

**BOLESNICI S POVIŠENOM KONCENTRACIJOM
KREATIN KINAZE U REUMATOLOŠKOJ AMBULANTI
– PRIKAZ SKUPINE BOLESNIKA**

**PATIENTS WITH ELEVATED CREATINE KINASE LEVELS
IN RHEUMATOLOGY OUTPATIENT CLINIC – CASE SERIES**

MARKO BAREŠIĆ, KREŠIMIR RUKAVINA, IVAN PADJEN, KAMELIJA ŽARKOVIĆ, BRANIMIR ANIĆ*

Deskriptori: Kreatin kinaza – u krvi; Polimiozitis – dijagnoza, liječenje; Dermatomiozitis – dijagnoza, liječenje; Elektromiografija; Skeletni mišići – patologija; Biopsija

Sažetak. Kreatin kinaza (CK) enzim je koji dovodi do pretvorbe kreatina u kreatin fosfat te se nalazi u različitim tkivima tijela. Kliničku važnost ima CK podrijetlom iz mišića jer je biljeg oštećenja mišića različitim uzrocima. Povišene vrijednosti CK učestali su razlog upućivanja bolesnika reumatologu pod sumnjom na upalnu idiopatsku miopatiju. U tekstu su analizirani podaci dobiveni promatranjem skupine bolesnika upućenih u polikliničku ambulantu u razdoblju od dvije godine. Analizirani su podaci za ukupno 23 bolesnika (16 žena i 7 muškaraca), u dobi između 31 i 78 godina (prosječne dobi 53,43 godine). Upalna bolest mišića utvrđena je u 13/23 (56,52%) bolesnika (polimiozitis u 76,92%, a dermatomiozitis u 23,08%). Liječenje je uz nefarmakološke mjere uključivalo glukokortikoide i kombinaciju s imunosupresivima i/ili imunomodulatorima (azatioprin, metotreksat, antimalarik i intraveniski imunoglobulini).

Descriptors: Creatine kinase – blood, polymyositis – diagnosis, therapy; Dermatomyositis – diagnosis, therapy; Electromyography; Muscle, skeletal – pathology; Biopsy

Summary. Creatine kinase (CK) is an enzyme found in different tissues and is responsible for the conversion of creatine into phosphocreatine. Muscle-derived CK has clinical significance as a marker of muscle injury. Elevated levels of CK are a frequent reason for referring the patient with suspected inflammatory idiopathic myopathies to the Rheumatology outpatient clinic. We analyzed the data from 23 referred patients collected over the period of two years. The analyzed data were collected from 16 female and 7 male patients aged 31 to 78 (with the average age of 53.43 years). Inflammatory idiopathic myopathies were confirmed in 13/23 (56.52%) patients (polymyositis in 76.92% and dermatomyositis in 23.08%). The treatment included nonpharmacological modalities and different immunosuppressive and/or immunomodulatory drugs (glucocorticoids, azathioprine, methotrexate, antimalarials and intravenous immunoglobulines).

Liječ Vjesn 2017;139:158–162

Enzim kreatin kinaza (CK), u literaturi rjeđe poznat i kao kreatin fosfokinaza (CPK), važan je enzim koji katalizira reverzibilnu reakciju fosforilacije adenzin difosfata čime nastaje adenzin trifosfat, nukleotid bitan u unutarstaničnoj proizvodnji energije. CK je dimerna molekula koja se nalazi pretežno u miokardu, poprečnoprugastom odnosno skeletnome mišićju te u mozgu i plućima. Sastoji se od M i/ili B-podjedinica¹ tako da postoje tri različita izoenzima: CK-MM, CK-MB i CK-BB. CK-BB ili CK1 specifičan je za tkivo mozga i pluća, CK-MB ili CK2 za miokard, dok je CK-MM ili CK3 specifičan za skeletnu muskulaturu. Kod zdravih osoba izoenzim CK-MM čini gotovo 100% cirkulirajuće kreatin kinaze, dok se izoenzimi MB i BB mogu naći samo pri oštećenju tkiva specifičnih za njih.^{1,2}

Povišenje koncentracije serumskog CK može se očekivati prilikom svake tjelovježbe te namjerne ili nenamjerne traume (npr., intramuskularna injekcija ili udarac).

Povišene koncentracije CK biljeg su oštećenja mišića različitih etiologija.

Uz porast koncentracije CK mogu biti povišeni i drugi enzimi – alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), aldolaza i laktat dehidrogenaza (LDH).^{1,2} Vrijednosti navedenih enzima valja pratiti jer njihova koncentracija korelira s aktivnosti upalnih miopatija.

U spektar reumatskih entiteta koji povisuju koncentracije CK ubrojene su bolesti iz skupine idiopatskih upalnih miopatija. One su rijetka, stečena stanja koja zahvaćaju ponajprije skeletne mišiće te imaju složenu i ne sasvim razjašnjenu patofiziološku osnovu. Idiopatske upalne miopatije uključuju tri entiteta – polimiozitis (PM), dermatomiozitis (DM), miozitis s inkluzijskim tjelešcima (engl. *Inclusion body myositis* – IBM)^{3–6} (tablica 1.). Prema pojedinim autorima, valja istaknuti postojanje i četvrtog entiteta – nekrotizirajuće autoimunosne miopatije.⁷

Polimiozitis je upalna bolest mišića koja je karakterizirana zahvaćanjem proksimalne muskulature, klinički se očituje kao slabost mišića, a uvjetovana je upalom na razini mišićnih vlakana. Za razliku od PM-a, dermatomiozitis uz

* Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, (Marko Barešić, dr. med.; Krešimir Rukavina, dr. med.; dr. sc. Ivan Padjen, dr. med.; prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.), Zavod za neuropatologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Kamelija Žarković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Barešić, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: markobaresic@gmail.com

Primljeno 6. veljače 2017., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

Tablica 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze idiopatskih upalnih miopatija
 Table 1. Diagnostic criteria for the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies

Kriteriji za postavljanje dijagnoze polimiozitisa i dermatomiozitisa* / Diagnostic criteria for the diagnosis of polymyositis and dermatomyositis*:
1. simetrična (obostrana) slabost proksimalnih skupina mišića / symmetrical (bilateral) proximal muscle weakness.
2. povišene serumске koncentracije enzima skeletnih mišića – CK, aldolaze, AST, ALT / elevated serum concentrations of skeletal muscle enzymes – CK, aldolase, AST, ALT
3. patološki nalaz EMNG-a (miopatski uzorak) / pathological finding of EMNG (myopathic pattern)
4. dokaz upalnoga staničnog infiltrata u biopatu mišića / evidence of inflammatory cellular infiltrate in the muscle biopsy
5. karakteristične kožne promjene kod dermatomiozitisa (Gottronove papule, heliotropni osip). / Typical skin changes in dermatomyositis (Gottron's papules, heliotrope rash).
Sigurna dijagnoza polimiozitisa – prisutni kriteriji 1 – 4; moguća ili vjerojatna dijagnoza polimiozitisa – prisutna dva ili tri kriterija od navedenoga 1 – 4; sigurna dijagnoza dermatomiozitisa – prisutan kriterij 5 i tri kriterija od navedenoga 1 – 4; moguća ili vjerojatna dijagnoza dermatomiozitisa – prisutan kriterij 5 i jedan ili dva kriterija od navedenoga 1 – 4. / Defined diagnosis of polymyositis – criteria 1 – 4; probable or possible diagnosis of polymyositis – two or three 1 – 4 criteria; defined diagnosis of dermatomyositis – criterion 5 and three criteria 1 – 4; probable or possible diagnosis of dermatomyositis – criterion 5 and one or two criteria 1 – 4. Kriteriji su primjenjivi nakon isključenja drugih uzroka miopatija (infektivnih, toksičnih, metaboličkih, neuroloških i endokrinoloških). / Other causes of myopathies should be excluded (infective, toxic, metabolic, neurological and endocrinological).
Kriteriji za dijagnozu miozitisa s inkluzijskim tjelešcima* / Diagnostic criteria for the diagnosis of inclusion body myositis*:
Klinički kriteriji / Clinical criteria:
1. trajanje bolesti > 6 mjeseci / duration of the disease >6 months
2. dob bolesnika > 30 godina / age of the patient >30 years
3. zahvaćanje proksimalnih i distalnih mišićnih skupina gornjih i donjih ekstremiteta uz predominantnu slabost mišića fleksora. / affection of the proximal and distal muscle groups of the upper and lower extremities (with weakness of the flexor muscles)
Laboratorijski kriteriji / Laboratory criteria:
1. povišena koncentracija serumskog CK, no manje od 12 puta od gornje normale ili uredna koncentracija CK / elevated levels of CK (less than 12 times of the upper normal level or normal CK level)
2. biopsija mišića s prisutnošću mononuklearnoga staničnog infiltrata, vakuoliziranim mišićnim vlaknima i nakupine unutarstaničnog amiloida te tubulofilamenti veličine 15 – 18 nm (elektronska mikroskopija) / muscle biopsy with the mononuclear cell infiltrate, muscle fiber vacuolisation and intracellular amyloid and tubulofilaments size 15 – 18 nm (on electron microscope)
3. patološki EMNG nalaz – miopatski uzorak. / pathological EMNG finding myopathic pattern.

* prilagođeno prema^{4,5} / adapted from^{4,5}.

afekciju proksimalnih mišića uključuje i promjene na koži. Tipične kožne promjene koje nalazimo u DM-u jesu heliotropni osip, Gottronove papule i eritematozne eflorescencije trupa.⁶⁻⁹ Miozitis s inkluzijskim tjelešcima (IBM) najrjeđi je oblik upalne miopatije, a karakteriziran je progresivnom slabošću proksimalne i distalne muskulature gornjih i donjih ekstremiteta. Bolest dolazi u dva oblika – nasljednom i sporadičnom, a oba neadekvatno reagiraju na imunosupresivnu terapiju te najčešće liječenje uključuje simptomatske mjere.⁹⁻¹¹ Nekrotizirajuća autoimunosna miopatija (NAM) noviji je imunoloski posredovan entitet koji uključuje histološku sliku mišićne nekroze bez znatne upalne komponente, a kao entitet obuhvaća do 20% svih upalnih miopatija.⁷ Patofiziološki mehanizam PM-a i IBM-a posredovan je limfocitima T (CD8+), dok je DM mikroangiopatija posredovana komplementom.³

Povišene vrijednosti CK mogu se detektirati i u različitim drugim stanjima.

Statinska miopatija čest je uzrok povišenja vrijednosti CK. Statini (lijekovi koji svoje djelovanje ostvaruju blo-

kiranjem enzima 3-hidroksi, 3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze) mogu izazvati statinsku miopatiju u do 10% bolesnika koji uzimaju te lijekove.¹³ Infektivne bolesti, najčešće virusi, no i različite bakterije i gljive mogu povisiti koncentraciju CK u serumu. Tkvine parazitoze mogu dovesti do pojave miopatija, a najčešći uzročnici jesu *Trichinella spiralis* (trihineleza), *Taenia solium* (cisticerkoza) i *Toxoplasma gondii* (toksoplazmoza). Liječenje uključuje primjenu antimikrobnih lijekova.¹⁴ Endokrinološki uzrokovane miopatije nastaju zbog bolesti štitnjače, nadbubrežnih i paratiroidnih žlijezda.¹² Amiloidna miopatija rijetko je stanje koje se često ne dijagnosticira jer se biopati mišića rutinski ne boje Kongo-crvenilom. Klinički se uglavnom prezentira nespecifično, a najčešće je riječ o slabosti proksimalnih mišićnih skupina uz laboratorijski povišene koncentracije CK.¹⁵

Mialgija/mialgije, pa čak i miozitis mogu biti naznaka paraneoplastičkog sindroma te se preporučuje probir bolesnika na neoplazme ako za to postoji klinička indikacija.¹⁶

Koncentracije serumskog CK bit će povišene i u lizosomskim bolestima nakupljanja. Pompeova bolest ili bolest nakupljanja glikogena tipa 2 prva je opisana bolest nakupljanja. Manifestira se kao dječji ili klasični oblik koji se prezentira hipertrofičnom kardiomiopatijom; neklasični dječji, adolescentni i adultni oblik u kojima miokard nije zahvaćen. Koncentracija CK u većini će slučajeva u svim formama bolesti biti povišena iako katkad može biti i u referentnim vrijednostima kod adultnog tipa bolesti.¹⁷

Liječenje upalnih idiopatskih miopatija uključuje ponajprije primjenu glukokortikoida kao zlatnoga terapijskog standarda.¹⁸ Daljnja strategija liječenja ovisi o učinkovitosti glukokortikoida te se primjenjuju imunosupresivni lijekovi (metotreksat, azatioprin, ciklosporin A, ciklofosfamid i sl.), intravenski imunoglobulini, a u novije vrijeme i biološki lijekovi (blokatori TNF-alfa, rituksimab).¹⁹⁻²² U liječenju miopatija nezaobilazne su i nefarmakološke mjere liječenja (osobito ciljana fizikalna terapija jačanja mišića i sl.).²³

Materijal i metode

U polikliničkoj ambulanti Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, u razdoblju od 2 godine (2011. i 2012.) retrogradno su analizirani podaci prikupljeni od 23 bolesnika koji su upućeni zbog povišenih vrijednosti CK. Svim bolesnicima prethodno je isključena jasna kardiogena etiologija povišenog CK na temelju kliničke slike te kardiološkog pregleda koji je uključivao EKG i u nekim slučajevima ergometriju.

Rezultati

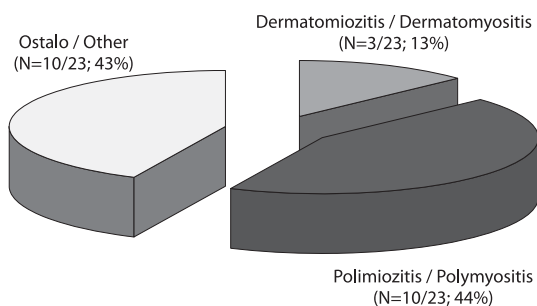
Retrogradno su tijekom dvije promatrane godine analizirani podaci za ukupno 23 bolesnika, od kojih su 16 bile žene, a 7 muškarci. Prosječna dob bolesnika iznosila je 53,43 godine (raspon 31 – 78 godina) (slika 1.). Svim bolesnicima učinjena je standardna laboratorijska obrada koja je uključivala određivanje koncentracije CK. Najniža koncentracija CK prilikom prvog pregleda u reumatološkoj ambulanti bila je 193 U/l, a najviša 16.373 U/l (normalne koncentracije CK iznose < 177 U/l za muškarce i < 153 U/l za žene) (slika 2.). Svim bolesnicima učinjena je elektromiografija (EMNG). Do konačne dijagnoze pokušalo se doći neinvazivnim metodama, no u većini slučajeva ipak se pristupilo i invazivnom zahvatu. Biopsija mišića učinjena je u 18/23 bolesnika (78,26%). Mjesto biopsije poprečnopruga-

	N (M+Ž) N (M+F)	N (M)	N (Ž) N (F)	N (Ž) : N (M)	Prosječna dob (godine) Average age (years)	Raspon dobi (godine) Age range (years)
Svi bolesnici / All patients	23	7	16	2,29	54,5	31 – 78
Idiopatske upalne miopatije / Idiopathic inflammatory myopathies	13	3	10	3,33	54,0	31 – 78
Ostali / Others	10	4	6	1,50	55,2	39 – 73

M = muškarci / males; Ž/F = žene females

Slika 1. Dob bolesnika prilikom prvog pregleda
Figure 1. Patients' characteristics at the first visit

	Prosječna koncentracija CK Average CK level	Medijan koncentracije CK Middle CK level value	Raspon koncentracija CK Range of CK levels
Svi bolesnici / All patients	1985	485	193 – 16.373
Idiopatske upalne miopatije / Idiopathic inflammatory myopathies	3078	1365	235 – 16.373
Ostali / Others	564	420	193 – 1697

Slika 2. Ulazna koncentracija kreatin kinaze kao parametra za uključenje bolesnika u skupinu
Figure 2. Creatine kinase concentration as a patient inclusion parameterSlika 3. Raspodjela bolesnika prema dijagnozama
Figure 3. Distribution of patients according to the diagnoses

stog mišića izabrano je prema kliničkoj slici, tj. prema mišiću gornjeg ili donjeg ekstremiteta koji je bio najviše zahvaćen (najčešće se radilo o deltoidnome mišiću ili kvadricepsu natkoljenice). Nalaz EMNG-a također je pomagao prilikom odluke o mjestu uzimanja uzorka mišića, no uz napomenu da sama biopsija nije rađena netom nakon EMNG-a da bi se izbjegla moguća mehanička oštećenja mišića.

Upalna bolest mišića verificirana je u 13/23 (56,52%) bolesnika, od čega je u 10/13 (76,92%) postavljena dijagnoza polimiozitisa, a u 3/13 (23,08%) dermatomiozitis. Nije utvrđen nijedan IBM (slika 3.). Nalaz biopsije mišića učinjene u 11/13 (84,61%) bolesnika s upalnom mišićnom bolešću pokazao je upalni infiltrat karakterističan za miozitis, odnosno upalnu miopatiju. U jednog bolesnika s polimiozitisom i jednog s dermatomiozitisom nije učinjena biopsija mišića, nego je dijagnoza postavljena na temelju ostalih neinvazivnih kriterija.

Od preostalih 10/23 (43,48%) bolesnika u trojici je postavljena dijagnoza definirane bolesti koja nije bila upalna idiopatska miopatija. U jednog je biopsijom potvrđena mitohondrijska miopatija, a u drugog je postavljena dijagnoza distrofične miotonije tipa 2 uz patohistološki nalaz poremećaja oksidativne enzimske aktivnosti. U trećeg bolesnika s dijagnozom sistemske skleroze biopsijom nije utvrđen upalni miopatski uzorak, već nakupljanje mitohondrija koje može biti fiziološka varijanta, ali je opisana i u bolesnika sa sistemskom sklerozom. U 7 bolesnika nije dokazana mišić-

	Idiopatske upalne miopatije (%) Idiopathic inflammatory myopathies (%)	Ostali bolesnici (%) Other patients (%)	p-vrijednost p value
Mišićna slabost (proksimalna) / Muscle weakness (proximal)	6/13 (46,2)	3/8 (37,5)	p* = 0,089
Mialgije / Myalgias	12/13 (92,3)	7/10 (70,0)	p* = 0,281
Artralgijske / Arthralgias	4/13 (30,8)	3/10 (30,0)	p* = 1,000
Atrofija mišića / Muscle atrophy	5/13 (38,5)	0/10 (0,0)	p* = 0,046
Disfagija / Dysphagia	3/13 (23,1)	0/10 (0,0)	p* = 0,229
GERB / GERD	1/13 (7,7)	0/10 (0,0)	p* = 1,000
Febrilitet / Fever	2/13 (15,4)	0/10 (0,0)	p* = 0,486
Gubitak težine / Weight loss	1/13 (7,7)	0/10 (0,0)	p* = 1,000
Sedimentacija eritrocita / Erythrocyte sedimentation	10 – 50	3 – 44	p*** = 0,146
C-reaktivni protein / C-reactive protein	1,2 – 57,8	0,7 – 4,8	p*** = 0,232
Laktat dehidrogenaza / Lactate dehydrogenase	29 – 1503	178 – 245	p*** = 0,097

* Fisherov egzaktan test / Fisher's exact test

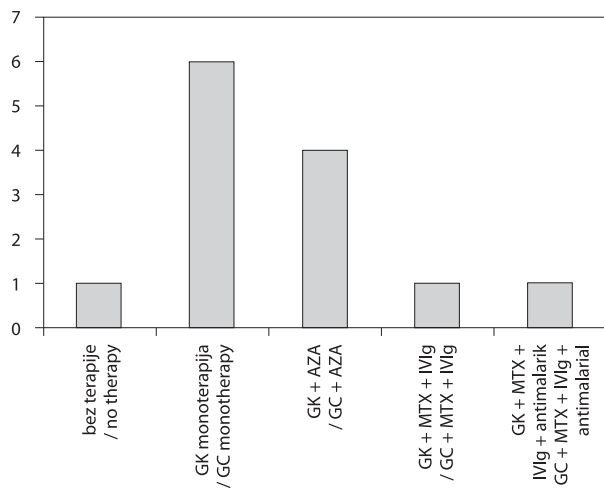
** Studentov t-test / Student's t-test

Slika 4. Odnos ostalih kliničkih i laboratorijskih značajki bolesnika iz dviju skupina

Figure 4. Relation between clinical and laboratory characteristics of the two groups of patients

na bolest – u prilog takvom zaključku govori i normalan nalaz biopsije mišića učinjen u 4 slučaja (biopsija je ipak učinjena zbog kliničke slike).

U skupini od ukupno 13 bolesnika s upalnom mišićnom bolešću bilo je 10 žena i 3 muškarca. Prosječna dob prilikom prvog pregleda bila je 53,43 godine (raspon 31 – 78 godina). Svim muškarcima u ovoj skupini postavljena je dijagnoza polimiozitisa. U 4 bolesnika s polimiozitisom utvrđeno je preklapanje s autoimunskim bolestima ograni-



GK/GC – glukokortikoid/glucocorticoid; AZA – azatioprin/azathioprine; MTX – metotreksat/methotrexate; IVIg – intravenski imunoglobulini / intravenous immunoglobulins

Slika 5. Farmakološko liječenje bolesnika s upalnim idiopatskim miopatijama

Figure 5. Pharmacological treatment of patients with idiopathic inflammatory myopathies

čenima na jedan organ: Hashimotovim tiroiditisom u tri bolesnika i primarnom bilijarnom cirozom u jednog bolesnika. U jednog bolesnika s dermatomiozitisom otkriven je karcinom bubrega, a u dva bolesnika s polimiozitisom u anamnezi je bio poznat podatak o neoplazmi: karcinomu bukalne sluznice u jednog i kroničnoj B-limfocitnoj leukemiji u druge bolesnice.

Skupina bolesnika s upalnim miopatijama i ostali bolesnici imali su slične kliničke karakteristike bez značajne statističke razlike. Kliničke karakteristike uključivale su proksimalnu mišićnu slabost, mialgije, artralgije, atrofiju mišića, disfagiju, gastroezofagealnu refluksnu bolest, opće konstitucijske simptome (gubitak tjelesne težine, febrilitet), EMNG uzorak, laboratorijske nalaze – C-reaktivni protein (CRP) i sedimentaciju eritrocita (SE). Između dvije skupine analiziranih bolesnika atrofija mišića jedini je nekožni klinički znak prema kojemu su se bolesnici razlikovali, no statistički neznajčno, s napomenom da je riječ o nedovoljno specifičnoj pojavi karakterističnoj za različite mišićne bolesti (slika 4.).

Farmakološko liječenje upalnih mišićnih bolesti provedeno je u svih bolesnika osim u jednog s polimiozitisom u kojeg je došlo do spontane normalizacije tegoba i vrijednosti CK. Svih 12 liječenih bolesnika primalo je glukokortikoide (GK), 4/12 su uz GK dodatno liječena azatioprinom te po 2/12 dodatno metotreksatom, antimalarikom i intravenskim imunoglobulinima. Kombinacijom više od dva lijeka liječena su 2/12 bolesnika, i to kombinirano glukokortikoidom, metotreksatom i intravenskim imunoglobulinima, a uz navedeno je u jednog bolesnika uveden i antimalarik (slika 5.).

Rasprava

Jasno definirane upalne idiopatske miopatije ubrajaju se u rijetke bolesti s incidencijom od 1,16 do 19 na milijun na godinu i prevalencijom od 2,4 do 33,8/100.000 stanovnika.²⁴ Za razliku od toga mialgije (najčešće polimialgije uz poliartralgije) učestali su simptom u općoj populaciji te se mogu javiti u brojnim patološkim stanjima različite etio-

logije – infektivne, upalne, mehaničke, neoplastičke i sl. Subjektivni osjećaj boli u mišićima svakako treba objektivizirati odgovarajućom laboratorijskom pretragom, a to je u ovome slučaju CK.

Prednosti određivanja koncentracije serumskog CK svakako su dostupnost ove rutinske pretrage, pouzdanost, nezahitavnost i jeftinoća.

Povišena koncentracija serumskog CK učestali je razlog upućivanja bolesnika na daljnju obradu u reumatološku ambulantu, u prvom redu radi pravodobnog prepoznavanja upalnih miopatija te što ranijeg početka liječenja diferentnim lijekovima. Obrada zbog sumnje na upalnu miopatiju iziskuje pristup bolesniku u sklopu multidisciplinarnog okruženja nekliničkih i kliničkih specijalizacija.

S obzirom na to da su mialgije nespecifični simptomi, u rutinskoj laboratorijskoj obradi ne odredi se CK, ali se detektiraju povišene koncentracije AST-a i ALT-a. Nerijetko se zbog toga algoritam obrade usmjeri u krivi smjer, tj. prema mogućem oštećenju jetre (algoritam obrade „jetrene lezije“), što često dovodi do odgode ispravne dijagnoze.

Od presudnih invazivnih dijagnostičkih postupaka preporučuju se EMNG i biopsija mišića. EMNG služi u prvom redu za isključenje bolesti motornog neurona. Iako pretraga nije dovoljno specifična niti osjetljiva za sigurno isključivanje miopatije, miopatski uzorak na gornjim i/ili donjim ekstremitetima bitan je za postavljanje dijagnoze.

U većini slučajeva preporučuje se biopsija klinički zahvaćenog mišića gornjih ili donjih ekstremiteta, tzv. „slijeva“ biopsija. Odabir mjesta biopsije prema nalazu EMNG-a povećava mogućnost dobivanja uzorka prikladnog za analizu, jer nalaz katkad može biti histološki uredan s obzirom na to da je miozitis često karakteriziran segmentalnim lezijama mišića. Vrlo je bitno da biopstat bude prikladan i da sadržava dovoljno velik uzorak mišića te po mogućnosti i kože iznad mišića (ako sumnjamo na DM) za analizu. Uzorak valja pohraniti u fiziološku otopinu (nikako formalin) te što prije pripremiti za patohistološku analizu. U posljednje vrijeme sve veću ulogu u dijagnostičkom algoritmu imaju ultrazvuk, doplerski signal i magnetska rezonancija jer ne samo da mogu detektirati područja promijenjenih mišićnih skupina i omogućiti tzv. „ciljanu“ biopsiju već mogu pokazati i stupanj upalne aktivnosti te, prema nekim autorima, i razlikovati različite tipove upalnih miopatija (PM i DM).^{25,26} Ove metode još nisu rutinske metode obrade bolesnika sa sumnjom na upalne miopatije.

Ako postoji sumnja na malignu hipertermiju, preporučuje se učiniti biopsiju mišića popraćenu izvođenjem kontraktornog testa (biopstat se *in vitro* izlaže agonistima rijanodinskih receptora, odnosno kofeinu i halotanu). Navedeni test nije u rutinskoj uporabi. No, katkad unatoč svojoj obradi naposljetku se ili ne utvrdi uzrok ili se nađe da je riječ o benignom uzroku koji ne iziskuje daljnju obradu, terapiju i sl.²⁷

Kada govorimo o povišenim koncentracijama CK bez dokazane bolesti mišića u podlozi, tada treba spomenuti entitet pod imenom hiperCKemija. Riječ je o stanju stalno povišene koncentracije CK kod inače asimptomatskog bolesnika.²⁷ Kod ovih bolesnika biopsije mišića uglavnom nemaju dijagnostičke vrijednosti. Ako se i postavi određena dijagnoza, uglavnom je riječ o stanjima za koja nema odgovarajuće terapije kao što su neurološke bolesti (distrofija) ili metabolička miopatija benignog tijeka i ishoda. U dijagnostičkom pristupu ovakvim bolesnicima prvo treba utvrditi na individualnoj razini (dob, spol, rasa, konstitucija) jesu li uopće koncentracije CK klinički značajne – dogovorno se koncentracije 1,5 puta više od gornje granice i više smatraju

patološkima. U ovim slučajevima treba učiniti kontrolu CK nakon što se bolesniku preporuča izbjegavanje fizičke aktivnosti tijekom 3 dana, a treba uzeti u obzir i eventualnu intramuskularnu aplikaciju terapije uoči vađenja krvi. Nadalje, treba isključiti ostale uzroke koji mogu dovesti do povišenja koncentracije CK (metabolički, endokrinološki, medikamentni – statini i sl.). Ako nije utvrđena jasna dijagnoza u pozadini povišenih koncentracija CK, onda takvog bolesnika svakako treba redovito pratiti, klinički i laboratorijski.

Sve veću važnost u obradi bolesnika sa sumnjom na upalnu idiopatsku miopatiju imaju protutijela specifična za miozitis (engl. *Myositis-specific antibodies* – MSA) i protutijela povezana s miozitisom (engl. *Myositis-associated antibodies* – MAA). Protutijela za sada nisu u rutinskoj laboratorijskoj uporabi, a pomažu u definiranju specifičnih kliničkih podentiteta te su povezana s kliničkom slikom, tijekom i prognozom bolesti.^{28–30} Preliminarna i sporadična iskustva u našoj ustanovi opravdavaju primjenu protutijela.

Zaključak

Povišene koncentracije serumskog CK učestali su razlog upućivanja bolesnika u reumatološku ambulantu, ponajprije zbog sumnje na upalnu miopatiju. Diferencijalna dijagnoza povišenih koncentracija CK uključuje i raznovrsna druga stanja koja se ne ubrajaju u skupinu upalnih miopatija. Detaljna reumatološko-internistička obrada i timski rad kliničara (reumatolog, internist, fizijatar, neurolog, patolog, specijalist fizikalne medicine) i nekliničara (laboratorijsko osoblje) potrebni su radi ranog postavljanja točne dijagnoze i ispravnog što ranijeg liječenja. Ogdananjem liječenja upalnih idiopatskih miopatija nepovratno se gubi mišićna masa i funkcija samih mišića.

LITERATURA

1. Junpaparp P, Purushottam B, Buppajarntham S, Figueredo VM. Creatine Kinase. Medscape 2014.
2. Pagana KD, Pagana TJ. Creatine Kinase (CK, Creatine Phosphokinase [CPK]). U: Pagana KD, Pagana TJ, ur. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests, 5. izd. St. Louis: Mosby, Elsevier inc., 2014, str. 186–190.
3. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(3):346–52.
4. Jones J, Wortmann R. Idiopathic inflammatory myopathies—a review. *Clin Rheumatol* 2015;34(5):839–44.
5. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015;372(18):1734–47.
6. Barsotti S, Terenzi R, La Paglia GM, Bellucci E, Baldini C, Neri R. One year in review 2015: idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(5):593–601.
7. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(6):612–9.
8. Tanimoto K, Nakano K, Kano S i sur. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995;22:668–74.
9. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. Fauci AS [ur.] i sur. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17. izd. McGraw-Hill Companies, New York 2008, str. 2696–703.
10. Anić B, Pažanin L, Barešić M i sur. Inclusion body myositis – case report. *Neurol Croat* 2009;58(1–2):13–6.
11. Broccolini A, Mirabella M. Hereditary inclusion-body myopathies. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(4):644–50.
12. Čikeš N, Barešić M. Rijetki miozitisi i miopatije. *Reumatizam* 2012;59(2):58–62.
13. Jones JD, Kirsch HL, Wortmann RL, Pillinger MH. The causes of drug-induced muscle toxicity. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(6):697–703.
14. El-Beshbishi SN, Ahmed NN, Mostafa SH, El-Gainy GA. Parasitic infections and myositis. *Parasitol Res* 2012;110(1):1–18.
15. Benveniste O, Stenzel W, Hilton-Jones D, Sandri M, Boyer O, van Engelen BG. Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: the inflammatory egg comes before the degenerative chicken. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):611–24.
16. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(11):662–70.
17. Merrit JL II. Lysosomal alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency). UpToDate, 2016.
18. Haq SA, Tournadre A. Idiopathic inflammatory myopathies: from immunopathogenesis to new therapeutic targets. *Int J Rheum Dis* 2015;18(8):818–25.
19. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(3):383–91.
20. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2015;34(1):99–105.
21. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus* 2015;24(1):3–9.
22. Barešić M, Bakula M, Anić B. Polymyositis with pulmonary and renal involvement refractory to combined immunosuppressive therapy treated with rituximab. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4):720.
23. Lundberg IE, Vencovsky J, Alexanderson H. Therapy of myositis: biological and physical. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(6):704–11.
24. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(1):50–63.
25. Zaidman CM, van Alfen N. Ultrasound in the Assessment of Myopathic Disorders. *J Clin Neurophysiol* 2016;33(2):103–11.
26. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Muscle Nerve* 2015;51(2):253–8.
27. Iaccarino L, Pegoraro E, Bello L i sur. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. *Auto Immun Highlights* 2014 Oct 15;5(3):87–94.
28. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016;280(1):8–23.
29. Tansley SL, McHugh NJ. Myositis specific and associated autoantibodies in the diagnosis and management of juvenile and adult idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(12):464.
30. Cruellas MG i sur. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics* 2013;68(7):909–914.

