endocrine*. 2016;52(1):86-92. Disponibil la <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12020-015-0756-x>. [accesat la 15.05.2017].
112. Lega J, Reynaud Q, Belot A et al. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev*. 2015;24:216–38. Disponibil la <https://err.ersjournals.com/content/24/136/216>. [accesat la 23.05.2016].
113. Leclair V, Regardt M, Wojcik S et al. Canadian Inflammatory Myopathy Study (CIMS). Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Idiopathic Inflammatory Myopathy: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;9;11(8):e0160753. Disponibil la <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0160753>. [accesat la 23.11.2016].
114. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–39
115. Li Y, Wang P, Li L et al. Increased risk of venous thromboembolism associated with polymyositis and dermatomyositis: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;23;14:157-

165. Disponibil la [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC\\_5788999/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC_5788999/). [accesat la 23.04.2018].
116. Lilleker J, Diederichsen A, Jacobsen S et al. Using serum troponins to screen for cardiac involvement and assess disease activity in the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;1;57(6):1041-1046. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5965080/>. [accesat la 23.04.2018].
117. Lilleker J, Vencovsky J, Wang G et al EuroMyositis contributors. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):30-39. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5754739/>. [accesat la 27.01.2018].
118. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):196-203.
119. Love L, Leff R, Fraser D et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine*. 1991;70:360–74. Disponibil la [https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1991/11000/A\\_New\\_Approach\\_to\\_the\\_Classification\\_of\\_Idiopathic.2.aspx#pdf-link](https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1991/11000/A_New_Approach_to_the_Classification_of_Idiopathic.2.aspx#pdf-link). [accesat la 27.01.2016].
120. Lu Z, Wei Q, Ning Z et al. Left ventricular diastolic dysfunction—early cardiac impairment in patients with polymyositis/dermatomyositis: a tissue Doppler imaging study. *J Rheumatol*. 2013;40:1572–7.
121. Lundberg I, Cooper R, Chinoy H. Polymyositis and Dermatomyositis. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 2012.p 568-593
122. Lundberg I, Tjärnlund A, Bottai M et al International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955-1964. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5736307/>. [accesat la 27.12.2018].
123. Lundberg I. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(4):iv18–21. Disponibil la [https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/suppl\\_4/iv18/2255683](https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/suppl_4/iv18/2255683). [accesat la 27.02.2016].
124. Lynch D, Travis W, Muller N et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology*. 2005;236:10–21.
125. Mahler M, Miller F, Fritzler M. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2014;13:367–371. Disponibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970575/>. [accesat la 27.02.2016].
126. Malattia C, Damasio M, Madeo A et al. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:1083-90. Disponibil la <https://ard.bmj.com/content/73/6/1083.long>. [accesat la 30.10.2018].
127. Malik A, Hayat G, Kalia J et al. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Clinical Approach and Management. *Front Neurol*. 2016;20;7:64.
128. Marie I, Hachulla E, Che´rin P et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(2):155–65.

129. Marie I, Hachulla E, Hatron P et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2230-7.
130. Marie I, Hatron P, Dominique S et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3439-47.
131. Marie I, Me'nard J, Hachulla E et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):48-60
132. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:275-85.
133. Marton K, Hermann P, Dankó Ket al. Evaluation of oral manifestations and masticatory force in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(3):164-9.
134. Mavrogeni S, Bratis K, Karabela G et al. Myocarditis during acute inflammatory myopathies: evaluation using clinical criteria and cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2013;164:e3-4.
135. Mavrogeni S, Douskou M, Manoussakis M. Contrast-enhanced CMR imaging reveals myocardial involvement in idiopathic inflammatory myopathy without cardiac manifestations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:1324-5.
136. Medsger T Jr, Dawson W Jr, Masi A. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med*. 1970;48:715-23
137. Meisterfeld S, Röber N, Conrad K et al. A chronic recurrent disease course of dermatomyositis is associated with autoantibodies against transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$ . *Br J Dermatol*. 2017;177(2):590-593
138. Meng C, Adler R, Peterson M et al. Combined use of power Doppler and gray-scale sonography: a new technique for the assessment of inflammatory myopathy. *JRheumatol* 2001; 28:1271-82.
139. Mileti L, Streck M, Niewold T et al. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(5):254-5
140. Miller S, Glassberg M, Ascherman D. Pulmonary complications of inflammatory myopathy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41: 249-262.
141. Mills E, Mathews W. Interstitial pneumonitis in dermatomyositis. *J Am Med Assoc*. 1956;160(17):1467-70.
142. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(3):264-74
143. Mittal G, Wadhvani R, Shroff M et al. Ultrasonography in the diagnosis and follow-up of idiopathic inflammatory myopathies-a preliminary study. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:252-6
144. Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S et al. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. *Acta Neurol Belg*. 2011;111:188-94
145. Moghadam-Kia S, Aggarwal R, Oddis C. Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:1265-75.
146. Mohassel P, Mammen A. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve*. 2013;48:477-483.
147. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(12):2120-30.

148. Morin S, Tsang J, Leslie W. Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporos Int.* 2009;20:363–370.
149. Morrow J, Sinclair C, Fischmann A et al. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2016; 15:65-77.
150. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Low prevalence of antismall ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. *Autoimmunity.* 2013;46(4):279–284 78.
151. Murray S, Schmajuk G, Trupin L et al. A population-based study of infection-related hospital mortality in patients with dermatomyositis/polymyositis. *Arthritis care & research.* 2015;67: 673–680.
152. Nakanishi N, European Society of Cardiology, European Respiratory Society. 2009 ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines and connective tissue disease. *Allergol Int.* 2011;60:419–24.
153. Nalotto L, Iaccarino L, Zen M et al. Rituximab in refractory idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: personal experience and review of the literature. *Immunol Res.* 2013;56:362–70
154. Ng K, Ramos F, Sultan S et al. Concomitant diseases in a cohort of patients with idiopathic myositis during long-term follow-up. *Clin Rheumatol.* 2009;28, 947–53.
155. Oddis C, Reed A, Aggarwal R et al. Rituximab in the Treatment of Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis: A Randomized, Placebo-phase Trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314–24.
156. Oh T, Brumfield K, Hoskin T et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(4):441–7
157. Okada S, Weatherhead E, Targoff I et al. Global surface ultraviolet irradiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2285–93
158. Onuora S. Myositis: Anti-NXP2 antibodies associated with severe JDM. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(5):248.
159. Ortigosa L, Reis V. Dermatomyositis: analysis of 109 patients surveyed at the Hospital das Clínicas (HCFMUSP), São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):719-27.
160. Parker M, Oldroyd A, Roberts M et al. The performance of the European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology idiopathic inflammatory myopathies classification criteria in an expert-defined 10 year incident cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(3):468-475.
161. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren’s syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:247-255.
162. Peetrons P. Ultrasound of muscles. *Eur Radiol.* 2002; 12:35-43
163. Peregud-Pogorzelska M, Kazmierczak J, Brzosko M. Rhythm disturbances in the form of atrial tachycardia in a female patient with polymyositis-a case report. *Angiology.* 2006;57:391–4.
164. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino J et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:681-7

165. Pipitone N. Value of MRI in diagnostics and evaluation of myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28: 625-30.
166. Poulsen K, Alexanderson H, Dalgård C et al. Quality of life correlates with muscle strength in patients with dermato- or polymyositis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2289-2295.
167. Provisional guidelines on standard international age classifications. United Nations, New York. 1982, 32p. Disponibil la [https://unstats.un.org/unsd/publication/SeriesM/SeriesM\\_74e.pdf](https://unstats.un.org/unsd/publication/SeriesM/SeriesM_74e.pdf). [accesat la 21.06.2018].
168. Qiang J, Kim W, Baibergenova A et al. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(2):131-136.
169. Qushmaq K, Chalmers A, Esdaile J. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2855-9.
170. Rachner T, Khosla S, Hofbauer L. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011;377(9773), 1276–1287
171. Rai S, Choi H, Sayre E et al. Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:461–9.
172. Redondo-Benito A, Curran A, Villar-Gomez A et al. Opportunistic infections in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(2):487-496.
173. Rider L, Lachenbruch P, Monroe J et al IMACS Group. Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3425-35
174. Rider L, Shah M, Mamyrova G et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:223–43.
175. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Mejia M et al. Prognostic factors in a cohort of antisynthetase syndrome (ASS): serologic profile is associated with mortality in patients with interstitial lung disease (ILD). *Clinical rheumatology*. 2015; 34: 1563–1569
176. Rosenbohm A, Buckert D, Gerischer N et al. Early diagnosis of cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathy by cardiac magnetic resonance tomography. *J Neurol*. 2015;262:949–56.
177. Rubin J, Bude R, Carson P et al. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology*. 1994;190:853-6
178. Rubin L, Levin M, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect*. 2014;58, e44–100.
179. Santiago R, Silva C, Caparbo V et al. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scand. J. Rheumatol*. 2008;37, 40–47
180. Santos-Briz A, Calle A, Linos K et al. Dermatomyositis panniculitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 18 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(8):1352-1359.
181. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):1–19

182. Savage R, Highton J, Boyd I et al. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. *Intern Med J.* 2006;36(3):162–9.
183. Schioppa E, Phillips K, MacDonald P et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis research & therapy.* 2012; 14: R22
184. Schwartz T, Diederichsen L, Lundberg I et al. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open.* 2016;27;2(2):e000291.
185. Schwartz T, Sanner H, Gjesdal O et al. In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1805–10.
186. Schwartz T, Sanner H, Husebye T et al. Cardiac dysfunction in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:766–71.
187. Schwartz T, Sjaastad I, Flatø B et al. In active juvenile dermatomyositis, elevated eotaxin and MCP-1 and cholesterol levels in the upper normal range are associated with cardiac dysfunction. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2214–22
188. Scola R, Werneck L, Prevedello D et al. Diagnosis of dermatomyositis and polymyositis: a study of 102 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000; 58: 789–799.
189. Selva-O’Callaghan A, Sanchez-Sitjes L, Munoz-Gall X et al. Respiratory failure due to muscle weakness in inflammatory myopathies: maintenance therapy with home mechanical ventilation. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(8):914–6
190. Sharma K, Orbai A, Desai D et al. Brief report: antisynthetase syndrome-associated myocarditis. *J Card Fail.* 2014;20:939–45. 49.
191. Shenavandeh S et al. Assessment of inpatients with idiopathic inflammatory myopathies: A 10-year single unit experience. *The Egyptian Rheumatologist,* 2018;41(1):53-57
192. Shu XM, Lu X, Xie Y et al. Clinical characteristics and favorable long-term outcomes for patients with idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single center study in China. *BMC Neurol.* 2011;11:143.
193. Smoyer-Tomic K, Amato A, Fernandes A. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: an administrative claims analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:103.
194. Sousa Neves J, Santos Faria D, Cerqueira M et al. Relevance of ultrasonography in assessing disease activity in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *IntJRheumDis.* 2018;21:233-9.
195. Stanford S, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10:602–11.
196. Stechschulte S, Kirsner R, Federman. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am. J. Med.* 2009;122, 793–802.
197. Stern R, Godbold J, Chess Q et al. ECG abnormalities in polymyositis. *Arch Intern Med.* 1984;144:2185–9.
198. Sugiyama Y, Yoshimi R, Tamura M et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther.* 2018; 11;20(1):7

199. Sultan S, Ioannou Y, Moss K et al. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:22–6.
200. Sultan S, Isenberg D. Re-classifying myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):831-3.
201. Svensson J, Arkema E, Lundberg I et al. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Sweden: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):802-810
202. Taborda A, Azevedo P, Isenberg D. Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32: 188–193
203. Tan J, Roberts-Thomson P, Blumbergs P et al. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in South Australia: a 30-year epidemiologic study of histology-proven cases. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(3):331–8.
204. Tanimoto K, Nakano K, Kano S et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995; 22:668–74.
205. Tansley S, Betteridge Z, Gunawardena H et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):R138
206. Targoff I, Miller F, Medsger T Jr, Oddis C. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9:527–35
207. Tarricone E, Ghirardello A, Rampudda M et al. Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods*. 2012;384:128–134
208. Tasca G, Monforte M, De Fino C et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2015;52:956-62.
209. Theodorou D, Theodorou S, Kakitsubata Y. Skeletal muscle disease: patterns of MRI appearances. *Br J Radiol*. 2012;85:1298-1308.
210. Thompson C, Piguet V, Choy E. The pathogenesis of dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2018;179:1233-1234.
211. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008;63(1):53–9. 31.
212. Tisseverasinghe A, Bernatsky S, Pineau C. Arterial events in persons with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1943-6.
213. Tomasova Studynkova J, Charvat F, Jarosova K et al. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology*. 2007; 46: 1174-9.
214. Touma Z, Arayssi T, Kibbi L et al. Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine*. 2008;75:334–7.
215. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas J, Selva-O’Challagan A et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis. A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:523–532
216. Tsai S, Lin C, Wong Y et al. Increased risk of herpes zoster following dermatomyositis and polymyositis: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94, e1138.



217. Ungprasert P, Suksaranjit P, Spanuchart I et al. Risk of coronary artery disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:63–7.
218. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70, 414–22.
219. van Staa T, Leufkens H, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13, 777–787.
220. van Vlekkert J, Hoogendijk J, Visser M. Long-term follow-up of 62 patients with myositis. *J Neurol.* 2014;261(5):992-8
221. Vitali C, Sciuto M, Rossi B. Rectal incontinence due to an unusual localization of the myositis process in the external sphincter of a patient with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1337–1339. Disponibil la <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.1780341022>. [accesat la 16.02.2016]
222. Wang H, Cai Y, Cai L et al. Altered lipid levels in untreated patients with early polymyositis. *PLoS ONE.* 2014;9:e89827
223. Wang H, Liu H, Wang Y et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with dermatomyositis without clinically evident cardiovascular disease. *J Rheumatol.* 2014;41:495–500.
224. Wang H, Tang J, Chen X et al. Lipid profiles in untreated patients with dermatomyositis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:175–9.
225. Ware J, Snyder M, Wright W et al. Defining and mesuring patient satisfaction with medical care. *Eval Program Plann.* 1983;6:247-263.
226. Werner J, Christopher-Stine L, Ghazarian S et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):4087–4093
227. Wilkes M, Sereika S, Fertig N et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439–46.
228. Woo J, Kim Y, Kim J et al. Mortality factors in idiopathic inflammatory myopathy: focusing on malignancy and interstitial lung disease. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association.* 2013;23:503–508.
229. Work Productivity and Activity Impairment questionnaire: General Health. Disponibil la: <http://www.reillyassociates.net/>[accesat la .02.2016]
230. Wortmann R. Lipid lowering agents and myopathy. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:643–7
231. Wu C, Wang Q, He L. Hospitalization mortality and associated risk factors in patients with polymyositis and dermatomyositis: A retrospective case-control study. *PLoS One.* 2018;23;13(2):e0192491.
232. Yu K, Wu Y, Kuo C et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clinical rheumatology.* 2011; 30:1595–1601.
233. Zaidman C, van Alfen N. Ultrasound in the Assessment of Myopathic Disorders. *J Clin Neurophysiol.* 2016; 33:103-11
234. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1855-1859.

235. Zöller B, Li X, Sundquist J et al. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS ONE*. 2012;7:e33442.
236. Zöller B, Li X, Sundquist J et al. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol*. 2012;12:41.

## ANEXE

## Anexa 1

## Fișa pacientului

Nume, prenume

Data nașterii

Adresa

Tel.

Data completării anchetei

1	Vârsta (ani) la momentul examinării	
2	Sex: 1-M,2-F	
3	Origine etnică: 1 –caucazieni, 2– găgăuzi,3–romi	
4	Locul de trai:1 – rural,2 –urban	
5	Asigurare medicală:1 – nu,2 – da de indicat obligatorie privată	
6	Status marital:1 – căsătorit, 2 – văduv, 3 – divorțat, 4 – separat, 5 – celibatar	
7	Ce persoane locuiesc în familia/gospodăria Dvs.? 1 – soțul/partenerul de viață, 2 – copil/copii, 3 – alte persoane, 4 – singur, 5 – locuiesc la azil	
8	Cine vă ajută acasă: 1 – menajera angajată,2 – rudele, 3 – singur	
9	Câți ani de studii aveți?ani	
10	Care este actualmente situația DVS. profesională? 1 – angajat pe toată ziua, 2 – angajat parțial, 3 – șomer, 4 – în instruire/recalificare, 5 – casnică, 6 – pensionar, 7 – altele Domeniul de activitate	
11	Ce poziție profesională aveți acum sau ați avut în trecut? 1 – muncitor, 2 – agricultor, 3 – angajat, 4 – funcționar public, 5 – activitate independentă	
12	Dacă sunteți pensionat, sunteți:1 – pensionat temporar,2 – pensionat înainte de termen, 3 – pensionat anticipat din cauza incapacității de muncă, 4 – pensionat în baza atingerii vârstei de pensionare din anul ....., la vârsta de .....ani, 5 – pensionar angajat	
13	Dacă sunteți pensionat din cauza incapacității de muncă: din anul ....., la vârsta de .....ani, .....gradul din cauza1 –maladiei reumatice,2– altei maladii, 3 – nu	
14	Factori de risc: 1 – expunere la raze UV, 2 – boli maligne, 3–tratament, 4 – nu sunt factori de risc	
15	Practicați sport sau activitate fizică intensă (în prezent sau în trecut)? 1 – nu, 2 – da	
16	Sunteți în menopauză? 1 – nu, 2 – da	
17	Talia, cm	
18	Greutatea, kg	
19	IMC	
20	Vârsta la debutul bolii, ani	
21	Ce simptom(e) v-a adus la medic?1 – dificultăți de ridicare a brațelor, 2 – dificultate de urcare a scărilor, 3 – astenie generală, 4 – semnul scăunelului, 5 – dureri musculare	
22	Alte simptome la debut: 1 – manifestări tegumentare, 2 – febră sau subfebrilitate, 3 – nu	
23	Care a fost perioada de timp dintre primele simptome și primul diagnosticul stabilit de medic? 1 (1 – 3 luni), 2 (3 – 6 luni), 3 (6 – 12 luni), 4 (1 – 2 ani), 5 (2 sau mai mulți ani)	
24	Care a fost primul diagnostic? 1 – polimiozită, 2 – dermatomiozită, 3 – miozită, 4 – artrită, 5 – atele	
25	Care medic a stabilit acest diagnostic?1 – medicul de familie, 2 – reumatolog, 3 – neurolog, 4 – altul	
26	Cât timp a trecut până la diagnosticul corect? Luni	
27	Diagnosticul a fost confirmat prin biopsie? 1 – da, 2 – nu	
28	Durata bolii de la momentul stabilirii diagnosticului până la inițierea tratamentului, luni	
29	Durata bolii propriu-zise, luni	

30	Proteina C reactivă, mg	
31	VSH mm/h	
32	Colesterol: 1 – norma<5, 2 – >5	
33	LDL: 1<2,6 norma, 2 – >2,6	
34	HDL: 1>1norma, 2<1	
35	Glucosa serică 1 – norma, <6, 2 – > 6	
36	CK 1 – norma 2-> 170	
37	Ureea 1 – norma 2->	
38	Creatinina 1 – norma 2->	
39	ASAT 1 – norma 2->	
40	ALAT 1-norma 2->	
41	VAS 0-100	
42	Scorul PGA	
43	Scorul MDGA	
44	Scorul MDI anexa	
45	Chestionarul LISAT 11	
46	Chestionarul SF-8	
47	Scorul PSQ	
48	Chestionarul WPAI	
49	MMT 8	
50	RMN musculoscheletal:1-edem, 2-atrofie, 3- înlocuirea cu țesut adipos, 4-fasciită, 5-hipervascularizare	
51	USG musculoscheletal: 1-ecogenitate scăzută, 2-ecogenitate crescută, 3-edem, 4-atrofie, 5-hipervascularizare, 6- fasciită	
52	Tratament anual: 1-ambulator, 2-staționar, 3-staționar de zi, 4- niciuna	
53	De câte ori pe an vă adresați la medicul de familie privind diagnosticul de MII? 1 - o dată, 2-de două ori, 3- de trei ori, 4- de 4 ori, 5-de 6 ori	
54	Ați efectuat procedee diagnostice ultimele 12 luni pentru MII? 1-nu, 2- radiografia, 3-RMN, 4-ultrasonografie, 5- ecocardiografie, 6-laborator	
55	Câte vizite și la ce medici specialiști ați efectuat în ultimele 12 luni? 1-nu, 2-reumatolog, 3-pulmonolog, 4- fizioterapeut/ kinetoterapeut, 5-alți medici	
56	Cât timp durează o vizită la medic (min)	
57	Urmați un tratament de bază? 1- nu, 2-prednison, 3- metotrexat, 4- azatioprina, 5-heparine, 6-altele(De indicat durata și dozarea)	
58	Practicați un mod activ, inclusiv terapie fizică si alte exerciții? 1-nu, 2-da	
59	Câte ore pe săptămână, în general, faceți exerciții, inclusiv terapie fizică? 1-mai puțin de 5 ore pe săptămână, 2- mai mult de 5 ore, dar mai puțin de 10 ore pe săptămână, 3-mai mult de 10 ore pe săptămână	
60	Dacă sunteți angajat sau ați fost angajat în ultimul an în câmpul muncii: ați fost în ultimele 12 luni în incapacitate de muncă din cauza bolii? 1-nu, 2- da și anume ... zile	
61	Ați fost în ultimele 12 luni internat în staționar din cauza MII? 1-nu, 2-da, și anume ... zile, în secția.....	
62	Ați participat în ultimele 12 luni la un program de reabilitare medicală? 1-nu, 2-da, ambulator, 3-da, staționar	
63	Numărul de zile total lipsă de la muncă sau activități datorate bolii în ultimele 12 luni, zile	
	<b>CRITERIILE ACR/EULAR, 2017</b>	
64	Vârsta la debutul primului simptom 18-39 ani: 1-nu, 2-da	
65	Vârsta la debutul primului simptom >40 ani: 1-nu, 2-da	

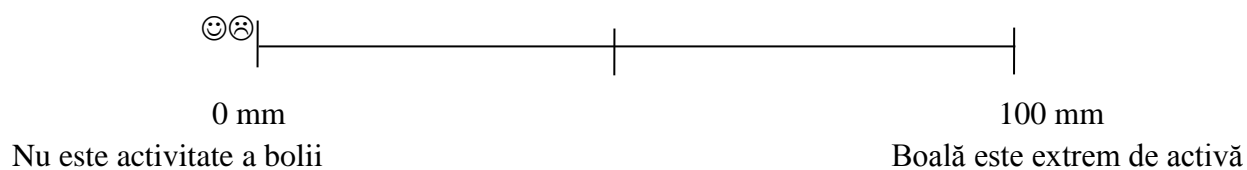
66	Astenie musculară simetrică obiectivă, de obicei progresivă, proximală, a extremităților superioare: 1-nu, 2-da	
67	Astenie musculară simetrică obiectivă, de obicei, progresivă, proximală, a extremităților inferioare: 1-nu, 2-da	
68	Flexorii gâtului sunt relativ mai slabi decât extensorii: 1-nu, 2-da, 1.6 puncte	
69	Mușchii proximali ai picioarelor sunt relativ mai slabi decât mușchii distali: 1-nu, 2-da	
70	Erupții cutanate heliotrope: 1-nu, 2-da	
71	Papulele lui Gottron: 1-nu, 2-da	
72	Semnul lui Gottron: 1-nu, 2-da	
73	Disfagia sau afectarea motilității esofagului: 1-nu, 2-da	
74	<b>Variabile de laborator majorate:</b> 1-nu, 2-da Activitatea creatinkinazei (CK) serice Activitatea lactatdehidrogenazei (LDH) serice sau Activitatea aspartataminotransferazei (ASAT) serice sau Activitatea alaninaminotransferazei (ALAT) serice	
75	Anticorpii Anti-Jo-1 (anti-His) pozitivi: 1-nu, 2-da	
	<b>Biopsia musculară</b>	
76	Infiltrarea endomisială cu celule mononucleare, dar să nu invadeze miofibrilele: 1-nu, 2-da	
77	Infiltrare perimisială și/sau perivasculară cu cel. mononucleare: 1-nu, 2-da	
78	Atrofie perifasciculară: 1-nu, 2-da	
79	Vacuole în ramă: 1-nu, 2-da	
	<b>TOTAL CRITERII</b>	
80	<b>Consecințe</b> 1-până la 2 ani, 2-tardive după 2 ani	
81	Dizabilitatea după Rankin	
82	Tratament cu prednisolon >10mg/zi: 1-da, 2-nu	
83	Remisie clinică medicamentos controlată: 1-da, 2-nu	
84	Remisie clinică fără tratament: 1-da, 2-nu	
85	Tahicardie sinusală: 1-da, 2-nu	
86	Deviere de ST-T: 1-da, 2-nu	
87	Dereglări de ritm: 1-da, 2-nu	
88	Insuficiență cardiacă: 1-da, 2-nu	
89	Gastrită / dispepsii: 1-da, 2-nu	
90	Proteinurie: 1-da, 2-nu	
91	Artrite: 1-da, 2-nu	
92	Sindrom Sjogren: 1-da, 2-nu	
93	Sindrom Raynaud: 1-da, 2-nu	
94	Osteopenie: 1-da, 2-nu	
95	Cefalee: 1-da, 2-nu	
96	Tumori 1-da, 2-nu	

**Evaluarea activității globale a bolii de către pacient - PGA (VAS)**

Numele, prenumele \_\_\_\_\_

Data evaluării \_\_\_\_\_

Având în vedere toate modurile în care miozita vă afectează, vă rugăm să apreciați gradul de activitate a bolii dumneavoastră astăzi, prin plasarea unui marcaj pe linia de mai jos.



### Evaluarea activității globale a bolii de către medic - MDGA (VAS)

Numele, prenumele \_\_\_\_\_

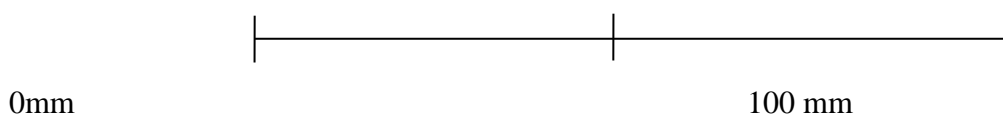
Data evaluării \_\_\_\_\_

**Activitatea bolii** este definită ca leziuni potențial reversibile cauzate de MII. Manifestările clinice determinate de un alt proces patologic(boală), la același pacient nu ar trebui să fie luate în considerare în această evaluare.

Evaluarea activității globale a bolii conform VAS include aprecierea de către medic a activității bolii în funcție de toate informațiile disponibile la moment, inclusiv acuzele subiectului, istoricul bolii, examenul fizic, rezultatele de laborator și răspunsul la terapia medicală pe o scală de la 0 la 100 mm.

- extrema stânga a liniei = nici o dovada de activitate a bolii
- punctul de mijloc al liniei = activitate moderată a bolii
- extrema dreaptă a liniei = boală extrem de activă sau de activitate a bolii severă.

Următorul pas este măsurarea cu rigla a valorii obținute(exemplu VAS-43mm)



#### Interpretarea MDGA VAS:

0 mm –lipsa activității

10-19 mm–activitate ușoară

20 -59 mm – activitate moderată

60-100 mm –activitate înaltă

### Forma lungă a chestionarului de apreciere a satisfacției pacientului PSQ-III

Următoarele întrebări sunt despre ceea ce simțiți în legătură cu îngrijirea medicală pe care o primiți. Pe următoarele pagini sunt câteva lucruri pe care le spun oamenii despre îngrijirile medicale. Vă rog să citiți cu atenție fiecare întrebare, păstrând în minte îngrijirile pe care le primiți acum. Dacă nu ați primit recent o îngrijire medicală, gândiți-vă la ceea ce v-ar aștepta, dacă ați avea nevoie de îngrijire medicală astăzi. Noi suntem interesați de doleanțele Dumnevoastră, cât de ferm sunteți de acord sau nu cu fiecare dintre următoarele situații, încercuiți o singură variantă de răspuns.

Sunt total de acord	sunt de acord total	sunt nesigur	sunt în dezacord	sunt în dezacord
1.Dacă am nevoie de o spitalizare, o pot obține fără nici o problemă	54	3	2	1
2.Doctorii trebuie să fie mai obiectivi în tratarea și examinarea mea	1	2	3	4 5
3.Sunt foarte satisfăcut de îngrijirile medicale pe care le primesc	5 4	3	2	1
4.Uneori sunt îngrijorat în privința achitării facturilor medicale	1	2	3	4 5
5.Este ușor pentru mine să primesc ajutor de la serviciul de urgență	5 4	3	2	1
6.Medicii explică bine necesitatea efectuării unor anumite teste	5	4	3	2 1
7.De obicei, aștept mult timp când sunt la cabinetul medicului	1	2	3	4 5
8. Cred că cabinetul medicului (MF) meu îmi oferă toate serviciile pentru un tratament complet	5	4	3	2 1
9. Medicii care mă tratează trebuie să fie mai respectuoși	1	2	3	4 5
10. Uneori este dificil să-mi acopăr toate cheltuielile pentru îngrijiri medicale	1	2	3	4 5
11. Îngrijirile medicale primite sunt aproape perfecte	5	4	3	2 1
12. Uneori mă îngrijorează corectitudinea diagnosticului stabilit	1	2	3	4 5
13. În timpul vizitei la medic întotdeauna îmi este permis să spun ceea ce cred că este important	5 4	3	2	1
14. Sunt sigur că pot obține îngrijirile medicale necesare fără să rămân falit	5	4	3	2 1
15. Când merg la un control medical, ei verifică amănunțit totul când mă tratează sau mă examinează	5	4	3	2 1
16.Este dificil pentru mine să obțin îngrijiri medicale pe loc, imediat	1	2	3	4 5
17. Medicii care mă tratează au un veritabil interes pentru persoana mea	5	4	3	2 1
18. Uneori medicii folosesc termeni medicali pe care nu-i explică	1	2	3	4 5
19. Uneori eu plec fără îngrijiri medicale, deoarece ele sunt prea scumpe				



- 1 2 3 4 5
20. Orarul de lucru al cabinetului medical îmi convine  
5 4 3 2 1
21. Sunt unele lucruri în sistemul medical care trebuie îmbunătățite  
1 2 3 4 5
22. Cabinetul medical trebuie să lucreze mai multe ore  
1 2 3 4 5
23. Echipa medicală care mă tratează este la curent cu ultimele inovații  
5 4 3 2 1
24. Trebuie să plătesc pentru îngrijirile medicale mai mult decât îmi pot permite  
1 2 3 4 5
25. Am acces ușor la medicii specialiști de care am nevoie  
5 4 3 2 1
26. Unii medici mă fac să mă simt prost  
1 2 3 4 5
27. Ținând cont de problemele de sănătate actuale și de viitor, mă simt protejat financiar  
5 4 3 2 1
28. Unde eu primesc îngrijiri medicale, e nevoie să aștept mult tratamentul de urgență  
1 2 3 4 5
29. Actul medical este ca o afacere și prea impersonal față de mine  
1 2 3 4 5
30. Sistemul de sănătate din RM este în criză  
1 2 3 4 5
31. Doctorii nu mă expun niciodată unui risc inutil  
5 4 3 2 1
32. Marea majoritate a plăților și asigurării medicale de care am nevoie este rezonabilă  
5 4 3 2 1
33. În îngrijirile medicale care le primesc sunt unele lucruri care trebuie îmbunătățite  
1 2 3 4 5
34. Medicul meu mă tratează respectuos și amabil  
5 4 3 2 1
35. Uneori personalul medical este prea grăbit atunci când mă tratează  
1 2 3 4 5
36. Unii medici au lipsă de experiență în problemele mele medicale  
1 2 3 4 5
37. Locul unde îmi primesc îngrijirile medicale este comod amplasat  
5 4 3 2 1
38. Uneori medicii ignoră ceea ce le spun  
1 2 3 4 5
39. Atunci când primesc îngrijiri medicale, trebuie să fie acordată mai multă atenție confidențialității  
1 2 3 4 5
40. Dacă am o problemă medicală, pot ajunge la doctor fără probleme  
5 4 3 2 1
41. Doctorii îmi dau rar sfaturi despre modul sănătos de  
1 2 3 4 5
42. Ținând cont de toate lucrurile, îngrijirile medicale primite sunt excelente  
5 4 3 2 1
43. Medicii ascultă atent tot ce eu vorbesc  
5 4 3 2 1
44. Mă simt sigur și protejat financiar față de problemele medicale posibile  
5 4 3 2 1
45. Am unele dubii față de abilitatea doctorilor care mă tratează

	1	2	3	4	5
46. Doctorii de obicei petrec mult timp cu mine					
	5	4	3	2	1
47. Medicii fac mereu ce-i mai bine ca să-mi păstreze liniștea					
	5	4	3	2	1
48. Mi se pare greu de obținut o programare pentru asistența medicală imediată					
	1	2	3	4	5
49. Sunt nesatisfăcut de unele lucruri privitor la îngrijirile medicale pe care le-am avut					
	1	2	3	4	5
50. Medicii mei sunt competenși mă tratează bine					
	5	4	3	2	1
51. Pot obține îngrijiri medicale oricând am nevoie					
	5	4	3	2	1

## Calitatea vieții SF-8

[Marcați cu un  într-una din căsuțele care corespunde cel mai bine răspunsului dvs.]

Data:

Numele și prenumele pacientului:

1. **În general, cum ați aprecia sănătatea dvs. din timpul ultimelor 4 săptămâni?**

Excelentă	Foarte bună	Bună	Destul de bună	Rea	Foarte rea
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

2. **În timpul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult problemele de sănătate fizică v-au limitat activitățile fizice obișnuite (mersul pe jos, urcarea scărilor)?**

Deloc	Foarte puțin	Mediu	Destul de mult	Nu am putut face activități fizice
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. **În timpul ultimelor 4 săptămâni, câte dificultăți ați avut în lucrul dvs. zilnic atât în casă, cât și în afara casei, din cauza stării dvs. de sănătate fizică?**

Deloc	Puține	Potrivite	Destul de multe	Nu am putut face munca zilnică
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

4. **Câtă durere fizică ați suferit în timpul ultimelor 4 săptămâni?**

De loc	Foarte puțină	Ușoară	Moderată	Puternică	Foarte mare
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

5. **În timpul ultimelor 4 săptămâni, câtă energie ați avut?**

Foarte multă	Destul de multă	Potrivită	Puțină	Deloc
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. **În timpul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult sănătatea fizică sau problemele emoționale v-au limitat activitățile sociale obișnuite cu familia sau prietenii?**

Deloc	Foarte puțin	Mediu	Destul de mult	Nu am putut face activități sociale
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. **În timpul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult v-au deranjat problemele emoționale (ca, de exemplu, să vă simțiți neliniștit, deprimat sau iritabil)?**

Deloc	Puțin	Moderat	Destul de mult	Extrem de mult
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

8. **În timpul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult problemele personale sau emoționale v-au împiedicat să lucrați, să studiați sau să faceți alte activități zilnice ?**

Deloc	Foarte puțin	Mediu	Destul de mult	Nu am putut face activități zilnice
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

*Vă mulțumim pentru completarea chestionarului !*

## Indexul de Comorbiditate Charlson

Vârsta
<input type="radio"/> <50 <input type="radio"/> 50-59 <input type="radio"/> 60-69 <input type="radio"/> 70-79 <input type="radio"/> 80-89 <input type="radio"/> 90-99
1- SIDA (Nu doar HIV pozitiv)
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
2 - Infarct miocardic (istoric, nu doar ECG modificări)
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
3 - Insuficiență cardiacă congestivă
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
4 - Boală vasculară periferică (inclusiv anevrism de aortă $\geq$ 6 cm)
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
5 - Demență
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
6 - Boală pulmonară cronică
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
7 - Boala țesutului conjunctiv
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
8 - Boala ulceroasă
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
9 - Boală renală moderată sau severă
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
10 - Leucemie (acută sau cronică)
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
11 - Limfom malign
<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NU
12 - Tumori maligne solide
<input type="radio"/> Cu metastaze <input type="radio"/> Fără metastaze (Exclude dacă > 5 ani de la diagnostic, excepție neoplasm malign al pielii) <input type="radio"/> NU
13 - Boală cerebrovasculară
<input type="radio"/> Hemiplegie <input type="radio"/> Fără hemiplegie <input type="radio"/> NU
14 - Boală hepatică
<input type="radio"/> Moderată sau severă <input type="radio"/> Ușoară (Inclusiv hepatita cronică) <input type="radio"/> NU
15 - Diabet
<input type="radio"/> Cu afectare de organe țintă (retinopatie, neuropatie, nefropatie)
<input type="radio"/> Fără afectare de organe țintă (Exclude diabetul controlat doar prin dietă) <input type="radio"/> NU

1. **Nota:** evaluarea impactului comorbidităților sau dacă pacientul va trăi suficient de mult pentru a beneficia de o anumită măsură de screening sau intervenție medicală. Pentru vârsta cuprinsă între 50-59 ani se adaugă la scorul total un punct, pentru 60-69 ani - 2 puncte, 70-79 ani - 3 puncte, iar pentru vârsta între 80 și 89 ani - 4 puncte

**Indicele Lezării în Miozite**

Numele Prenumele \_\_\_\_\_

Data evaluării: \_\_\_\_\_

<b><u>DETERIORARE</u></b> <b><u>MUSCULARĂ</u></b>	<b>(Absent)</b>	<b>(Maxim)</b>	<i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i> -Atrofie musculară severă sau slăbiciune ce duce la imobilizare la pat și/sau imposibilitate de auto îngrijire
	----- -----		

- |  |          |          |           |
|--|----------|----------|-----------|
| 1. Atrofie musculară (clinic)  | 0        | 1        | NA        |
| 2. Slăbiciune musculară ce nu poate fi atribuită la o boală musculară activă | 0        | 1        | NA        |
| 3. Disfuncție musculară: scăderea capacității la exerciții aerobice          | 0        | 1        | NA        |
| 4. <i>Atrofie musculară evaluată prin metode radiologice</i>                 | <i>0</i> | <i>1</i> | <i>NA</i> |
| 5. <i>Creatinină serică scăzută</i>  | <i>0</i> | <i>1</i> | <i>NA</i> |

Valoarea creatininei = \_\_\_\_ mg/dL sau umol/L; limita de jos a valorii normale = \_\_\_\_mg/dL sau umol/L

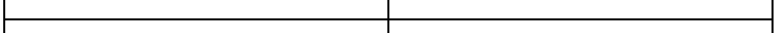
<b><u>LEZARE SCHELETALĂ</u></b>	<p>(Absent) <span style="display: inline-block; width: 100%; border-bottom: 1px solid black; position: relative; top: -10px;"> <span style="position: absolute; left: 0; top: -5px; border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%;"></span> <span style="position: absolute; right: 0; top: -5px; border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%;"></span> </span> (Maxim)</p>	<p><i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i></p> <p>-Fracturi cauzate de osteoporoză ce pun în pericol viața</p> <p>-Necroză avasculară ce necesită artoplastie</p>
-------------------------------------	---	---

6. Contracturi articulare	0	1	NA
7. Osteoporoză cu fractură sau colaps vertebral(excluzând necroza avasculară)	0	1	NA
8. Necroză avasculară	0	1	NA
9. Artropatie deformantă (inclusiv deformități reductibile, excluzând necroza avasculară și contracturi)	0	1	NA
10. Osteoporoză fără fractură clinică, ce necesită tratamentul osteoporozei	0	1	NA
11. Limitarea mișcărilor (în grade):			
a. Extensia cotului (în grade): D_____S_____	0	1	NA
b. Flexia șoldului (în grade): D_____S_____	0	1	NA
c. Extensia genunchiului (în grade): D_____S_____	0	1	NA
d. Dorsiflexia gleznei (în grade): D_____S_____	0	1	NA


<b><u>LEZARE CUTANATĂ</u></b>	<p>(Absent) <span style="display: inline-block; width: 100%; border-bottom: 1px solid black; position: relative; top: -10px;"> <span style="position: absolute; left: 0; top: -5px; border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%;"></span> <span style="position: absolute; right: 0; top: -5px; border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%;"></span> </span> (Maxim)</p>	<p><i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i></p> <p>-Calcinoză cu afectare subcutanată extensivă cu pierderea extremă a funcției (imobilizare la pat, imposibilitate de auto îngrijire)</p>
-----------------------------------	---	---

12. Calcinoză:	0	1	NA
----------------	---	---	----

a. Calcinoză, noduli sau plăci superficiale	0	1	NA
b. Calcinoză, tumorală	0	1	NA
c. Calcinoză, plană	0	1	NA
d. Calcinoză, exoschelet/calcinosis universalis	0	1	NA
13. Alopecie	0	1	NA
14. Cicatrici cutanate sau atrofie	0	1	NA
15. Poikilodermie	0	1	NA
16. Lipodistrofie	0	1	NA


<b><u>LEZARE</u></b> <b><u>GASTRO- INTESTINALĂ</u></b>	(Absent)  (Maxim)	<i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i> -Disfuncție extremă ce necesită alimentare parenterală totală
---	---	--

17. Disfagie	0	1	NA
18. Dismotilitate gastrointestinală, constipație, diaree sau durere abdominală	0	1	NA
19. Infarct sau rezecție intestinală sau alte organe gastrointestinale	0	1	NA
20. Steatoză	0	1	NA

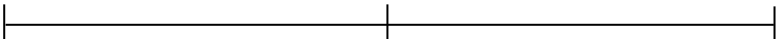
<b><u>LEZARE</u></b> <b><u>PULMONARĂ</u></b>	(Absent)  (Maxim)	<i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i> - Fibroză ce necesită ventilare mecanică; sau - Hipertensiune pulmonară ce duce la pierderea extremă a funcției (imobilizare la pat, imposibilitate de auto îngrijire)
---	---	--

21. Disfonie	0	1	NA
22. Alterarea funcției pulmonare din cauza lezării mușchilor respiratori	0	1	NA

23. Fibroză pulmonară	0	1	NA
24. Hipertensiune pulmonară	0	1	NA
25. Diminuarea funcției pulmonare:			
a. DL-CO/Va (Capacitatea) (% Valoarea prezisă = _____%)	0	1	NA
b. FEVI (%Valoarea prezisă = _____%)	0	1	NA

<b><u>LEZARE CARDIO VASCULARĂ</u></b>	(Absent)  (Maxim)	<i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i> -Disfuncția miocardului cu pierderea extremă a funcției (imobilizare la pat, imposibilitate de auto îngrijire)
---	---	--

26. Hipertensiune arterială ce necesită tratament > 6 luni	0	1	NA
27. Disfuncție ventriculară / cardiomiopatie	0	1	NA
<u>Evaluat la pacient adult &gt; = 18 ani:</u>			
28. Angină pectorală sau or bypass coronarian	0	1	NA
29. Infarct miocardic	0	1	NA

<b><u>LEZARE VASCULARĂ PERIFERICĂ</u></b>	(Absent)  (Maxim)	<b><u>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</u></b> -Pierderea unei extremități; sau -Tromboză ce necesită internare în terapie intensivă; sau -Boală severă cu pierderea e funcției (imobilizare la pat, imposibilitate de auto îngrijire)
---	---	--


30. Pierdere de țesut	0	1	NA
31. Pierdere de deget sau extremitate sau rezeecție	0	1	NA
32. Tromboză venoasă sau arterială cu tumefiere, ulcerări sau stază venoasă	0	1	NA



Evaluat la pacient adult > = 18 ani:

33. Claudicație

0 1 NA

<p><b><u>LEZARE</u></b> <b><u>ENDOCRINĂ</u></b></p>	<p>(Absent) <span style="float: right;">(Maxim)</span></p> 	<p><i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i> -Boală extremă ce duce la internare în secție ATI sau complicații ce pun în pericol viața, așa ca convulsii, insuficiență renală, amputare</p>
---	---	---

Evaluat la pacient adult cu diagnosticul stabilit înainte de 18 ani:

34. Dereglări de creștere

0 1 NA

35. Întârzierea apariției caracterelor sexuale secundare

0 1 NA

Evaluat la pacienți adulți și copii:

36. Hirsutism sau Hipertrihoză

0 1 NA

37. Menstre neregulate

0 1 NA

38. Amenoree Primară sau Secundară

0 1 NA

39. Diabet

0 1 NA

40. Hiperlipidemie (în pofida tratamentului)

0 1 NA

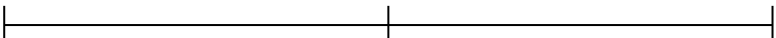
Evaluat la pacient adult (> = 18 ani sau pacient adolescent când poate fi aplicat)

41. Infertilitate (feminină sau masculină)

0 1 NA

42. Disfuncție sexuală

0 1 NA

<p><b><u>LEZARE</u></b> <b><u>OCULARĂ</u></b></p>	<p>(Absent) <span style="float: right;">(Maxim)</span></p> 	<p><i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i> -Pierderea completă a vederii la ambii ochi</p>
---	---	--

43. Cataractă cu pierderea vederii 0 1 NA

44. Pierderea vederii, dar nu datorită cataractei 0 1 NA

<b><u>INFECTIE</u></b>	(Absent) _____ (Maxim)	<i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i> -Infecție ce se poate transforma în șoc septic, complicații ce pun în pericol viața
------------------------	------------------------	--

45. Infecție cronică 0 1 NA

Specificați: \_\_\_\_\_

Specificați: \_\_\_\_\_

46. Infecții multiple 0 1 NA

Specificați: \_\_\_\_\_

Specificați: \_\_\_\_\_

<b><u>MALIGNITĂȚI</u></b>	(Absent) _____ (Maxim)	<b><u>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</u></b> -Tumori maligne ce necesită internare în secție de ATI sau complicații ce pun în pericol viața
---------------------------	------------------------	--

47. Orice formă de cancer, Specificați tipul, gradul și stadiul: \_\_\_\_\_ 0 1 NA

<b><u>ALTE LEZARI,</u></b> <b><u>specificați</u></b>	(Absent) _____ (Maxim)	<i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i> -Leziuni extreme a bolii ce duc la internare în secție de ATI sau complicații ce pun în pericol viața
---	------------------------	--

48. *Deces*

0    1    NA

*Cauza și data:* \_\_\_\_\_

49. Specificați: \_\_\_\_\_

50. Specificați: \_\_\_\_\_

<b><u>LEZARE</u></b> <b><u>GLOBALĂ</u></b>	<b>(Absent)</b> _____ <b>(Maxim)</b>	<i>Ghid de Valoare Maximă (Exemple de scor maxim)</i> NU SUNT
---	--------------------------------------	--

## INSTRUCȚIUNI

Leziunea este definită ca o modificare anatomică, fiziologică sau funcțională persistentă constatată la cel puțin 6 luni de la debutul MII. Leziunea este o consecință a activității boli (cicatrici, fibroză sau atrofie), complicațiilor, comorbidităților și ale tratamentului MII. În evaluarea MDI sunt incluse doar semnele apărute după stabilirea diagnosticului de miopatie.

Severitatea și gradul de leziune prezentă la pacient se evaluează la momentul vizitei, pentru fiecare sistem de organe, se marchează printr-o linie verticală pe linia VAS de 100 mm:

- Extrema stângă a liniei = nu sunt semne de leziune ,
  - Mijlocul liniei = leziune moderată, și
  - Extrema dreaptă a liniei = leziune extremă sau maximă.
  - Însemnați NA dacă sistemul nu poate fi evaluat.

Pentru evaluarea extinderii leziunii în acel sistem de organe, alegeți una din următoarele pentru itemii specificați:

- Scorul 0 indică că itemul nu a fost niciodată prezent.
- Scorul 1 indică că leziunea manifestată a fost la un moment dat prezentă pentru cel puțin 6 luni.
- NA = nu poate fi evaluat.

## INTERPRETARE

**Scorul leziunii extinse** este suma tuturor valorilor de 0 și 1 pentru cele 11 sisteme de organe individuale (MUSCHI, SCHELETAL, CUTANAT, GASTROINTESTINAL, PULMONAR, CARDIOVASCULAR, VASCULAR PERIFERIC, ENDOCRIN, OCULAR, INFECȚII, MALIGNITĂȚI) împărțit la scorul total posibil (limită = 0 – 35 la copii, 0-37 adolescenți și 0-38 adulți ). Dacă unul sau mulți itemii nu au fost evaluați, scorul calculat va fi împărțit la scorul maximal posibil a itemilor evaluați.

**Scorul severității lezării** este suma scorurilor vizuale analogice de 100 mm pentru fiecare din cele unsprezece sisteme de organe individuale (MUSCHI, SCHELETAL, CUTANAT, GASTROINTESTINAL, PULMONAR, CARDIOVASCULAR, VASCULAR PERIFERIC, ENDOCRIN, OCULAR, INFECȚII, MALIGNITĂȚI) împărțită la scor posibil total (interval = 0 - 1100). În cazul în care unul sau mai multe sisteme de organe nu au fost evaluate, scorul rezultat va fi împărțit la punctajul maxim posibil a elementelor evaluate.

**Scorul lezării extins** este suma elementelor opționale enumerate în caractere italice în sistemele MUSCULAR, SCHELETAL, GASTROINTESTINAL, PULMONAR, ENDOCRIN împărțită la scorul total posibil. Fiecare element opțional primește scorul 0 sau 1, oferind o gamă de 0-16 a scorului lezării extins. În cazul în care unul sau mai multe elemente nu au fost evaluate, scorul rezultat va fi împărțit la punctajul maxim posibil.

**MMT-8 Scoring Sheet**

Nume, prenume subiect \_\_\_\_\_

Data evaluării \_\_\_\_\_

<b>Grupe Musculare</b>	<b>Dreapta (0 - 10)</b>	<b>Stânga (0 - 10)</b>	<b>Axial (0 - 10)</b>
Mușchii axiali (0 - 10)			
Flexorii gâtului	X	X	
Mușchii proximali (0-100)			
Deltoid			X
Biceps			X
Gluteus Maximus			X
Gluteus Medius			X
Quadriiceps			X
Mușchii distali (0 - 40)			
Extensorii radiocarpieni			X
Dorsiflexorii gleznei			X
MMT- 8 scor total (0-150)			

**ORDINEA DE TESTARE**

1. Deltoid mijlociu (abductor umăr)
2. Biceps brahial (flexorii cotului)
3. Extensorii radiocarpieni (extensor carpi ulnaris / radial)
4. Quadriiceps femural (extensors genunchi)
5. Dorsiflexorii gleznei (tibial anterior)
6. Flexorii gâtului (scalenes, sternocleidomastoidian )
7. Gluteus Medius
8. Gluteus Maximus

**Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:  
General Health V2.0 (WPAI:GH) []**

Următoarele întrebări vă cer informații despre efectul pe care îl au problemele dvs. de sănătate asupra capacității dvs. de lucru și de a lua parte la activități obișnuite. Prin probleme de sănătate se înțelege orice problemă sau simptom fizic sau afectiv. *Vă rugăm să completați spațiile libere sau să încercuiți un număr, după cum vi se indică.*

1. Sunteți angajat(ă) în prezent (primiți salariu)? \_\_\_\_\_ NU \_\_\_\_\_ DA  
*Dacă NU, bifati „NU” și treceți la întrebarea 6.*

Următoarele întrebări se referă la **ultimele șapte zile**, cu excepția zilei de azi.

2. În ultimele șapte zile, câte ore ați lipsit de la lucru din cauza problemelor dvs. de sănătate? *Includeți orele lipsite în zilele de boală, situații în care ați întârziat, ați plecat devreme etc. din cauza problemelor dvs. de sănătate. Nu includeți timpul absentat de la lucru pentru a participa la acest studiu.*  
\_\_\_\_\_ ORE
3. În ultimele șapte zile, câte ore ați lipsit de la lucru din orice alt motiv, cum ar fi concediu, sărbători sau timp liber pentru a participa la acest studiu?  
\_\_\_\_\_ ORE
4. În ultimele șapte zile, câte ore ați lucrat de fapt?  
\_\_\_\_\_ ORE *(Dacă răspunsul este „0”, treceți la întrebarea 6.)*
5. În ultimele șapte zile, în ce măsură v-au afectat problemele dvs. de sănătate productivitatea în timp ce lucrați? *Gândiți-vă la zilele în care ați fost limitat(ă) în cantitatea sau genul de lucru pe care l-ați putut face, zilele în care ați realizat mai puțin decât doreați sau zilele când nu ați putut lucra la fel de atent ca de obicei. Dacă problemele de sănătate v-au afectat munca doar puțin, alegeți un număr scăzut. Alegeți un număr ridicat, dacă problemele de sănătate v-au afectat munca foarte mult.*

Problemele de  
sănătate nu au avut  
nici un efect asupra  
muncii mele

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Problemele de sănătate  
m-au împiedicat total  
să lucrez

ÎNCERCUIȚI UN NUMĂR

6. În ultimele șapte zile, în ce măsură v-au afectat problemele dvs. de sănătate capacitatea de a face activitățile zilnice obișnuite, în afara lucrului la serviciu? *Prin activități obișnuite se înțelege activitățile curente pe care le faceți, cum ar fi treburile gospodărești, cumpărăturile, îngrijirea copiilor, sportul, studiul etc. Gândiți-vă la situații în care ați fost limitat(ă) în numărul sau genul de activități pe care le-ați putut face și la situații în care ați realizat mai puțin decât doreați. Dacă problemele de sănătate v-au afectat activitățile doar puțin, alegeți un număr scăzut. Alegeți un număr ridicat, dacă problemele de sănătate v-au afectat activitățile foarte mult.*

Luați în considerare numai în ce măsură v-au afectat problemele de sănătate  
capacitatea de a vă efectua activitățile zilnice obișnuite, în afara lucrului la serviciu.

Problemele de  
sănătate nu au avut  
nici un efect asupra  
activităților mele  
zilnice

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Problemele de sănătate  
m-au împiedicat total să  
îmi fac activitățile  
zilnice

ÎNCERCUIȚI UN NUMĂR

**SCALA RANKIN MODIFICATĂ (mRS – modified Rankin Scale)**

<b>SCOR</b>	<b>DESCRIERE</b>
<b>0</b>	<b>Fără simptome</b>
<b>1</b>	<b>Fără dizabilitate semnificativă în ciuda unor simptome</b> Simptomele nu interferează cu activitatea zilnică, obișnuită a pacientului
<b>2</b>	<b>Dizabilitate ușoară</b> Incapabil să efectueze toate activitățile anterioare, dar poate să se îngrijească singur, fără ajutor
<b>3</b>	<b>Dizabilitate moderată</b> Simptomele restrâng în mod semnificativ activitățile obișnuite ale pacientului și îl împiedică să aibă o viață complet independentă (însă poate să meargă fără ajutor)
<b>4</b>	<b>Dizabilitate moderat-severă</b> Incapabil să aibă o viață independentă (nu poate să meargă fără ajutor, nu poate să se ocupe singur de necesitățile personale), dar nu necesită îngrijire permanentă
<b>5</b>	<b>Dizabilitate severă</b> Imobilizat la pat, incontinent, necesitând îngrijire permanentă zi și noapte
<b>6</b>	<b>Decedat</b>

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Loghin-Oprea Natalia

05.07.2019



## CURRICULUM VITAE

**Nume / Prenume** –Loghin-Oprea Natalia

**Data și locul nașterii** –26.02.1987, or. Chișinău, RM

**Cetățenia** –Republica Moldova

**Educație și formare:**

2015–2019 – Studii de doctorat, specialitatea Reumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM

2012–2015 – Studii în rezidențiat, specialitatea Medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM

2006–2012 – Studii universitare, facultatea Medicină generală



**Participări la conferințe științifice naționale și internaționale:**

- Conferința Științifică Anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Chișinău, Republica Moldova, 2017, 2018.
- Al XXIII-lea și al XXV-lea Congres Național de Reumatologie, București, România, 2016, 2018.
- La 34-ieme Semaine Medicale Balkanique, Academie Roumaine. București, România, 2016.
- The 36<sup>th</sup> Balkan Medical Week, Sofia, Bulgaria, 2017;
- Salzburg Columbia Seminar on Diabetes. Salzburg, Austria, 2017
- Annual European Congress of Rheumatology „EULAR 2016”, Madrid, Spain, 2016.
- Annual European Congress of Rheumatology „EULAR 2017”, London, United Kingdom, 2017.
- Annual European Congress of Rheumatology “EULAR 2018”, Amsterdam, Netherlands 2018.
- The 6-th and 7-th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Chișinău, Republica Moldova, 2016, 2018.
- Congresul Științific Internațional „Sport. Olimpism. Sănătate”, Chișinău, 2017,
- The International Medical Student’s Congress of Bucharest 6<sup>th</sup> -10<sup>th</sup> of December, 2017, București , România, 2017
- The 37<sup>th</sup> Balkan Medical Week, Atena, Greece, 2018;
- The 3rd Global Congres on Myositis, Berlin, Germany, 2019

**Lucrări științifice:** Au fost publicate 25 de lucrări științifice la tema tezei (inclusiv 8 articole, 2 – fără coautori). Au fost autorizate certificate de inovație.

**Burse:**

Bursa de cercetare doctorală „Eugen Ionescu” în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România, 2017, 2018.

Bursă pentru participarea Salzburg Columbia Seminar on Diabetes, Salzburg, Austria, 2017.

Bursă pentru participare la The 3rd Global Congress on Myositis, Berlin, Germany, 2019.

**Limbi cunoscute:** româna – C2, rusa – C1, franceza – B1, engleza – B2

**Date de contact:** Republica Moldova, MD 2004, Chișinău, USMF „Nicolae Testemițanu”, Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165. Telefon GSM (+373) 69592207.

E-mail: [loghin\\_n@yahoo.com](mailto:loghin_n@yahoo.com)