

Klinička važnost makromolekularne forme enzima kreatin kinaze

Clinical importance of macromolecular creatine kinase enzyme

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Potaknuti nedavnim slučajem iz naše redovite kliničke prakse, odlučili smo se javiti ovim pismom. U kratkim crtama, radilo se o 42-godišnjoj bolesnici koja je hospitalizirana i obrađivana od strane neurologa zbog vertiginoznih smetnji i ataksije. Anamnestički, osim ulceroznog kolitisa dijagnosticiranog 2003. godine koji je u posljednjih godinu dana u stabilnoj fazi uz terapiju mesalazinom, bolesnica nije teže bolovala. Učinjenom opsežnom neurološkom obradom (transkranijalski i dopler karotida, magnetska rezonancija mozga, elektroencefalogram, elektromioneurografija, evocirani potencijali, laboratorijska analiza likvora itd.), nije nađen značajan patološki supstrat. U rutinskim laboratorijskim nalazima višekratno je nađena povećana ukupna aktivnost enzima kreatin kinaze (CK) 401–445 U/L uz povećanu aktivnost i izoenzima CK-MB (engl. muscle-brain isoenzyme) do 549 U/L (vrijednosti više od ukupnog CK). S obzirom na takav klinički neočekivan nalaz stalno povećane aktivnosti CK i CK-MB izoenzima učinjena je i neinvazivna kardiološka obrada iako bolesnica nije imala značajnih tegoba u smislu zaduhe ili prekordijalnih opresija niti pri većim fizičkim aktivnostima. Ehokardiografski je nađeno morfološki i funkcionalno normalno srce, a na testu opterećenja bolesnica je dostigla teoretski maksimum za dob (125 W, 8.0 MET-a), bez poremećaja sinusnog ritma ili značajnih promjena ST-T-segmenta u elektrokardiogramu.

U Medicinsko-biokemijskom laboratoriju pri interpretaciji dobivenih povećanih aktivnosti ukupnog CK i aktivnosti izoenzima CK-MB većoj od aktivnosti ukupnog CK, upozoreno je na moguću prisutnost makroenzima CK. Također je određena i masena koncentracija CK-MB izoenzima (MEIA, Abbott, AxSYM) koja je iznosila 3,2 µg/L, a očekivane vrijednosti prema proizvođaču reagensa iznose <3,8 µg/L. Preporučeno je učiniti elektroforezu izoenzima CK. Elektroforezom izoenzima CK utvrđena je prisutnost dviju frakcija: 21,7% CK-MM i 78,3% CK-MB frakcija koja je

bila konstantna i nakon 14 dana (77,2%). Pretraživanjem dostupne literature, naišli smo na moguće objašnjenje povećanih aktivnosti CK i CK-MB izoenzima u naše bolesnice.

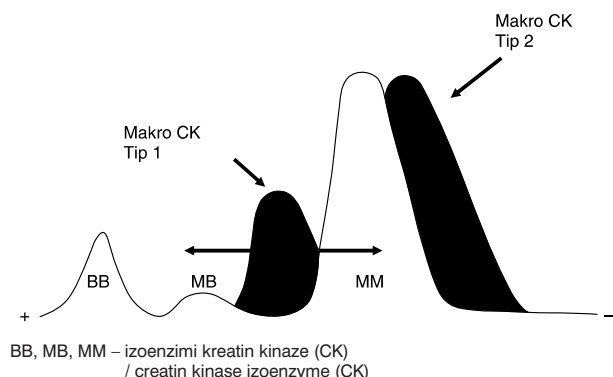
Postoje tri uobičajene forme izoenzima CK, a to su već spomenuti CK-MB te CK-BB i CK-MM. U kliničkoj kardiologiji veliku važnost ima određivanje CK-MB izoenzima kao biljega oštećenja miokarda, najčešće u dijagnostici akutnoga koronarnog sindroma.¹ Pored toga, opisana su još dva atipična, makromolekularna (>200 kDa) oblika enzima CK, tzv. makro CK tip 1 i 2.² Makro CK tip 1 je kompleks izoenzima CK-BB i IgG, ali su mogući i kompleksi drugih izoenzima i imunoglobulina.³ Makro CK tip 1 naziva se još anodni makro CK i uobičajeno se nalazi između CK-MM i CK-MB frakcije u elektroforetskoj distribuciji CK izoenzima, ali također se može lokalizirati na poziciji CK-MB frakcije (CK-IgG kompleks) ili CK-MM frakcije (CK-IgA kompleks).² Za razliku od toga, makro CK tip 2 predstavlja oligomeričku mitohondrijalnu CK i još se naziva katodni makro CK (migrira u elektroforezi u područje CK-MM) (slika 1.).²

U gore opisanom slučaju, kako je navedeno, u bolesnice je dijagnosticiran ulcerozni kolitis, a upravo se makro CK oblik tip 1 često javlja u tih bolesnika,^{4,5} odnosno bolesnika s nekom autoimunom bolesti.² Klinički, tipično se nalaze povećane aktivnosti izoenzima CK-MB, uglavnom veće od aktivnosti ukupnog CK.⁵ Tako je u naše bolesnice u jednom od nalaza aktivnost ukupnog CK bila 401, a aktivnost CK-MB 549 U/L. U literaturi je poznato da prisutnost makro CK oblika u serumu bolesnika dovodi do lažno povećane aktivnosti CK-MB izoenzima određenog metodom imunoinhibicije.⁶ Nadalje, prisutnost atipičnih izoenzima CK može uzrokovati diskrepanciju između rezultata masene koncentracije CK-MB izoenzima određenog imunološkim metodama i rezultata dobivenih elektroforezom.¹ Točno otkrivanje makroenzima CK zahtijeva kombinaciju imunoloških i elektroforetskih tehnika,⁷ no s obzirom na:

- a) stalno povećanu aktivnost ukupnog CK i aktivnost CK-MB veću od ukupnog CK,
- b) masenu koncentraciju CK-MB izoenzima unutar referentnog intervala,
- c) konstantnu frakciju CK-MB u nalazu elektroforeze izoenzima CK (u literaturi su opisani slučajevi makro CK tip 1 u kojem je elektroforetska mobilnost makro CK identična onoj CK-MB izoenzima),⁸
- d) dijagnozu ulceroznog kolitisa (makro CK oblik tip 1 često se javlja u tih bolesnika),^{4,5}

smatramo da nalazi upućuju na prisutnost makro CK tip 1.

Učestalost povećanih aktivnosti CK enzima zbog prisutnosti makromolekularnog oblika CK tip 1 prema dostupnim podacima iznosi 0,6–2%.^{9,10} Postojanje makromolekularnog oblika CK enzima u kliničkoj je praksi uglavnom slabo poznato pa dovodi do različitih nedoumica i što je još važnije,



Slika 1. Shematski prikaz elektroforetske krivulje uobičajenih i atipičnih CK izoenzima u serumu bolesnika

Figure 1. Electrophoretic curve scheme of typical and atypical CK isoenzymes in patients sera

nepotrebnih dodatnih pretraga zbog sumnje na postojanje ishemijske bolesti srca.¹⁰

Stoga je svrha ovog pisma podsjetiti i upoznati ponajprije kliničare na mogućnost postojanja makromolekularnog oblika CK tipa 1, najčešće u bolesnika s autoimunim bolestima. Prepoznavanje takvog stanja klinički je važno jer makro CK oblik tip 1 dovodi do lažnog povećanja aktivnosti CK-MB frakcije, većeg i od aktivnosti ukupnog CK. Poznavanjem ovog problema mogu se izbjeći nepotrebne višekratne laboratorijske analize krvi, kao i obrade asimptomatskih bolesnika zbog sumnje na postojanje bolesti srca.

Dr. sc. Nenad Lakušić

Danijela Polak Erceg, dipl. ing., spec. med. biokemije

dr. sc. Darija Mahović

LITERATURA

1. *The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology*. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598–660.
2. Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. Clin Chem 1994;40:1278–83.
3. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. Mayo Clin Proc 1993;68:349–54.
4. Perez-Calle JL, Marin-Jimenez I, Lopez-Serrano P i sur. Prevalence of macrocreatinkinase type 1 in patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2008;53:486–9.
5. Perez Calle JL, Marcos IM, Carneros JA i sur. Macromolecular creatinine kinase in patients diagnosed with ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol 2001;24:16–9.
6. Rosa-Jimenez F, Gasso de Campos M, Camacho Reina MV i sur. Macro creatine kinase type 1 as a cause of increase of CF-MB isoenzyme. Apropos of 7 cases. Rev Esp Cardiol 1997;50:166–72.
7. Abbott LB, Van Lente F. Procedure for Characterization of Creatine Kinase Variants on Agarose Electrophoretograms. Clin Chem 1985;31:445–7.
8. Medeiros LJ, Greco FA, Walsh D, Gerson B. Macro Creatine Kinase Type 1 with Electrophoretic Mobility Identical to That of the MB Isoenzyme. Clin Chem 1985;31:1393–96.
9. Laureys M, Sion JP, Slabbynck H i sur. Macromolecular creatine kinase type 1: a serum marker associated with disease. Clin Chem 1991;37:430–4.
10. Fahie-Wilson MN, Burrows S, Lawson GJ i sur. Prevalence of increased serum creatine kinase activity due to macro-creatine kinase and experience of screening programmes in district general hospitals. Ann Clin Biochem 2007;44:377–83.