

EVALUAREA MIOPATIEI DIN POLIARTRITA REUMATOIDĂ – STATUSUL VITAMINEI D ȘI CORELAȚII CLINICO-BIOLOGICE ȘI ELECTROMIOGRAFICE

Evaluation of myopathy in rheumatoid arthritis – vitamin D status and clinico-biologic and electromyographic correlations

Maria-Magdalena Negru*, F. Berghea, C. Iancu, A. Bălănescu, V. Bojincă, I. Săulescu, L. Groșeanu, D. Opreș, M. Abobului, V. Vlad, A. Borangiu, D. Predețeanu, R. Ionescu
 RCRD, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sf. Maria”,
 Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila, București
 *POSDRU 159/1.5/S/141531

Rezumat

Afectarea musculară este una dintre cele mai puțin studiate și în același timp una dintre cele mai puțin cunoscute entități dintre manifestările extraarticulare din PR.

Obiectiv. Evaluarea statusului vitaminei D la un lot de pacienți cu poliartrită reumatoidă și miopatie clinic prezentă și stabilirea unor corelații cu indici clinici și electromiografici de activitate musculară.

Material. Am evaluat prospectiv un lot total de 45 de subiecți, dintre care 25 de pacienți cu poliartrită reumatoidă și miopatie și 20 de subiecți sănătoși, prezentați în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului Clinic „Sf. Maria”, în perioada septembrie 2013 – august 2014. Pacienților din grupul activ li s-a efectuat electromiografia, precum și la 10 subiecți din grupul de control. Am folosit metoda cu ac concentric pentru înregistrarea PUM și analiza cantitativă multi-PUM. Vitamina D a fost evaluată prin dozarea nivelului seric de 25 (OH) vitamină D. Am urmărit corelarea EMG cu nivelul seric al vitaminei D și cu parametrii clinici validați pentru testare musculară (VAS pentru durere musculară, scor testing muscular, testul de 6 minute mers, testul de ridicare de pe scaun, (TUG – timed up and go test, TGT – tandem test), cu titrul de enzime musculare specifice efectuate (CK, LDH) sau cu reacțanții de fază acută (VSH, CRP), cu gradul de activitate/disabilitate al bolii (DAS 28/HAQ).

Rezultate. Lotul total studiat (45 de subiecți) a avut vârsta medie de 55,40 (14,57) de ani. Se remarcă predominanța sexului feminin, raportul F/M fiind de 23:2 (92% femei și 8% bărbați) în grupul activ și 3:1 (75% femei și 25% bărbați) în grupul control, acesta din urmă concordând cu distribuția pe sexe cunoscută din datele din literatură (F/M de 2:1-4:1). Valoarea medie a nivelului seric de vitamina D la nivelul lotului activ a fost de 26,12 (13,18) ng/ml, 28% încadrându-se în categoria de insuficientă și 40% în categoria de deficientă. La nivelul lotului de subiecți clinic sănătoși, valoarea medie a nivelului seric de vitamina D a fost mai crescută, de 29,71 (23,26), predominând (55%) cei cu deficiență de vitamina D. Durata medie a bolii în grupul activ a fost de 10,16 (7,9) ani, iar a scorului de activitate al bolii (DAS28) de 4,1 (1,4), 66,7% dintre pacienții cu PR având boala moderat sau intens activă (DAS28 > 3,2). Modificările EMG au fost mai bine exprimate în grupul activ, cu miopatie reumatoidă, față de grupul control, mai ales pentru parametrii studiați ai membrului superior (amplitudine medie, polifazism PUM). De asemenea, cele două grupuri sunt diferite semnificativ statistic ($p = 0,028$) în ceea ce privește patternul interferențial (IP) la contracție voluntară. Din lotul cu PR, 56% dintre pacienți au avut un pattern interferențial bogat (miogen) la o forță musculară mai mică decât cea normală. În ceea ce privește nivelul seric de vitamina D și diferiți parametri EMG, aceștia din urmă au fost diferit distribuiți în funcție de apartenența subiecților la unul dintre subgrupurile de vitamină D (< 20 ng/mL, 20-30 ng/mL, >30 ng/mL).

Concluzii. În afectarea musculară din PR, una dintre cele mai puțin cunoscute entități dintre manifestările extraarticulare, în care deficitul de vitamina D este puternic corelat cu gradul de activitate al bolii, electromiografia pare a fi un instrument util în evaluarea miopatiei.

Cuvinte cheie: miopatie, poliartrită reumatoidă, vitamină D, electromiografie

Abstract

Muscle damage is one of the least studied and also one of the least known entities of extra-skeletal manifestations of RA.

Objective. Evaluation of vitamin D status in a group of patients with RA and clinical myopathy and establish some correlations with clinical and electromyographic muscle activity indices.

Adresă de corespondență:

Maria-Magdalena Negru, Spitalul Clinic „Sfânta Maria”, Bd. Ion Mihalache, nr. 37-39, sector 1, București
 E-mail: magda.negru@gmail.com

Material. We prospectively evaluated a total group of 45 subjects, including 25 patients with rheumatoid arthritis and myopathy and 20 healthy subjects, admitted in Internal Medicine and Rheumatology Department of „St. Maria” Hospital during September 2013 – August 2014; to all patients in the active group and to 10 subjects in the control group were performed electromyography exams. I used concentric needle method for recording MUP and quantitative analysis of multi-MUP. Vitamin D was assessed by dosing serum level of 25 (OH) vitamin D. I watched EMG correlation with serum levels of vitamin D and validated clinical parameters of muscle testing (muscle pain VAS score, muscle force testing, 6-minutes walking test, chair rising test, TUG-Timed up and go test, TGT- tandem test), with titre of specific muscle enzymes made (CK, LDH) or acute phase reactants (ESR, CRP), the degree of activity/disability disease (DAS28 /HAQ).

Results. Overall study group (45 subjects) had a mean age of 55.40 (14.57) years. It's remarkable predominant female sex, ratio F/M was 23:2 (92% women and 8% men) in the active group and 3:1 (75% women and 25% men) in the control group, the latter according with known gender distribution of literature data (F/M 2:1-4:1). Mean serum levels of vitamin D in the active group was 26.12 (13.18) ng /ml, 28% fits into the category of insufficiency and 40% in the category of deficiency. In the group of healthy subjects, the mean serum level of vitamin D was increased, 29.71 (23.26), predominantly (55%) patients with deficiency of vitamin D. The mean duration of disease in the active group was 10.16 (7.9) years and mean value of the disease activity score (DAS28) was 4.1 (1.4), 66.7% of patients with RA with moderate or high active disease (DAS28 > 3.2). EMG changes were better expressed in the active group with rheumatoid myopathy compared to the control group and especially for the studied parameters of the upper limb (average amplitude, polyphasicity of MUP). Also, the two groups are significantly different ($p = 0.028$) regarding to interference pattern (IP) on voluntary contraction. From the RA group, 56% of patients had a complete, full interference pattern (myogenic) at a lower force than in normal muscle. Regarding serum levels of vitamin D and various EMG parameters, the latter were differently distributed according to subgroups belonging to one of the subgroups of vitamin D (< 20 ng/mL, 20-30ng/mL, > 30 ng/mL).

Conclusions. In the muscle damage in PR, one of the least known entities of extra-skeletal manifestations in which vitamin D deficiency is strongly correlated with the degree of disease activity, electromyography appears to be a useful tool in myopathy evaluation.

Keywords: myopathy, rheumatoid arthritis, vitamin D, electromyography

INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală inflamatorie cronică, cu etiologie necunoscută și patogenie autoimună, caracterizată printr-o artropatie cu evoluție deformantă și distructivă, dar și cu manifestări sistemice multiple (1); boală, ce afectează predominant structurile sinoviale, se caracterizează în stadiile avansate prin deformări și anchiloze, însoțite frecvent de atrofii musculare, cu implicare directă asupra activităților zilnice (2), devenind astfel o cauză importantă de dizabilitate și reducere a calității vieții pacientului. (3)

Afectarea musculară este una dintre cele mai puțin cunoscute entități dintre manifestările extraarticulare din PR. Clinic, miopatia este sugerată de prezența mialgiilor, crampeilor, slăbiciunii, oboselii și atrofiei. Prezența durerilor articulare poate îngreuna sarcina evaluării afectării musculare. Principala afectare musculară în PR este de tip atrofie, secundară inflamației sinoviei articulare. (4) Deficiențe nutriționale și terapia medicamentoasă (în special, corticoterapia (5), dar și medicamente modificate de boală, ca antimalaricele de sinteză (6,7), sau D-penicilamina (6,8,9) sau chiar medicația biologică, precum etanerceptul) pot induce miopatie sau o neuromiopatie (4, 10). De altfel, neuropatia periferică (3), secundară din PR (de obicei prin vasculita de vasa nervorum), se poate însoți de o miopatie asociată cu

atrofie de fibre musculare, necroză, regenerare și minimă inflamație musculară la biopsie (11); precum și miopatia însăși, secundară atrofiei prin imobilizare („disuse atrophy“ (11,12,13), se însoțește de o neuropatie motorie cu pierdere axonală. Poliartrita reumatoidă poate coexista și cu o miopatie inflamatorie idiopatică fără alte semne de implicare sistemică. (4)

Totuși mușchii pot fi afectați chiar în absența manifestărilor clinice, leziunile putând fi evidențiate prin metode paraclinice (electromiografie, biopsie musculară). (14)

Miozita din PR se caracterizează prin necroză și regenerare de miofibrile, infiltrate limfocitare focale sau difuze și celule mononucleare în endomisium, perimisium și zone perivasculare. (11,12,15) Deoarece pare a fi imposibilă deosebirea miozitei reumatoide de polimiozita idiopatică, acest proces ar putea reprezenta un „sindrom overlap“ (11).

Afectarea vasculară este suspiciată a fi o cheie a lanțului patogenetic al miozitei din PR (16,17). Miozita inflamatorie simptomatică cauzată de vasculită este o complicație rară (18) și încă nu foarte bine conturată clinic și biologic în PR.

Autorii unui studiu efectuat pe 21 de pacienți cu PR, cu afectare musculară simptomatică obiectivată ulterior la examenul histopatologic al probelor de biopsie musculară, au concluzionat ca afectarea musculară în PR este rară, sub 6%, majoritatea cazurilor

fiind miopatii toxice care pot fi reversibile la oprirea tratamentului declanșator (19).

Se pune, așadar, întrebarea dacă afectarea musculară din PR se dezvoltă în mod primar în cadrul bolii sau dacă terapia medicamentoasă ar avea un rol determinant.

Cea mai frecventă miopatie indusă medicamentos din cadrul poliartritei reumatoide rămâne miopatia cortizonică, care se caracterizează prin slăbiciune musculară nedureroasă, predominant proximală și la membrele inferioare, astenie și amiotrofie; nu sunt afectați mușchii bulbari. (20) Produsele fluorinate (triamcinolon, dexametazona, betametazona) sunt cel mai probabil cauzatoare de slăbiciune, dar administrarea tuturor GC, inclusiv prednison (la doze, de obicei, mai mari sau egale cu 30 mg/zi) determină miopatie importantă clinic în 2 săptămâni. Slăbiciunea musculară poate apărea însă și la pacienți tratați cu doze mici de prednison, existând o mare variabilitate în ceea ce privește doza și durata tratamentului necesare dezvoltării miopatiei. Există și o formă supra-acută, apărând la dozele foarte mari și pulstherapie cu preparate cortizonice, frecventă în unitățile de terapie intensivă, la pacienți care asociază deficite nutriționale, infecții severe sau sunt ventilați mecanic. (21)

Pacienții cu miopatie cortizonică de tip cronic au titru normal de enzime musculare sau ușor crescute. Rezultatele EMG variază în funcție de evoluție: Emg cu ac concentric este tipic normal, dar în cazurile severe pot apărea anomalii miogene cu potențial de unitate motorie (PUM), cu durată și amplitudine medie scăzute față de normal, recrutate rapid și complet la contracție voluntară, dar fără activitate spontană în repaus. Aceste caracteristici electrofiziologice se explică prin afectarea fibrelor musculare tip 2 (20). În ceea ce privește efectul benefic cunoscut al vitaminei D în miopatia cortizonică, explicația stă în faptul că vitamina D, hormon steroidian ce își exercită efectul prin intermediul unor receptori nucleari specifici (VDR – vitamin D receptor) prezenți în peste 30 de țesuturi ale organismului, are tropism și pentru fibra musculară (22).

În poliartrita reumatoidă, boală inflamatorie cronică autoimună, experiența clinică și experimentală arată că deficiența serică de vitamina D (considerată < 20 ng/mL sau 50 nmol/L) este factor de risc pentru apariția, dar și pentru agravarea bolii, odată instalată (23), aceasta fiind explicată prin efectul deficitului vitaminic pe răspunsul imun Th1 mediat, care devine exacerbant, fiind cheia principală în patogenia bolii și

determinând activarea și proliferarea celulelor endoteliale și sinoviale, recrutarea și activarea celulelor proinflamatoare, secreția de citokine și proteaze de către macrofage și celulele sinoviale fibroblast-like, producția de auto-anticorpi. (24)

Relația directă dintre deficiența de vitamină D și PR pleacă de la medicina bazată pe dovezi, care arată că pacienții cu PR au deficiență de vitamina D și că atât $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, cât și receptorii specifici VDR se găsesc în macrofagele, condrocitele și sinoviocitele articulațiilor afectate ale acestor pacienți. (25) Pe de altă parte, efectele imunomodulatoare ale vitaminei D, explicate prin prezența VDR pe celulele implicate atât în răspunsul imun înăscut, cât și în cel dobândit (26) stau la baza coexistenței unui nivel inadecvat de vitamina D cu o serie de afecțiuni autoimune sistemice, PR și LES, dar și diabetul zaharat tip I insulino-dependent, scleroza multiplă sau bolile inflamatorii intestinale. (27) În lumina acestor evidențe, s-a născut ideea utilizării și eficienței vitaminei D în profilaxia și scăderea gradului de activitate/dizabilitate al acestor boli autoimune, dintre care și poliartrita reumatoidă. (28)

Obiectivul studiului a fost evaluarea statusului vitaminei D la un lot de pacienți cu poliartrită reumatoidă și miopatie clinic prezentă (manifestată ca slăbiciune musculară, mialgii, crampe musculare sau prin evidența atrofiilor musculare) și stabilirea unor corelații cu indici clinici de activitate musculară (enzime musculare, teste de forță musculară), cu gradul de activitate/dizabilitate al bolii și, nu în ultimul rând, cu modificările observate la EMG (luându-se drept parametri durată, amplitudinea și gradul de polifazism al potențialului de unitate motorie – PUM).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am evaluat prospectiv un lot total de 45 de subiecți, dintre care 25 de pacienți cu poliartrită reumatoidă și miopatie clinic evidentă și 20 de subiecți clinic sănătoși, prezentați în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului Clinic „Sf. Maria”, în perioada septembrie 2013 – august 2014. Toți pacienții au semnat consimțământul informat. Tuturor pacienților din grupul activ li s-a efectuat electromiografia, precum și la 10 subiecți din grupul control; am folosit metoda cu ac concentric pentru înregistrarea PUM și analiza cantitativă multi-PUM, la contracție voluntară, pentru calculul valorilor medii ale parametrilor PUM, necesare în aprecierea tipului de afecțiune (miopatie/neuropatie). Astfel, un PUM

cu amplitudine mică/normală și durată mică, cu grad crescut de polifazism (reprezentând „split-uirea“ fibrei musculare, dată de necroză) reprezintă modificări întâlnite în miopatii; de reținut însă că gradul crescut de polifazism nu e specific, putând fi întâlnit și în neuropatii cu reinervare, prin urmare trebuie interpretat în contextul celorlalte modificări EMG, precum patternul interferențial la recrutare, care în miopatii este bogat și precoce. Valorile au fost interpretate în raport cu vârsta și mușchiul studiat (29) (am ales mușchii deltoïd anterior, I interosos dorsal, vast lateral, tibial anterior și paravertebral C4). Am urmărit corelarea EMG cu nivelul seric al vitaminei D și cu parametrii clinici validați pentru testare musculară (VAS durere musculară, scor testing muscular, testul de 6 minute mers, TUG – timed up and go test, TGT – tandem test), cu titrul de enzime musculare specifice efectuate (CK, LDH) sau cu reacții de fază acută (VSH, CRP), cu gradul de activitate/dizabilitate al bolii (DAS 28/HAQ).

Vitamina D a fost evaluată prin dozarea nivelului seric de 25 (OH) vitamina D, conform recomandărilor actuale (30), considerând un nivel seric < 30 ng/mL (75 nmol/L) ca insuficiență, iar cel < 20 ng/mL (50 nmol/L) ca deficiență. (30)

Analiza statistică a fost efectuată folosind pachetul software SPSS 22. Variabilele cantitative au fost descrise prin medie și deviație standard, sub formă: medie (DS). Variabilele calitative au fost descrise prin procente. Evaluarea diferenței distribuției între grupul activ și cel de control s-a făcut prin testele Mann-Whitney U și Kruskal-Wallis. Corelațiile au fost testate prin testul Pearson. S-a considerat semnificativ statistică o valoare a $p < 0,05$.

REZULTATE

Caracteristici clinice și demografice ale lotului studiat

Lotul total studiat (45 de subiecți) a avut vârsta medie de 55,40 (14,57) de ani, dintre care grupul activ, 25 de pacienți cu poliartrită reumatoidă cu miopatie clinic prezentă, manifestată prin slăbiciune musculară și/sau mialgii, a avut vârsta medie de 61,96 (10,62) de ani și grupul control (20 de subiecți clinic normali) a avut vârsta medie de 47,2 (14,88) de ani. Durata medie a indicelui de masă corporală (BMI) a fost comparabilă, respectiv de 25,31 (4,4) în grupul activ vs. 23,41 (3,9) în grupul martor. Caracteristicile participanților la cele 2 grupuri sunt prezentate în Tabelul 1.

TABELUL 1. Caracteristici ale subiecților în grup activ și grup control

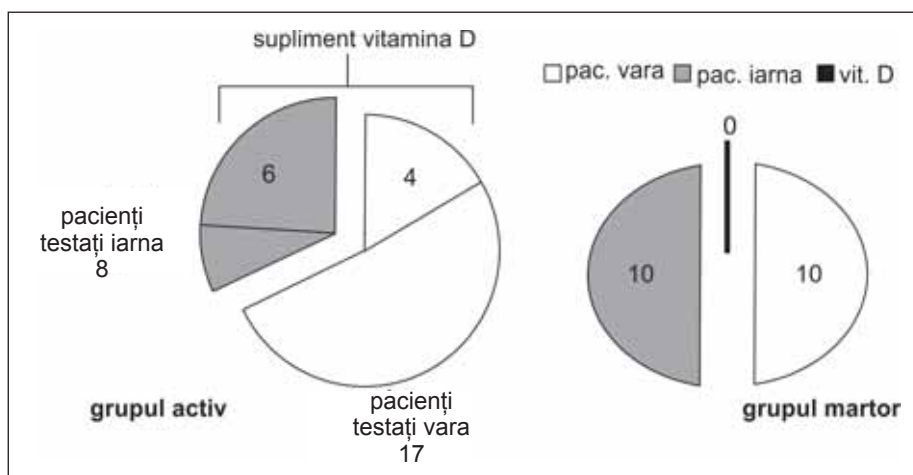
	grup activ (n = 25)		grup control (n = 20)	
	Medie	DS	Medie	DS
Vârsta	61,96	10,62	47,2	14,88
IMC	25,31	4,4	23,41	3,9
Val. tot. 25 (OH) vit. D	26,12	13,18	29,71	23,26
VSH	39,36	29,78	7	4,97
CRP	18,19	31,78	6	0
CK	88,17	77,14	89,9	40,24
LDH	328,84	238,66	230,2	51,77
DAS	4,1	1,4	0	0
HAQ	1,56	1,15	0	0

Se remarcă predominanța sexului feminin, raportul F/M fiind de 23:2 (92% femei și 8% bărbați) în grupul activ și 3:1 (75% femei și 25% bărbați) în grupul control, acesta din urmă concordând cu distribuția pe sexe cunoscută din datele din literatură (F/M de 2:1-4:1) (1).

Valoarea medie a nivelului seric de vitamină D la nivelul lotului activ a fost de 26,12 (13,18) ng/mL, 28% încadrându-se în categoria de insuficiență și 40% în categoria de deficiență. La nivelul lotului de subiecți sănătoși din punct de vedere clinic, valoarea medie a nivelului seric de vitamină D a fost ușor mai crescută, de 29,71 (23,26), predominând (55%) însă cei cu deficiență de vitamină D.

În ambele subgrupuri, procentul de subiecți cu valori considerate optime (> 30 ng/mL) a fost comparabil. La toți subiecții, nivelul seric al vitaminei D a fost semnificativ ($p < 0,05$) mai mare la subiecții la care recoltarea s-a făcut vara față de cei la care s-a făcut în lunile de iarnă (36,38±19,13 vs. 14,71±18,01). Procentul mare de deficiență de vitamină D în ambele grupuri (40% în grupul activ și 55% în grupul martor) se poate explica prin diferențele sezonale (Graficul 1).

O diferență semnificativă statistic ($p < 0,001$) s-a observat în funcție de sezon la vitamina D₃ din plasmă atât la grupul control (47,25±21,17 vara vs. 12,16±3,20 iarna), cât și la grupul activ (29,98±14,07 vara vs. 17,91±5,46 iarna). Evaluarea în funcție de sezon între grupul activ și cel de control a arătat o diferență semnificativă a nivelului seric de vitamina D₃ testat vara (29,98 vs. 47,25, activ vs. control); în schimb, pentru subiecții prezentați la spital iarna, nivelul seric al vitaminei D₃ nu a fost semnificativ diferit (17,91±5,46 vs. 12,16±3,20, activ vs. control). Aceste ultime valori pot fi explicate prin faptul că dintre cei 10 pacienți cu PR care pri-



GRAFICUL 1

meu suplimente de vitamina D în momentul intrării în studiu, 6 pacienți (24%) au fost testați iarna.

Durata medie a bolii în grupul activ a fost de 10,16 (7,9) ani, iar a scorului de activitate al bolii (DAS28) de 4,1 (1,4), 66,7% dintre pacienții cu PR având boala moderat sau intens activă (DAS28 > 3,2). În ceea ce privește corelația între nivelul de vitamina D și activitatea bolii, demonstrată a fi negativă (26), am găsit o corelație directă, puternic semnificativă statistic ($p = 0,006, < 0,01$) (coeficient Pearson = 0,538) între nivelul optim (> 30 ng/mL) de vitamina D și prezența tratamentului biologic de linia a 2-a (Rituximab).

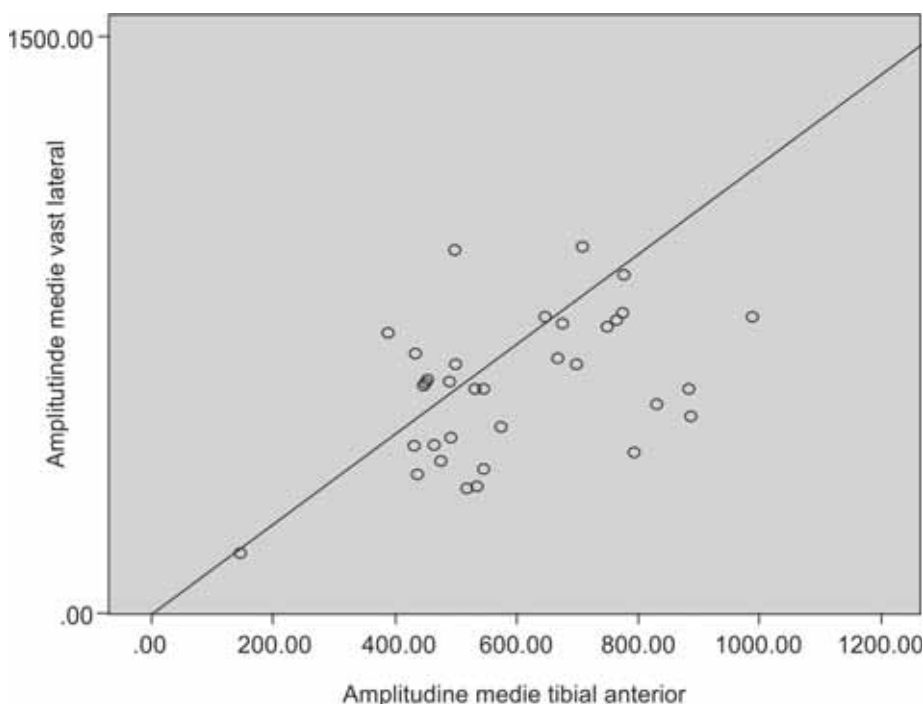
		Biologic linia a 2-a
Vitamina D	Pearson Correlation	.538**
	Sig. (2-tailed)	.006
	N	25

Caracteristici ale parametrilor EMG studiați

În ceea ce privește parametrii EMG studiați, am constatat corelații puternic semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0,007, < 0,01$) între amplitudinile medii ale PUM mușchi proximal și distal studiați ai membrului inferior, și anume vastul lateral și tibial anterior (coeficient Pearson = 0,450). (Graficul 2)

Important este ca și amplitudinea medie a m. proximal al membrului superior se corelează pozitiv și puternic semnificativ statistic atât cu amplitudinea medie a m. distal, tibial anterior (coeficient Pearson = 0,444, $p = 0,008$), cât mai ales a m. proximal al membrului inferior, m. vast lateral (coeficient Pearson = 0,600, $p = 0,0001$).

Pe de altă parte, evaluarea distribuției în grupul activ și cel de control prin testul Mann-Whitney U a

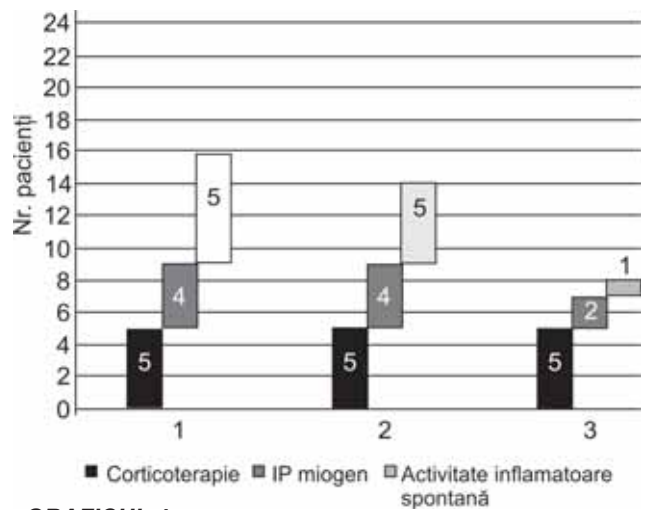


GRAFICUL 2. Corelație amplitudine Vast Lat și Tibial Ant

arătat o distribuție diferită semnificativ statistic (la un $p < 0,05$) pentru următoarele variabile: amplitudinea medie a m. deltoid anterior ($p = 0,31$), amplitudinea medie a m. I interesos dorsal ($p = 0,003$) (Graficul 3), gradul de polifazism al membrului superior atât proximal ($p = 0,012$), cât și distal ($p = 0,001$), dar și gradul de polifazism al membrului inferior atât proximal ($p = 0,004$), cât și distal ($p = 0,001$).

De asemenea, cele două grupuri sunt diferite semnificativ statistic ($p = 0,028$) în ceea ce privește patternul interferențial la contracție voluntară. Din lotul total cu PR, 64% (16 pacienți) primesc corticoterapie sistemică, 56% (14 pacienți) au avut un pattern interferențial (IP) bogat (miogen) la contracția voluntară, 32% (8 pacienți, dintre care 7 pacienți cu IP miogen) au prezentat activitate spontană inflamatoare de tip fibrilații și unde pozitive ascuțite și numai la 20% (5 pacienți, care primesc corticoterapie în doză mică) coexistă IP miogen cu activitate spontană inflamatoare (Graficul 4).

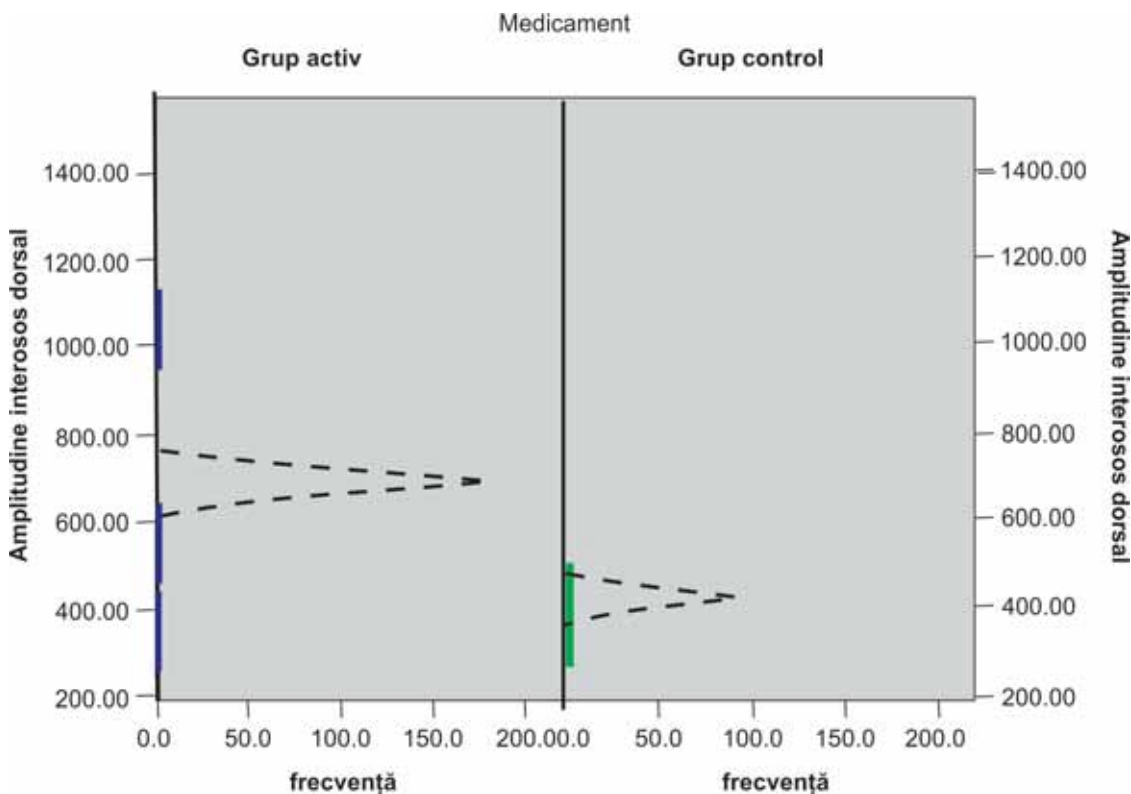
Parametrii EMG nu au fost singurii diferiți semnificativ statistic între grupul cu miopatie reumatoidă și cel cu subiecți sănătoși, iar durerea musculară (măsurată prin VAS durere), precum și forța musculară (măsurată prin testing-ul slăbiciunii musculare, ce folosește o scală de la 5 la 0) au fost semnificativ diferite ($p = 0,0001$ pentru durere, respectiv $p = 0,003$ pentru forța musculară).



GRAFICUL 4

În ceea ce privește nivelul seric de vitamină D și diferiți parametri EMG studiați, aceștia din urmă au fost distribuiți diferit, în funcție de apartenența subiecților la unul dintre subgrupurile de vitamină D (< 20 ng/mL, $20-30$ ng/mL, > 30 ng/mL). Astfel, în funcție de apartenență la unul dintre nivelurile de vitamină D în ser, distribuția polifazismului PUM al musculaturii proximale a membrului inferior a fost diferită la un $p < 0,05$.

Acest lucru reiese și din distribuția diferită din punct de vedere semnificativ statistic ($p = 0,043$) între subgrupurile cu vitamină D (< 30 ng/mL și > 30 ng/mL) în urma rezultatelor testului de ridicare de pe scaun



GRAFICUL 3. Distribuție diferită a amplitudinii medii a.m. interesos dorsal la grup activ și grup de control

(chair rising test), care măsoară slăbiciunea musculară a membrelor inferioare.

De remarcat distribuția diferită a duratei PUM a musculaturii paravertebrale C4 în funcție de doza de GC primită, la un p semnificativ statistic ($= 0,045$).

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Toți cei 25 de pacienți cu PR din lotul activ au prezentat la momentul examinării afectare musculară simptomatică. Deși datele diferitelor studii din literatură nu sunt concordante, se admite totuși că aproximativ o treime dintre pacienții cu PR manifestă slăbiciune musculară și/sau atrofii musculare.

Durata medie a bolii în grupul activ a fost de 10,16 (7,9) ani, iar a scorului de activitate al bolii (DAS28) de 4,1 (1,4), 66,7% dintre pacienții cu PR având boală moderat sau intens activă (DAS28 > 3,2). Privind afectarea musculară din poliartrita reumatoidă ca posibil indusă de procesul inflamator, am căutat o asocierie între reactanții de fază acută (VSH, proteina C reactivă) cu modificările de tip miopatic înregistrate electromiografic; asocierile statistice nu au fost însă consistente. Ca și în studiile anterioare, nu s-au găsit valori crescute ale enzimelor musculare (CK, LDH) la pacienții cu PR. (31)

În acest sens, prin studiul de față am încercat să venim cu informații în plus despre miopatia din poliartrita reumatoidă prin studiul electromiografic.

Astfel, găsind corelații semnificativ statistice între diverși parametri EMG studiați atât la nivelul membrului superior, cât și inferior, și atât proximal, cât și distal, și știind din literatură că miopatia indusă de cortizonice, deși nu prezintă modificări EMG semnificative, e mai degrabă predominant proximală decât distală și membrele inferioare, am constatat că miopatia din poliartrita reumatoidă pare a fi caracterizată atât prin amplitudini medii mici ale membrului inferior (fiind probabil în acest caz determinată de corticoterapie), dar și prin amplitudini medii mici ale musculaturii proximale, atât a membrului superior, cât și inferior, precum miopatia inflamatorie idiopatică. De asemenea, modificările EMG au fost mai bine exprimate în grupul activ, cu miopatie reumatoidă, față de grupul control și mai ales pentru parametri studiați ai membrului superior (amplitudine medie, polifazism PUM). Mai mult, la 5 dintre pacienții care primeau corticoterapie, coexistența IP miogen cu activitatea spontană inflamatoare demonstrează că etiologia modificărilor EMG în PR este atât inflamatoare, cât și cortizon-indusă (Graficul 4).

Interesantă este și concluzia care ar putea reieși din distribuția diferită a duratei PUM a musculaturii

paravertebrale C4 în funcție de doza de GC primită, la un p semnificativ statistic ($p < 0,05$). Știm că în miopatia indusă de cortizon este afectată predominant musculatura membrelor inferioare (20), deci o durată mică PUM a musculaturii paravertebrale nucale poate indica modificări inflamatoare în poliartrita reumatoidă.

În ceea ce privește nivelul seric al vitaminei D3 în serul pacienților cu PR, multiple studii au demonstrat că nivelul semnificativ redus de vitamină D este des întâlnit în PR, ca și în alte boli autoimune și că există o relație inversă între nivelul metaboliților de vitamina D și incidența bolii, ca și gradul de activitate al bolii/dizabilitate raportat la acești pacienți. Valoarea medie a nivelului seric de vitamina D la nivelul lotului activ a fost de 26,12 (13,18) ng/ml, mai scăzută decât la nivelul lotului de subiecți clinic sănătoși, la care valoarea medie a nivelului seric de vitamină D a fost de 29,71 (23,26). La toți subiecții, nivelul seric al vitaminei D a fost semnificativ ($p < 0,05$) mai mare la subiecții la care recoltarea s-a făcut vara față de cei la care s-a făcut în lunile de iarnă (36,38+/-19,13 vs. 14,71+/-18,01). Procentul mare de deficiență de vitamină D în ambele grupuri (40% în grupul activ și 55% în grupul martor) se poate explica prin diferențele de sezon. Aceste ultime rezultate trebuie interpretate ținând cont că în grupul activ, 10 pacienți (40%) cu PR primeau la momentul intrării în studiu suplimente de vitamina D (vitamina D3 sau alpha-calcidol); dintre subiecții sănătoși, nici unul nu avea aport suplimentar de vitamina D, indiferent de momentul sezonier al intrării în studiu (vezi Graficul 1).

De altfel, într-un studiu național de sănătate și nutriție (NHANES), din anii 2005-2006, aproximativ 42% dintre adulții de peste 20 de ani au avut niveluri serice ale 25(OH) vitaminei D sub 20 ng/mL, considerat prag al deficienței de vitamina D, iar între anii 2000-2004 peste 70% dintre participanți aveau nivelul seric de vitamina D < 32 ng/mL, prevalența nivelului scăzut de vitamina D fiind în creștere globală. (32) Într-o analiză a nivelurilor de vitamina D în diferite regiuni ale lumii, nivelul de vitamina D sub 30 ng/mL (75 nmol /L) a fost predominant în fiecare regiune studiată.

În funcție de apartenență, la unul dintre nivelurile de vitamina D în ser (< 20 ng/mL, 20-30 ng/mL, > 30 ng/mL), distribuția polifazismului PUM al musculaturii proximale a membrului inferior a fost diferită la un $p < 0,05$, ceea ce înseamnă că afectarea musculaturii proximale a membrului inferior poate fi un indicator al miopatiei din PR, legată de nivelul vitaminei D.

În concluzie, coexistența IP miogen cu activitate spontană inflamatoare demonstrează că etiologia modificărilor EMG în PR este atât inflamatoare, cât și cortizon-indusă. În cazul coexistenței miopatiei cortizon-induse cu o miopatie inflamatoare per se, electromiografia este salutară în ceea ce privește diagnosticul diferențial, prezența fibrilațiilor ca activitate spontană și a PUM miopatie, cu durată scurtă în musculatura proximală pledând împotriva etiologiei primare cortizonice a miopatiei. De asemenea, corelațiile între parametrii EMG din studiul de față par să arate că modificările exprimate la nivelul membrului superior, predominant pe musculatura proximală și chiar pe musculatura paravertebrală descriu o componentă inflamatoare a miopatiei din PR, pe când afectarea predominantă a musculaturii membrului inferior arată etiologia cortizonică. În

ceea ce privește nivelul seric de vitamină D și parametrii EMG studiați, corelații și cu parametrii clinici precum testarea slăbiciunii musculare, afectarea musculaturii proximale a membrului inferior poate fi un indicator al miopatiei din poliartrita reumatoidă, legată de nivelul vitaminei D. Electromiografia pare a fi un instrument util în evaluarea miopatiei din poliartrita reumatoidă.

Necesitatea continuării studiului de față, prin lărgirea lotului de studiu și diversificarea parametrilor electromiografici urmăriți se impune în acest sens.

Mențiune: Această lucrare este parțial sprijinită de către Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și de către Guvernul României prin contractul nr. POS DRU 141531.

BIBLIOGRAFIE

- Bălănescu A.** Poliartrita reumatoidă, în: Ionescu R., Esențialul în Reumatologie. București: Ed. Almatea; 2007.214-52
- Smolen J.S., Aletaha D., Grisar J.C., Stamm T.A., Sharp J.T.** Estimation of anumerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1058-64
- Bălănescu A.** Poliartrita reumatoidă: de la patogenie la clinică. Editura Almatea, București, 2007
- Tureson C., Matteson E.** Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involmnet. Hochberg M., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H., editors. *Rheumatology* vol I Elsevier-Saunders, 2008, 4th ed, 773-83
- Tournadre A., Soubrier M.** Le rheumatologue face a une myopathie cortisonique. *Revue du Rhumatisme*, Febr. 2008; 75(2):157-161
- Ionescu R.** Medicamente care modifică evoluția unor boli reumatice, în: Ionescu R., Esențialul în Reumatologie. București: Ed. Almatea; 2007.161-76
- Siddiqui A.K., Huberfeld S.I., Weidenheim K.M., Einberg K.R., Efferen L.S.** Hydroxychloroquine-induced toxic myopathy causing respiratory failure. *Chest*. 2007; 131(2):588-90
- Dubost J.J., Soubrier M., Bouchet F., Kemény J.L., Sauvezie B.** Neuromuscular complications of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Rev Neurol (Paris)*. 1992; 148(3):207-11
- Chappel R., Willems J.** D-penicillamine-induced myositis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1996 Jan; 15(1): 86-7
- Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Munoz S., Soria N., Galiana D., Bertolaccini L. et al.** Autoimmune diseases induced by anti-TNF. *Medecine* 2007; 86:242-51
- Reza M.J., Verity M.A.** Neuromuscular manifestations of rheumatoid arthritis: A clinical and histomorphological analysis. *Clin. Rheum Dis* 1977; 3:565
- Halla J.T., Koopman W.J., Fallahi S.** Rheumatoid myositis: Clinical and histological features and possible pathogenesis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:737
- Haslock D.I., Harriman D.F., Wright V.** Neuromuscular disorders associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1970; 29:197
- Palma L., Chillemi C., Albanelli S., Rapali S., Bertoni-Freddari C.** Muscle involvement in rheumatoid arthritis: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol*. 2000 May-Jun; 24(3):151-6
- Wegeilius O., Pasternack A., Kuhlback B.** Muscular involvement in rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol Scand* 1969; 15:257
- Agrawal V., Husain N., Kumar Das S., Babchi M.** Muscle involvement in rheumatoid arthritis: clinical and histological characteristics and review of literature. *J Indian Rheumatol Assoc* 2003; 11:98-103.
- Prayson R.A.** Skeletal muscle vasculitis exclusive of inflammatory myopathic conditions: a clinicopathologic study of 40 patients. *Hum Pathol* 2002; 33:989
- Chatterjee S., Kupsky W.J.** Severe proximal myopathy and mononeuritis multiplex in rheumatoid arthritis: manifestations of rheumatoid vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(1): 50-5
- Miro O., Pedrol E., Casademont J., Garcia-Carrasco M., Sanmarti R., Cebrian M.** Muscle involmnet in rheumatoid arthritis: Clinicopathological study of 21 symptomatic cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996; 25(6): 421-8
- Rubin D.I.** Toxic myopathies, in: Stalberg E., Clinical Neurophysiology of disorders of muscle and neuromuscular junction, including fatigue, Elsevier Ed. 2003, vol.2:621-50
- Hanson P., Dive A., Brucher J.M., Bisteau M., Dangoisie M., Deltombe T.** Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle and Nerve*. Nov 1997; 20(11):1371-80
- Szodoray P., Nakken B., Gaal J., Jonsson R., Szegedi A., Zold E. et al.** The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68(3):261-9.
- Gatenby P., Lucas R., Swaminathan A.** Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update, Current opinion in rheumatology, 2013 Mar; 25 (2): 184-91
- Schur P.H., Firestein G.S.** Pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Up To Date, Basow, D.S. (Ed), Up To Date, Waltham, M.A., Febr. 25, 2014.
- Manolagas S.C., Wernitz D.A., Tsoukas C.D., Provedini D.M., Vaughan J.H.** 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* 1986; 108:596-600.
- Cutolo M.** Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2009; 48: 210-2.
- Lopes Marques C.D., Dantas A.T., Fragoso T.S., Branco Pinto Duarte A.** The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Bras J Rheumatol* 2010; 50(1):67-80
- Abrahamsen B., Harvey N.** The role of vitamin D supplementation in patients with rheumatic diseases. *Nature reviews. Rheumatology* 2013; 9:411-22
- Kimura J.** Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice, 2nd ed. Philadelphia, F.A. Davis, 1989.
- www.uptodate.com/contents/causes-of-vitamin-d-deficiency, july 2014
- Sammarti R., Collado A., Gratos J.** Reduced activity of serum creatin kinase in rheumatoid arthritis: A phenomenon linked to the inflammatory response. *Br. J. Rheumatol*. 1994; 33:231-4
- [www.uptodate.com/contents/Vitamin D deficiency in adults](http://www.uptodate.com/contents/Vitamin-D-deficiency-in-adults), july 2014