


Kliničko zapažanje | Clinical observation

Učinkovitost i sigurnost tjelovježbe u idiopatskim upalnim miopatijama – prikaz bolesnika i pregled literature

Effectiveness and safety of exercise in idiopathic inflammatory myopathies – case report and review of the literature

Domagoj Andrić¹ , Ružica Čunović-Dubroja¹, Darija Granec¹, Miroslav Mayer², Iva Milivojević¹, Lorena Petrač¹, Branimir Anić²

¹ Odjel za reumatologiju i medicinsku rehabilitaciju reumatoloških bolesnika, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice

² Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb

Deskriptori

MIOZITIS – dijagnoza, farmakoterapija, imunologija, rehabilitacija; SRP – imunologija; AUTOANTITIJELA – imunologija; TERAPIJSKE VJEŽBE – metode; VJEŽBE SNAŽENJA; FIZIČKA IZDRŽLJIVOST; MIŠIĆNA SNAGA; GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba; IMUNOSUPRESIVI – terapijska uporaba; ISHOD LIJEČENJA

Descriptors

MYOSITIS – diagnosis, drug therapy, immunology, rehabilitation; SIGNAL RECOGNITION PARTICLE – immunology; AUTOANTIBODIES – immunology; EXERCISE THERAPY – methods; RESISTANCE TRAINING; PHYSICAL ENDURANCE; MUSCLE STRENGTH; GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use; IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS – therapeutic use; TREATMENT OUTCOME

SAŽETAK. Idiopatske upalne miopatije (engl. *idiopathic inflammatory myopathies* – IIM) su rijetke sustavne autoimunosne bolesti karakterizirane slabošću proksimalnih mišića, znakovima upale i oštećenja mišića i drugih organskih sustava, prvenstveno pluća. Rano prepoznavanje bolesti i pravovremeni početak liječenja smanjuju mišićnu upalu, trajna oštećenja mišića i razvoj ekstrapusularnih komplikacija. Temelj farmakološkog liječenja su glukokortikoidi uz dodatak imunosupresivnih i imunomodulirajućih lijekova. Klinički i serološki podtipovi miozitisa vrlo su različiti i ne reagiraju jednako na farmakološku terapiju. Terapijske su vježbe, uz medikamente, važan čimbenik u liječenju IIM-a. Povećanje mišićne snage, smanjenje onesposobljenosti, protuupalni učinci i poboljšanje metabolizma u mišićnim stanicama učinci su tjelovježbe dokazani u mnogim znanstvenim studijama. Vježbe su se pokazale sigurnima i učinkovitim u akutnoj i kroničnoj fazi miozitisa. Rehabilitacijski program vježbi treba individualno prilagoditi svakom bolesniku, a njegov učinak mjeriti validiranim instrumentima. U ovom radu prikazujemo trogodišnji klinički tijek bolesnika s anti-SRP pozitivnim miozitisom, s posebnim osvrtom na akutnu stacionarnu rehabilitaciju u aktivnoj fazi bolesti te donosimo pregled literature.

SUMMARY. Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are rare systemic autoimmune diseases characterized by proximal muscle weakness, evidence of muscle inflammation and damage and other extramuscular organ involvement, especially lungs. Early diagnosis and initiation of treatment reduces muscle inflammation and lowers the chance of developing extramuscular disease and muscle damage. Glucocorticoids are the cornerstone of pharmacological treatment, they are used in combination with immunosuppressive and immunomodulatory medications. Clinical and serological subtypes of IIM are very diverse, and they respond differently to pharmacological treatment. Therapeutic exercise in addition to medications is an important adjunct for the treatment of IIM. Improvement in muscle strength, impairment reduction, anti-inflammatory activity and increased metabolism in muscle fibers are all proven effects of exercise in many scientific studies. Exercise is a safe and effective treatment in both chronic and acute stage of myositis. Rehabilitation program should be individually adapted to every patient, and validated instruments should be used to measure clinically important change. In this paper we present a 3-year clinical course of a patient diagnosed with an anti-SRP positive myositis with a special review of stationary rehabilitation in the acute stage of the disease. Review of the literature is presented in discussion.

Idiopatske upalne miopatije su heterogena skupina rijetkih stečenih autoimunosnih bolesti karakteriziranih upalnim infiltratima u mišićnom tkivu i slabošću mišića zahvaćenih upalom. Opći simptomi kao što su febrilitet, umor i gubitak tjelesne težine te moguća afekcija drugih organskih sustava (pluća, srce, zglobovi, gastrointestinalni sustav, koža i meka tkiva) ukazuju na to da se radi o sustavnim bolestima, a ne samo o bolestima mišića.¹ Godišnja incidencija IIM-a u populaciji kreće se od 1,6 do 19 slučajeva na 1.000.000 stanovnika, a prevalencija od 2,4 do 33,8 slučajeva na 100.000 stanovnika.² Temeljem razlika u kliničkim i histopatološkim karakteristikama bolesti povijesno su IIM podijeljene u četiri kategorije: polimiozitis, dermatomiozitis, juvenilni dermatomiozitis i miozitis in-

kluzijskih tjelešaca (engl. *inclusion body myositis* – IBM).³ Polimiozitis je karakteriziran postupnim razvojem mišićne slabosti proksimalnih mišićnih grupa, a dermatomiozitis uz mišićnu slabost obilježava tipični kožni osip.⁴ IBM je entitet sa sporije progredirajućim obrascem mišićne slabosti koja zahvaća i proksimalne i distalne mišiće na udovima. U zadnjih četrdesetak godina, osim ove četiri osnovne kategorije, opi-

Adresa za dopisivanje:

Domagoj Andrić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-2209-7635>
Odjel za reumatologiju i medicinsku rehabilitaciju reumatoloških bolesnika,
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice,
Gajeva 2, 49217 Krapinske Toplice, e-pošta: domagoj.andric@sbkt.hr

Primljeno 10. svibnja 2020., prihvaćeno 16. rujna 2020.

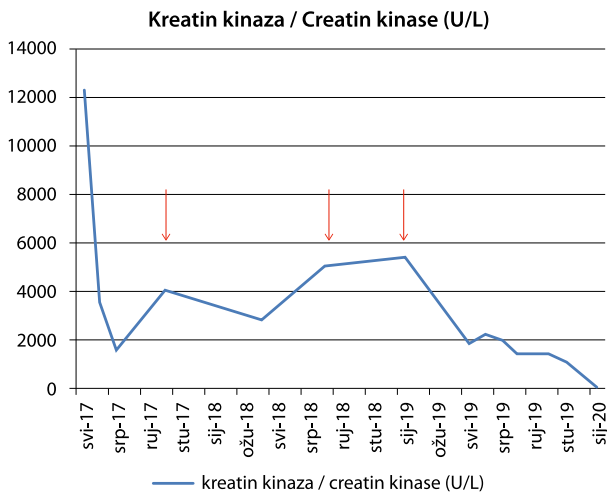
sani su i drugi klinički i patohistološki fenotipovi miozitisa: sindrom antisintetaze, amiopatski dermatomiozitis, imunogeno posredovani nekrotizirajući miozitis (engl. *immune-mediated necrotizing myositis* – IMNM).⁵ Pronalazak autoantitijela specifičnih za miozitis (engl. *myositis specific autoantibodies* – MSA) i autoantitijela povezanih s miozitisom (engl. *myositis associated autoantibodies* – MAA) pomogao je u razlikovanju različitih podtipova IIM-a, prognozi tijeka bolesti i procjeni odgovora na terapiju.⁶ Dosad je otkriveno petnaestak MSA za koje je utvrđeno da su monospecifični za određeni klinički fenotip, tj. u pojedinog bolesnika se otkriva samo jedna vrsta protutijela.⁷ Anti-SRP (engl. *signal recognition particle* – SRP) i anti-HMGCR (engl. *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase* – HMGCR) protutijela javljaju se u IMNM-u, entitetu kod kojega je patohistološki u mišiću manje izražen upalni infiltrat, a naglašenija je nekroza mišićnih vlakana.⁸ Anti-SRP protutijela povezuju se s težim kliničkim tijekom bolesti. Klinička slika miozitisa može se preklapati i s drugim bolestima vezivnog tkiva kao što su sustavni eritemski lupus, reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, sustavna skleroza ili miješana bolest vezivnog tkiva, gdje su MAA koristan dijagnostički biomarker.⁶ Patogeneza oštećenja mišića i nastanka mišićne slabosti u IIM-u nije u potpunosti razjašnjena, a uključuje stanične i humoralne imunogene te neimunogene mehanizme.⁹ U ranoj fazi bolesti patohistološki u mišićnim vlaknima dominiraju upalni infiltrati CD4+ i CD8+ T limfocita, makrofaga i drugih stanica, ali njihova prisutnost ne pokazuje dobru korelaciju s kliničkim simptomima. Neimunogeni mehanizmi poremećaja energetskog metabolizma mišićnih stanica vjerojatno pridonose mišićnoj slabosti u ranoj fazi bolesti.¹⁰ Kasna faza bolesti obilježena je atrofijom mišićnih vlakana, masnom supstitucijom i fibrozom koje uzrokuju ireverzibilno oštećenje strukture i funkcije zahvaćenog mišića. Farmakološka terapija IIM-a temelji se na protuupalnoj terapiji sustavnim glukokortikoidima, imunosupresivnoj i imunomodulirajućoj terapiji. Unatoč pravovremenoj farmakološkoj terapiji kojom se smanjuje upalna aktivnost u mišićima, slabost često perzistira i dovodi do značajnog ograničenja u aktivnostima svakodnevnog života (ASŽ) i smanjenja kvalitete života bolesnika.¹¹ Temelj nefarmakološkog liječenja miozitisa jesu vježbe kojima se ostvaruju pozitivni učinci na aktivnost bolesti, funkciju mišića i opće zdravlje.¹² Intenzivna istraživanja na području rehabilitacije miozitisa u zadnjih dvadesetak godina sugeriraju da vježbanje kod bolesnika ne pogoršava aktivnost bolesti i ne uzrokuje mišićno oštećenje.¹³ Rehabilitacija bolesnika s IIM-om temelji se na individualiziranim vježbama izdržljivosti (engl. *endurance exercise*), vježbama snazjenja mišića (engl. *strength exercise*) ili kombinaciji jednog i drugog.¹⁴ U literaturi se mogu pronaći razli-

čiti rehabilitacijski protokoli za bolesnike kod kojih je bolest pod kontrolom ili u fazi egzacerbacije bolesti odnosno novodijagnosticirane bolesti. Heterogenost miozitisa i njihova mala incidencija u populaciji razlogom su nepostojanja specifičnih smjernica za rehabilitaciju. Program vježbi je stoga potrebno prilagoditi pojedinom tipu miozitisa i kliničkim osobitostima pojedinog bolesnika, vodeći računa i o ekstramuskularnim manifestacijama bolesti.⁵

Prikaz bolesnika

Četrdesetjednogodišnji muškarac s mišićnom slabošću ramenog i zdjeličnog obruča i otežanoga gutanja hospitaliziran je u svibnju 2017. godine na odjelu neurologije u kliničkoj ustanovi u Zagrebu radi dijagnostičke obrade mišićne slabosti. Simptomi mišićne slabosti u rukama i nogama započeli su 6 mjeseci prije prve hospitalizacije, nakon kratkotrajnog febriliteta i preboljene viroze, a 2–3 mjeseca od javljanja prvih simptoma značajno su se pogoršali. Ustajanje, hod po stubama i podizanje ruku iznad glave postali su mu zahtjevni, a primijetio je i da otežano guta čvrstu hranu. Tri mjeseca od početka bolesti tjelesna masa mu se smanjila za 7 kg. Osnovni laboratorijski nalazi učinjeni po obiteljskom liječniku (kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, osnovni biokemijski pokazatelji) nisu pokazali odklon u referentnim vrijednostima. Mišićni enzimi (kreatin kinaza – CK, laktat dehidrogenaza – LDH, mioglobin) tada nisu analizirani. Tijekom hospitalizacije u svibnju 2017. godine proširena je dijagnostička obrada i zabilježene su višestruko povišene vrijednosti mišićnih enzima u serumu (CK > 12000 U/L). Elektromioneurografski nalaz slijedio je mioopatski obrazac te je interdisciplinarnom suradnjom s reumatologom postavljena dijagnoza polimiozitisa. Dijagnoza je potvrđena biopsijom mišića i dodatnom analizom seruma na MSA. Anti-SRP protutijela bila su visoko pozitivna. Bolesnik je zadovoljio EULAR/ACR kriterije za definitivnu dijagnozu IMNM-a. Dodatnom dijagnostičkom obradom isključene su druge moguće pridružene bolesti i zahvaćenost drugih organskih sustava. Započeto je liječenje visokim dozama glukokortikoida, intravenskim imunoglobulinima (1g/kg) tijekom 5 dana te metotreksatom 20 mg tjedno. Tri tjedna od početka medikamentoznog liječenja razina CK u serumu značajno se smanjila na 3520 U/L (slika 1.). Mišićna slabost i funkcionalna onesposobljenost su perzistirali te je bolesnik nakon četiri tjedna liječenja u kliničkoj bolnici premješten na nastavak liječenja u rehabilitacijsku ustanovu. Pri prijemu na rehabilitaciju učinjena je klinička, laboratorijska i funkcionalna evaluacija bolesnika. Mjere procjene funkcionalnog statusa i praćenja ishoda rehabilitacije bile su: procjena snage mišića proširenim manualnim mišićnim testom (engl. *manual*

muscle test – MMT) u rasponu 0–5; bolesnikova procjena aktivnosti bolesti koja je mjerena vizualnom analognom ljestvicom (engl. *visual analogue scale* –



↓ egzacerbacija bolesti / exacerbation of disease

SLIKA 1. ŠEMATSKI PRIKAZ KRETANJA VRIJEDNOSTI ENZIMA KREATIN KINAZE (CK) U SERUMU BOLESNIKA OD SVIBNJA 2017. DO SIJEČNJA 2020. GODINE. FIZIOLOŠKI RASPON VRIJEDNOSTI CK ZA MUŠKARCE JE 26–192 U/L.

FIGURE 1. SCHEMATIC REPRESENTATION OF CREATIN KINASE (CK) VALUES IN PATIENT'S SERUM FROM MAY 2017 JANUARY 2020. PHYSIOLOGIC REFERENCE VALUE FOR MEN IS 26–192 U/L.

VAS) u rasponu 0–100 mm; upitnik za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index – HAQ-DI*). Za procjenu aerobnog kapaciteta učinjeno je ergometrijsko testiranje. Periodično se provjeravala i serumska razina mišićnih enzima (CK). Pri prijemu na rehabilitaciju kod bolesnika je bila izražena slabost mišića ramenog i zdjeličnog obruča te fleksora vrata, znatno smanjen aerobni kapacitet (indirektna procjena na ergometru 2.8 MET), a vrijednost HAQ-DI od 1,75 upućivala je na srednje tešku do tešku onesposobljenost. Bolesnikova procjena aktivnosti bolesti bila je visoka (VAS 70 mm), što je vidljivo u tablici 1.

Rehabilitacijski program bio je temeljen na vježbama snaženja mišića i povećanju mišićne izdržljivosti. Provođene su individualizirane vježbe s otporima prilagođene jakosti pojedinih mišićnih skupina, koristeći težinu vlastitog tijela, utege i elastične trake; aerobni trening na biciklu ergometru na 60–80% maksimalne srčane frekvencije i aerobni trening umjerenog intenziteta u bazenu (plivanje) uz vježbe snaženja mišića u vodi. Nastavljena je imunosupresivna i protuupalna terapija po reumatologu. Nakon četiri tjedna rehabilitacije poboljšana je aerobni kapacitet bolesnika (3.7 MET), snaga pojedinih mišića ramenog i zdjeličnog obruča mjerena manualnim mišićnim testom bila je u poboljšanju, reducirana je stupanj funkcionalne one-

TABLICA 1. MJERE AKTIVNOSTI BOLESTI I MJERE ISHODA

TABLE 1. DISEASE ACTIVITY MEASURES AND OUTCOME MEASURES

Mjera aktivnosti bolesti /mjera ishoda / Disease activity measure/outcome measure	19.6.2017. (početak stacionarne rehabilitacije / start date of inpatient rehabilitation)	24.7.2017. (završetak stacionarne rehabilitacije / end date of inpatient rehabilitation)	18.2.2019. (reumatološka ambulanta / outpatient rheumatology clinic)	25.2.2020. (reumatološka ambulanta / outpatient rheumatology clinic)
MMT odabranih mišića aksijalnog i perifernog skeleta / MMT of axial and peripheral muscle groups tested	IP 2/5 bil. HAM 3/5 bil. GM 3/5 d, 3+/5 l. QF 4+/5 d, 4+/5 l. DM 2/5 bil. TRAP 2+/5 bil. PM 2+ l, 3+ d. WF 5/5 bil. WE 5/5 bil. AD 5/5 bil. AP 5/5 bil. NF 3/5	IP 2+/5 bil. HAM 3+/5 bil. GM 3/5 d, 3+/5 l. QF 4+/5 bil. DM 3/5 bil. TRAP 4+/5 bil. PM 3 l, 3+ d. WF 5/5 bil. WE 5/5 bil. AD 5/5 bil. AP 5/5 bil. NF 3+/5	IP 2/5 bil. HAM 5/5 bil. GM 2+/5 d, 2+/5 l. QF 5/5 bil. DM 4/5 l, 5/5 d. TRAP 5/5 bil. WF 5/5 bil. WE 5/5 bil. NF 4/5	IP 3+/5 bil. HAM 5/5 bil. GM 3+/5 d, 3+/5 l. QF 5/5 l, 4/5 d. DM 5/5 bil. TRAP 5/5 bil. WF 5/5 bil. WE 5/5 bil. NF 5/5
HAQ-DI	1,75	0,85	0,0	0,0
Ergometrija / Ergometry	50 W/2.8 MET	75 W/3.7 MET	–	–
CK	2742 U/L	1598 U/L	1316 U/L	930 U/L
VAS aktivnosti bolesti (bolesnik) / Patient disease activity assessment (VAS)	70 mm	50 mm	14 mm	18 mm

MMT – manualni mišićni test / manual muscle test; IP – iliopsoas / iliopsoas muscle; HAM – skupina Hamstrings / „Hamstrings“ group of muscles; GM – gluteus maximus / gluteus maximus muscle; QF – quadriceps femoris / quadriceps femoris muscle; DM – deltoideus / deltoideus muscle; TRAP – trapezius – gornji dio / trapezius muscle – upper part; PM – pectoralis major / pectoralis major muscle; WF – fleksori šake / wrist flexors; WE – ekstenzori šake / wrist extensors; AF – fleksori stopala / ankle plantar flexors; AD – ekstenzori stopala / ankle dorsiflexors; NF – fleksori vrata / neck flexors; l – lijevo / left, d – desno / right, bil – obostrano / bilateral; CK – kreatin kinaza / creatin kinase; VAS – vizualno-analogni ljestvica / visual analog scale.

sposobljenosti (HAQ-DI 0.85) na blagu do umjerenu onesposobljenost (tablica 1.). Vrijednosti mišićnih enzima u serumu za vrijeme rehabilitacije kontinuirano su pokazivale regresivnu dinamiku (slika 1.). Bolesnik je nakon otpusta iz rehabilitacijske bolnice nastavio samostalno vježbati (vježbe snaženja mišića u teretani, aerobni trening – plivanje), nastavljena je medikamentozna terapija i redovito kliničko praćenje po reumatologu. Bolesnik je u tri navrata imao egzacerbaciju bolesti koja se manifestirala dodatnim slabljenjem proksimalnih mišićnih skupina i porastom mišićnih enzima u serumu (slika 1.). Devetnaest mjeseci nakon prve hospitalizacije ponovno je zbog pogoršanja bolesti hospitaliziran na reumatološkom odjelu u kliničkoj ustanovi. Kliničko poboljšanje je ostvareno privremenim povišenjem doze glukokortikoida, a uz stalnu terapiju metotreksatom tada su u terapiju uvedeni i parenteralni imunoglobulini jednom mjesečno. Unatoč redovnoj terapiji i dobrom kliničkom odgovoru, u intervalu praćenja nisu nikada postignute fiziološke vrijednosti CK u serumu (slika 1.). Razmatra se uvođenje rituksimaba u terapiju. Dvije godine nakon prve hospitalizacije opserviran je u hitnoj internističkoj ambulanti zbog undulacije atrijske koja je parenteralnim amiodaronom uspješno konvertirana u sinus ritam. Naknadno učinjenom neinvazivnom kardiološkom obradom nisu pronađena patološka odstupanja te nije bilo potrebe za uvođenjem diferentne kardiološke terapije. Nakon isteka osamnaest mjeseci i trideset mjeseci od početka liječenja učinjena je reevaluacija mišićne snage i funkcionalne onesposobljenosti po fizijatru (tablica 1.). Snaga mišića ramenog obruča i fleksora vrata u potpunosti se oporavila, dok je snaga pojedinih mišića zdjeličnog obruča ostala smanjena. Bolesnik nema ograničenja u aktivnostima svakodnevnog života.

Diskusija

Pristup rehabilitaciji u upalnim reumatskim bolestima u prošlosti je bio temeljen na mirovanju i poštediteljske aktivnosti, najviše zbog straha da mišićni rad može pogoršati sustavnu upalu i time naštetiti zahvaćenim organima.¹⁵ Paradigma se u posljednjih četrdesetak godina u potpunosti promijenila zahvaljujući brojnim znanstvenim studijama koje ukazuju na to da aktivne vježbe ne pogoršavaju upalnu aktivnost u upalnim reumatskim bolestima, već mogu djelovati i protuupalno.¹⁶ Publiciran je niz znanstvenih radova u kojima se polemizira o pozitivnoj ulozi tjelovježbe u smanjivanju kronične upale niskog stupnja (engl. *chronic low-grade inflammation*).^{17,18} Smatra se da je kronična upala važan čimbenik u nastanku kroničnih nezaraznih bolesti poput šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti i pojedinih tumora, koje su na svjetskoj razini najveći uzrok mortaliteta i onesposobljenosti.¹⁹ Budući da je rizik na-

stanka kroničnih nezaraznih bolesti u bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti povišen, redovita tjelovježba je prepoznata kao bitan čimbenik smanjenja rizika.²⁰ O protuupalnom učinku tjelovježbe u zdravoj populaciji postoje brojni dokazi¹⁸, a mehanizmi kojima se protuupalni učinci vježbi ostvaruju u upalnim reumatskim bolestima još uvijek se istražuju. Otkriveno je da se skeletni mišići ponašaju poput endokrinološkog organa komunicirajući s drugim organskim sustavima preko sekrecije specijaliziranih citokina u sustavnu cirkulaciju. Takvi citokini, koji se još nazivaju miokinima, oslobađaju se iz mišića u cirkulaciju nakon svake vježbe (npr. interleukin 6 – IL-6) te mogu inducirati sustavne protuupalne učinke.²¹ Temeljem ovih spoznaja vježbu možemo smatrati adjuvantnom terapijom u upalnim reumatskim bolestima.

Prvi prikazi bolesnika s miozitisom u kojima je dokazana neškodljivost tjelovježbe objavljeni su početkom 90-ih godina 20. stoljeća^{22,23}, nakon čega su objavljeni i prvi randomizirani kontrolirani pokusi bolesnika u stabilnoj fazi bolesti.^{17–20} U navedenim istraživanjima vježbe nisu pogoršale aktivnost bolesti, a imale su statistički značajne učinke na povećanje mišićne snage, aerobni kapacitet, funkcionalne ishode i kvalitetu života. Odabir tipa vježbi varirao je od istraživanja do istraživanja, a provedeni su programi koji su se bazirali na treningu mišićne izdržljivosti (engl. *endurance training*) ili treningu snaženja mišića (engl. *strength training*) uz vježbe istezanja mišića (engl. *stretching*). Vježbe za povećanje mišićne izdržljivosti tipično su se provodile na biciklu ili steperu (engl. *step aerobics*) u rehabilitacijskom centru ili kod kuće, s ciljnim intenzitetom vježbanja 50–80% VO₂ max kroz 5–12 tjedana.^{24,27–29} Za vježbe snaženja mišića provedeni su različiti protokoli od laganog do intenzivnog treninga, ovisno o mišićnoj izvedbi ispitanika na početku istraživanja.^{24,25,30–32} Iako definitivnih preporuka o odabiru tipa i intenziteta vježbi u upalnim idiopatskim mioopatijama za sada nema, u preglednim se člancima mogu pronaći sažetci rehabilitacijskih protokola koji su korišteni u dosadašnjim istraživanjima.^{13,14,33–35} U sustavnom pregledu iz 2019. godine u kojem je analizirana sigurnost i učinkovitost tjelovježbe u IIM-u, autori preporučuju trening mišićne izdržljivosti na biciklu ili steperu tri puta tjedno, a dodatni trening snaženja mišića smatraju sigurnim za primjenu, iako jasnih zaključaka o učincima takvog treninga iz dosadašnjih istraživanja još nemamo.¹³ Kod našeg bolesnika odabrali smo vježbe snaženja mišića s malim otporima zbog izražene slabosti proksimalnih mišićnih skupina i nemogućnosti izvođenja antigravitacijskog pokreta u ramenom i zdjeličnom obruču. Intenzitet aerobnog treninga na biciklu ergometru odredili smo prema maksimalnoj srčanoj minutnoj frekvenciji (engl. *heart rate maximum* – HR max). Trening je proveden na 60–80% HR max, što je u skladu s preporukama objav-

ljenim u dosadašnjim istraživanjima.¹⁴ Bolesnik je dobro podnosio trening izdržljivosti i vježbe snage, a vrijednosti mišićnih enzima u serumu tijekom akutne rehabilitacije pratile su regresivnu dinamiku.

Mjere ishoda rehabilitacije znatno se razlikuju od studije do studije. Kako bi se ujednačili kriteriji za procjenu aktivnosti bolesti, praćenje ishoda rehabilitacije i učinka medikamentoznog liječenja, dvije grupe stručnjaka pod nazivima *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* (IMACS) i *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO) predložile su niz ključnih mjera (engl. *core set measures*) za procjenu aktivnosti bolesti i oštećenja ciljnih organa izazvanih idiopatskim upalnim mioopatijama.³⁶ Za procjenu aktivnosti bolesti predložen je set od 6 ključnih mjera: globalna procjena aktivnosti bolesti mjerena VAS-om ili Likertovom ljestvicom od strane bolesnika i liječnika, snaga mišića aksijalnog i perifernog skeleta izražena s MMT, tjelesna funkcija mjerena validiranim alatom (npr. HAQ), laboratorijska procjena aktivnosti mišićnih enzima (CK, LDH, aldolaza, alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza) i procjena zahvaćenosti drugih organskih sustava (koža, zglobovi, gastrointestinalni sustav, srce, pluća).³⁶ Učinjena je validacija i standardizacija ovih mjera te su predloženi kriteriji kojima se kvantificira klinički značajno poboljšanje.³⁷ U našem slučaju koristili smo sljedeće metode: procjenu snage mišića proširenim MMT-om, bolesnikovu procjenu aktivnosti bolesti mjerenu VAS-om, HAQ-DI i serumska razina mišićnih enzima (CK). U kliničkim istraživanjima za kvantitativnu procjenu mišićne snage često se koristi izokinetički dinamometar, osobito kod bolesnika s manje izraženim deficitom snage. U našem slučaju nismo mogli provesti izokinetičko testiranje jer pojedine mišićne skupine nisu imale antigravitacijski pokret (MMT <3). Stoga smo za procjenu mišićne snage koristili isključivo MMT. Za procjenu mišićne snage i izdržljivosti može se koristiti i funkcionalni indeks (engl. *functional index* – FI).³⁸ To je test za mjeru funkcionalne onesposobljenosti mišića u IIM-u, budući da MMT kod manje izražene slabosti mišića može biti nepouzdan. Originalni FI sastoji se od 14 mjerenja kojima se procjenjuje snaga i izdržljivost aksijalnih, perifernih i respiratornih mišića. Testiranje je vremenski zahtjevno pa su autori objavili i validirali revidiranu verziju, FI 2, kod koje se testira sposobnost ponavljanja pokreta (60 ili 120 puta) u 7 mišićnih grupa.³⁹ Iako je izravno mjerenje aerobnog kapaciteta spirometrijom najpouzdaniji način mjerenja VO₂ max, neizravna procjena aerobnog kapaciteta ergometrijskim testiranjem često se koristi u kliničkoj praksi. Ergometrijsko testiranje sa snimanjem EKG-a u našem je slučaju bilo metoda izbora.

Gubitak mišićne snage i izdržljivosti vodeći su znakovi zahvaćenosti mišića u IIM-u. Iako je u akutnoj

fazi slabost mišića vjerojatno posljedica nekroze mišićnih vlakana posredovane imunološkim mehanizmima, u kroničnoj fazi nastupa mišićna atrofija s masnom supstitucijom i fibrozom. Neimunosni mehanizmi koji doprinose mišićnoj slabosti kompleksni su i nisu do kraja istraženi.³⁵ Razumijevanje neimunosnih mehanizama nastanka mišićne slabosti postaje važan aspekt u istraživanjima jer se pokazalo da mišićna slabost slabo korelira s prisutnošću upalnih infiltrata u mišićima i može perzistirati usprkos učinkovitoj protuupalnoj terapiji.⁴⁰ U literaturi je moguće pronaći različite hipoteze neimunosnih uzroka mišićne slabosti poput patogeneze stresnog odgovora endoplazmatskog retikuluma koji može inducirati promjene energetskog metabolizma stanice i uzrokovati disfunkciju kontrakcije mišićnih vlakana.¹⁰ Oporavak mišićne snage i izdržljivosti u IIM-u ovisi o brojnim čimbenicima: o vremenu početka liječenja bolesti od nastanka prvih simptoma, kliničkom i serološkom tipu miozitisa, dobi i komorbiditetima. Glukokortikoidi također mogu izazvati slabost mišića (steroidna mioopatija), što predstavlja dodatni problem u rehabilitaciji bolesnika.⁴¹ Kod našeg bolesnika tijekom tri godine praćenja vidljiv je spori oporavak mišićne snage ramenog obruča i nepotpuni oporavak fleksora i ekstenzora kuka. Otegotna okolnost u ovom slučaju jest kašnjenje u postavljanju dijagnoze i početku liječenja (6 mjeseci od javljanja prvih simptoma). Također, miozitis s anti-SRP protutijelima, koji se u literaturi još kategorizira kao IMNM, manifestira se težom kliničkom slikom, opsežnijim zahvaćanjem mišića, lošijim ishodima i učestalim relapsima.^{42–44} Tomu u prilog govori i naš slučaj gdje se prati perzistentna mišićna slabost s višestruko povišenim mišićnim enzimima unatoč provedenim farmakološkim i nefarmakološkim mjerama. Znanstveni radovi o učinku tjelovježbe kod IMNM-a su rijetki.⁴⁵ Nadamo se da će istraživanja u budućnosti pojasniti mehanizme kako bismo bolje razumjeli zašto je IMNM rezistentniji na standardnu terapiju u odnosu na druge IIM-e i time doprinijeti razvijanju boljih terapijskih protokola.

Povezanost tjelovježbe sa smanjenjem upalne aktivnosti miozitisa potvrđena je molekularnim mehanizmima. Nader i suradnici su analizom transkripcije m-RNA dokazali da se nakon sedmotjednog treninga snaženja mišića smanjuje ekspresija gena koji su povezani s upalom i fibrozom.⁴⁶ Također, Munters i suradnici su molekularnom analizom bioptata mišića ispitanika prije i nakon dvanaestotjednog treninga izdržljivosti pokazali da vježba utječe na povećanu ekspresiju gena odgovornih za rast kapilara, stvaranje mitohondrija, sintezu proteina i hipertrofiju mišićnih vlakana, dok se geni odgovorni za upalu i stresni odgovor endoplazmatskog retikula manje prepisuju.⁴⁷ Studije s vježbama u akutnoj fazi novootkrivenog miozitisa ili u refrakternom tipu bolesti metodološki su lošije kvalitete

zbog malog broja istraživanih bolesnika i nemogućnosti randomizacije. Ipak, i u klinički aktivnoj bolesti vježbe su se pokazale sigurnima jer nisu dovele do pogoršanja mišićne snage i funkcije, a razina mišićnih enzima nije porasla.^{48–50} Tomu u prilog ide i primjer našeg bolesnika kod kojega se tijekom rehabilitacije, koja je započeta u vrijeme akutne faze miozitisa, već tri tjedna nakon početka medikamentoznog liječenja bilježi daljnji oporavak vrijednosti mišićnih enzima u serumu, unatoč intenzivnoj mišićnoj aktivnosti.

Za bolesnike koji ne mogu izvoditi vježbe s otporima visokog intenziteta (npr. izražena slabost mišića, akutna faza bolesti) posljednjih je godina u fokusu interesa modalitet vježbanja s parcijalnom restrikcijom krvotoka (engl. *partial blood flow restriction* – BFR).⁵¹ U tom načinu vježbanja manžeta za napuhavanje ili elastični kompresivni zavoj aplicira se na ekstremitet proksimalno od ciljane mišićne skupine, čime se smanjuje dovod krvi u mišiće. Hipotetski se na taj način u mišiću stvaraju hipoksični uvjeti koji induciraju mišićnu hipertrofiju. Cilj je takvog pristupa vježbama s manjim otporima, s 20–40% maksimalne mase koju ispitanik može jednom podignuti (engl. *1 repetition maximum* – 1RM) postići rezultate za koje su u fiziološkim uvjetima potrebna veća opterećenja (70% 1RM). Iako mehanizmi na kojima počiva učinak BFR-a još nisu u potpunosti razjašnjeni, dokazi upućuju na to da vježbe s malim otporima uz parcijalnu restrikciju krvotoka dovode do mišićne hipertrofije i povećanja mišićne snage u zdravoj populaciji i u pojedinim bolestima u kojima se javlja mišićna slabost (osteoartritis, IBM, posttraumatska mišićna slabost).⁵¹ Stupanj okluzije krvotoka na ekstremitetu se određuje individualno, a u praksi se najčešće određuje tlak potpune okluzije arterija (engl. *total arterial limb occlusive pressure* – LOP) te se odabire postotak LOP-a kojim se izaziva BFR. Mattar i suradnici su na kohorti od 13 pacijenata s polimiozitisom/dermatomiozitisom provodili 12-tjedni trening snaženja natkoljениčnih mišića koristeći male otpore (30% 1RM) uz BFR manžetu na 70% LOP-a u ingvinalnoj razini. Trening je doveo do povećanja snage mišića, hipertrofije i funkcionalne izvedbe, a bez kliničkih ili laboratorijskih znakova oštećenja mišića.⁵² Bolesnici s IBM-om u pravilu nemaju dobar odgovor na imunosupresivnu terapiju i imaju značajan gubitak mišićne snage na godišnjoj razini. Dosadašnje studije utjecaja vježbi na funkciju mišića pokazuju da bolesnici s IBM-om vježbanjem također ostvaruju klinički značajne promjene u mišićnoj snazi i aerobnom kapacitetu.^{29,53} Recentno su objavljene dvije randomizirane kontrolirane studije o utjecaju treninga snaženja mišića uz BFR kod bolesnika s IBM-om.^{54,55} Jorgensen i suradnici su istražili učinak 12-tjednog treninga snaženja mišića uz BFR na bolesnike s IBM-om.⁵⁵ Trening nije poboljšao mišićnu funkciju i snagu u skupini koja je vježbala, ali su vježbe spriječile daljnji gubitak mi-

šićne snage koji je zabilježen u kontrolnoj skupini. Jensen i suradnici su analizirali utjecaj vježbi s BFR-om na ekspresiju imunoloških stanica u biopsatima natkoljениčnih i potkoljениčnih mišića bolesnika s IBM-om.⁵⁴ Primijećena je povećana ekspresija CD3+/8– NK stanica u grupi koja je vježbala u odnosu na kontrolnu grupu, što sugerira da vježba mijenja imunosti odgovor u mišićima, ali nije jasno kakav će se učinak na mišićnu funkciju time ostvariti. Infiltracija T limfocita i makrofaga koji podržavaju upalnu aktivnost nije zamijećena, što upućuje na sigurnu primjenu vježbe kod ovih bolesnika. Potrebna su daljnja istraživanja koja će razjasniti na koji način vježbe u IBM-u utječu na aktivnost bolesti i funkciju mišića.

Raznovrsnost kliničkih slika u spektru IIM-a i različit odgovor na terapiju danas se povezuju s identifikacijom MSA koji su obično monospecifični za svakog bolesnika.⁵ Anti-SRP, koji je izoliran u serumu bolesnika iz ovog prikaza, često se povezuje s lošijim odgovorom na standardnu medikamentoznu terapiju.⁵⁶ Kod našeg bolesnika, unatoč kontinuiranoj terapiji glukokortikoidima, metotreksatom i parenteralnim imunoglobulinima, uz redovitu tjelovježbu ne postiže se normalizacija vrijednosti CK u serumu. Iako reumatolog razmatra druge farmakološke opcije poput terapije rituksimabom, redovita tjelovježba zbog svojih opisanih učinaka ostaje temelj liječenja ovog bolesnika. Uloga fizijatra i educiranog fizioterapeuta u praćenju ovakvih bolesnika može doprinijeti boljoj kontroli bolesti i ranijem prepoznavanju komplikacija.¹²

Zaključak

Positivan utjecaj vježbanja na klinički tijek bolesti u IIM-u, neovisno o tome radi li se o klinički neaktivnoj fazi bolesti, novootkrivenom miozitisu ili recidivu bolesti, promiče tjelovježbu kao važnu nefarmakološku mjeru u rutinskom liječenju bolesnika. Dosadašnje studije s različitim protokolima vježbi pokazale su da je tjelovježba sigurna za primjenu te učinkovita u povećanju mišićne snage, hipertrofije, izdržljivosti, funkcije i kvalitete života bolesnika. Ovaj prikaz bolesnika potvrđuje dosadašnje spoznaje o neškodljivosti i učinkovitosti tjelovježbe u akutnom stadiju miozitisa, a dodatno daje uvid u trogodišnji klinički tijek anti-SRP pozitivnog miozitisa sa slabijim odgovorom na standardnu farmakološku terapiju. Također ukazuje na neophodnost stacionarne rehabilitacije kod značajnog funkcionalnog deficita bolesnika s IIM-om u specijaliziranim rehabilitacijskim centrima koji imaju mogućnost interdisciplinarnu i multidisciplinarnu skrb. Bolesnici s miozitisom zahtijevaju redovito praćenje reumatologa i drugih specijalista ovisno o ekstrapirakularnim manifestacijama bolesti, a uloga rehabilitacijskog tima je stvaranje i adaptacija programa vježbi prema individualnim karakteristikama i mogućnostima svakog bolesnika.

LITERATURA

1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015;372(18):1734–47.
2. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol Oxf Engl* 2015;54(1):50–63.
3. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325(21):1487–98.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344–7.
5. Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE. Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45(4):569–81.
6. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016;280(1):8–23.
7. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(5):290–302.
8. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52(1):1–19.
9. Rayavarapu S, Coley W, Nagaraju K. An update on pathogenic mechanisms of inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(6):579–84.
10. Lightfoot AP, Nagaraju K, McArdle A, Cooper RG. Understanding the origin of non-immune cell-mediated weakness in the idiopathic inflammatory myopathies – potential role of ER stress pathways. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(6):580–5.
11. Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Váncsa A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatol Oxf Engl* 2005;44(1):83–8.
12. Alexanderson H. Exercise in Myositis. *Curr Treat Options Rheumatol* 2018;4(4):289–98.
13. Van Thillo A, Vulsteke J-B, Van Assche D, Verschueren P, De Langhe E. Physical therapy in adult inflammatory myopathy patients: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2019;38(8):2039–51.
14. Alexanderson H. Physical exercise as a treatment for adult and juvenile myositis. *J Intern Med* 2016;280(1):75–96.
15. Partridge RE, Duthie JJ. Controlled Trial of the Effect of Complete Immobilization of the Joints in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1963;22(2):91–9.
16. Perandini LA, de Sá-Pinto AL, Roschel H i sur. Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):218–24.
17. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2008. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2615833/>. [Pristupljeno: 9. 2. 2020.]
18. Cronin O, Keohane DM, Molloy MG, Shanahan F. The effect of exercise interventions on inflammatory biomarkers in healthy, physically inactive subjects: a systematic review. *QJM Mon J Assoc Phys* 2017;110(10):629–37.
19. Daar AS, Singer PA, Leah Persad D i sur. Grand challenges in chronic non-communicable diseases. *Nature* 2007;450(7169):494–6.
20. Cooney JK, Law R-J, Matschke V i sur. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *J Aging Res* 2011;2011:681640.
21. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(2):86–97.
22. Hicks JE, Miller F, Plotz P, Chen TH, Gerber L. Isometric exercise increases strength and does not produce sustained creatinine phosphokinase increases in a patient with polymyositis. *J Rheumatol* 1993;20(8):1399–401.
23. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993;20(8):1340–4.
24. Alemo Munters L, Dastmalchi M, Katz A i sur. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2013;15(4):R83.
25. Alemo Munters L, Dastmalchi M, Andgren V i sur. Improvement in health and possible reduction in disease activity using endurance exercise in patients with established polymyositis and dermatomyositis: a multicenter randomized controlled trial with a 1-year open extension followup. *Arthritis Care Res* 2013;65(12):1959–68.
26. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M i sur. Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol* 1998;37(12):1338–42.
27. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M i sur. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998;37(2):196–200.
28. Bertolucci F, Neri R, Dalise S, Venturi M, Rossi B, Chisari C. Abnormal lactate levels in patients with polymyositis and dermatomyositis: the benefits of a specific rehabilitative program. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;50(2):161–9.
29. Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ i sur. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10(4):178–84.
30. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):768–77.
31. Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, Borg K. Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction. *J Rehabil Med* 2003;35(1):31–5.
32. Chung Y-L, Alexanderson H, Pipitone N i sur. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: Six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):694–702.
33. Babić-Naglić Đ. Vježbe kod miozitisa – aktivna terapijska mjera? *Reumatizam* 2012;59(2):73–6.
34. de Oliveira DS, Misse RG, Lima FR, Shinjo SK. Physical exercise among patients with systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol Lond Engl* 2018;58(1):5.
35. Munters LA, Alexanderson H, Crofford LJ, Lundberg IE. New Insights into the Benefits of Exercise for Muscle Health in Patients with Idiopathic Inflammatory Myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(7):429.
36. Miller FW, Rider LG, Chung YL i sur. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Oxf Engl* 2001;40(11):1262–73.

37. Rider LG, Werth VP, Huber AM *i sur.* Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res* 2011;63 Suppl 11:S118–157.
38. Josefson A, Romanus E, Carlsson J. A functional index in myositis. *J Rheumatol* 1996;23(8):1380–4.
39. Alexanderson H, Broman L, Tollbäck A, Josefson A, Lundberg IE, Stenström CH. Functional index-2: Validity and reliability of a disease-specific measure of impairment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):114–22.
40. Englund P, Lindroos E, Nennesmo I, Klareskog L, Lundberg IE. Skeletal muscle fibers express major histocompatibility complex class II antigens independently of inflammatory infiltrates in inflammatory myopathies. *Am J Pathol* 2001;159(4):1263–73.
41. Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* 2011;78(1):41–4.
42. Anquetil C, Boyer O, Wesner N, Benveniste O, Allenbach Y. Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy. *Autoimmun Rev* 2019;18(3):223–30.
43. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M *i sur.* Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:61.
44. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20(4):21.
45. de Souza JM, de Oliveira DS, Perin LA *i sur.* Feasibility, safety and efficacy of exercise training in immune-mediated necrotizing myopathies: a quasi-experimental prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(2):235–41.
46. Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H *i sur.* A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med Camb Mass* 2010;16(11–12):455–64.
47. Munters LA, Loell I, Ossipova E *i sur.* Endurance Exercise Improves Molecular Pathways of Aerobic Metabolism in Patients With Myositis. *Arthritis Rheumatol J* 2016;68(7):1738–50.
48. Mattar MA, Gualano B, Perandini LA *i sur.* Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2014;16(5):473.
49. Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29(5):295–301.
50. Alexanderson H, Munters LA, Dastmalchi M *i sur.* Resistive home exercise in patients with recent-onset polymyositis and dermatomyositis – a randomized controlled single-blinded study with a 2-year followup. *J Rheumatol* 2014;41(6):1124–32.
51. Hughes L, Paton B, Rosenblatt B, Gissane C, Patterson SD. Blood flow restriction training in clinical musculoskeletal rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017;51(13):1003–11.
52. Mattar MA, Gualano B, Perandini LA *i sur.* Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2014;16(5):473.
53. Johnson L, Edwards D, Walters S, Thickbroom G, Mastaglia F. The Effectiveness of an Individualized, Home-Based Functional Exercise Program for Patients With Sporadic Inclusion Body Myositis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;8(4):187–94.
54. Jensen KY, Jacobsen M, Schröder HD *i sur.* The immune system in sporadic inclusion body myositis patients is not compromised by blood-flow restricted exercise training. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):293.
55. Jørgensen AN, Aagaard P, Frandsen U, Boyle E, Diederichsen LP. Blood-flow restricted resistance training in patients with sporadic inclusion body myositis: a randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2018;47(5):400–9.
56. Allenbach Y, Benveniste O. Peculiar clinicopathological features of immune-mediated necrotizing myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(6):655–63.

