

Enzimi e malattie muscolari

Enzymes and muscle diseases

M. Plebani

Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera di Padova

SUMMARY

Skeletal muscle disorders may result in release of muscle enzymes into the circulation and give increased serum enzyme activity. A variety of enzymes routinely determined in the clinical laboratory may be elevated, but creatine kinase is the enzyme present in the highest concentration in muscle, and in every variety of muscle disease is the serum enzyme which shows the greatest incidence and degree of elevation. Aspartate aminotransferase is the enzyme associated most significantly with inflammation. A diagnostic algorithm based on the combined measurement of creatine kinase, aspartate aminotransferase and aldolase has been found to discriminate muscular dystrophies from polymyositis and other myopathies. This combination of laboratory tests has diagnostic application and thus allows the clinician to better select patients who need to have a skeletal muscle biopsy as a diagnostic procedure.

Reumatismo, 2001; 53(2):158-165

INTRODUZIONE

La prima segnalazione dell'aumento di enzimi nel siero nel corso di malattie muscolari risale al 1949 quando Sibley e Lehninger pubblicarono un lavoro originale sul comportamento dell'aldolasi (1). Da quel momento, e cioè da oltre mezzo secolo, ad oggi le evidenze sul comportamento degli enzimi nelle malattie muscolari e sull'utilità della loro determinazione a fini diagnostici, prognostici e di monitoraggio sono andate moltiplicandosi. Le malattie muscolari si associano ad anomalie degli enzimi nel siero quale risultato del danno cellulare e del successivo rilascio degli enzimi nel circolo sanguigno; ma, oltre all'aumento quantitativo degli enzimi nel siero, si assiste frequentemente ad anomalie qualitative che rivelano modifiche tissutali quale espressione fenotipica di alterazioni geneticamente o non-geneticamente determinate.

Sicuramente lo studio degli enzimi muscolari rappresenta una delle pagine più gloriose e ricche di contributi dell'enzimologia clinica, anche perché fra tali malattie, pur se non saranno oggetto di que-

sta rassegna, figurano le patologie del miocardio, struttura muscolare per eccellenza, che hanno attratto tanta attenzione da parte degli studiosi degli enzimi.

Il muscolo scheletrico è ricco di enzimi ben noti, quali la creatina chinasi (CK), la lattato deidrogenasi (LDH), l'aspartato aminotransferasi (AST), l'aldolasi, l'anidrasi carbonica III, e di altri meno conosciuti. Inoltre, saranno oggetto di trattazione alcune proteine strutturali quali la mioglobina e la troponina I, che pur non rientrando nella classificazione tradizionale fra gli enzimi, assumono analogo significato di marcatori di lesione dal punto di vista diagnostico e clinico. È bene ricordare, infatti, che la diffusa pratica di determinazione di questi enzimi/proteine nel siero per la valutazione iniziale di numerose patologie fa sì che non sia infrequente identificare patologie muscolari attraverso l'inatteso aumento della concentrazione degli enzimi stessi.

CREATINA CHINASI

La creatina chinasi (CK, ATP: creatina N-fosfo-transferasi, EC 2.7.3.2) è un enzima citoplasmatico che catalizza sia la formazione di adenosina trifosfato (ATP) che la fosforilazione reversibile della creatinina, utilizzando l'ATP come donatore

Indirizzo per la corrispondenza:

Mario Plebani, Servizio di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera, via Giustiniani 1, 35121 Padova, Tel. 049 8212780, Fax 049 663240, E-mail: pad08821@pd.nettuno.it.

Tabella I - Concentrazione approssimativa della creatina chinasi tissutale (espressa come multiplo della concentrazione dell'enzima nel siero) e composizione isoenzimatica.

Tessuto	Attività relativa	Isoenzimi (%)		
		CK-BB	CK-MB	CK-MM
Muscolo scheletrico tipo I (fibre rosse)	50.000	<1	3	97
Muscolo scheletrico tipo II (fibre bianche)	50.000	<1	1	99
Cuore	10.000	<1	22	78
Cervello	5.000	100	0	0
Tratto gastroenterico	5.000	96	1	3
Vescica urinaria	4.000	92	6	2

di fosfato. La sintesi di creatina fosfato è particolarmente importante nei tessuti muscolari, dove funziona da molecola di riserva energetica.

La CK è presente nel citoplasma delle cellule come dimero formato da due unità monomeriche, cataliticamente attive, chiamate M (muscolare) e B (da brain, ossia cervello in inglese) aventi massa muscolare relativa di 43.000 e 44.500 dalton, rispettivamente (2). Le due subunità si combinano fra loro a formare tre isoenzimi denominati CK-1 (BB), CK-2 (MB) e CK-3 (MM) presenti nei vari organi e tessuti in quantità e proporzioni differenti, come riassunto in tabella I.

Quantità ancora minori di CK sono presenti in altri tessuti quali utero, prostata e rene. Le tre forme molecolari CK-MM, CK-MB e CK-BB rappresentano isoenzimi veri, in quanto prodotti da geni diversi e specifici. In età fetale, la muscolatura scheletrica presenta un pattern isoenzimatico molto diverso da quello tipico dell'età adulta. Infatti, pur essendo rappresentati tutti i tre isoenzimi, è nettamente prevalente la CK-BB, che con l'avanzare dell'età gestazionale diminuisce fino a scomparire completamente, mentre va aumentando la CK-MM e, in misura molto minore, la CK-MB. Questo dato è essenziale per comprendere il comportamento degli isoenzimi della CK nel corso di miopatie quali la malattia di Duchenne, nelle quali si assiste non solo ad un aumento dell'attività totale di CK, ma anche ad un riarrangiamento isoenzimatico con aumenti relativi delle forme CK-MB e CK-BB che vengono riespresse a livello muscolare.

È da sottolineare, inoltre, che esiste una forma circolante di natura mitocondriale, codificata da un gene distinto, ma di natura e significato non ben definiti. Infine, esistono forme molecolari diverse degli enzimi CK-MM (tre isoforme) e CK-MB (due

isoforme) che non possono essere considerati veri isoenzimi in quanto non sono prodotte da geni specifici, non sono presenti nei tessuti, ma derivano da modifiche post-traslazionali ed in particolare dall'azione della carbosipeptidasi N circolante sugli isoenzimi originariamente rilasciati dalle cellule. In particolare, la carbosipeptidasi circolante agisce sul monomero nativo M della CK rimuovendo la lisina carbossi-terminale (3).

Significato diagnostico

Le determinazioni della CK totale e della frazione MB sono utilizzate routinariamente per diagnosticare e monitorare l'andamento di numerose situazioni cliniche, prima fra tutti l'infarto acuto del miocardio. È ben noto che aumenti di CK nel siero possono derivare da modesti danni muscolari di natura iatrogena (quali punture, biopsie, elettromiografie, etc.), ed esercizio fisico immediatamente prima del prelievo. L'intensità dell'aumento dell'enzima nel siero è variabile, dura circa 48 ore, dipende essenzialmente dall'allenamento e dalla condizione fisica del soggetto, non correla con il danno evidenziabile alla biopsia e deriva dall'aumento della sola componente MM della CK (4).

Aumenti più consistenti della CK nel siero sono riscontrabili in tutte le patologie muscolari, dalle miositi alle distrofie muscolari, e nell'infarto del miocardio. In quest'ultima importante patologia, l'aumento della frazione MB è preminente, ma non può essere considerato patognomonico in quanto l'isoenzima è presente, anche se in quantità relativamente modesta, nella muscolatura scheletrica e quindi aumenta in circolo in corso di sforzi, traumi muscolari e in pazienti con distrofia, polimiosite e ipertermia maligna.

Aumenti importanti della CK totale, a carico della

quota MM, si riscontrano negli ipotiroidei (75% dei pazienti), nell'ipoparatiroidismo e nell'acromegalia. Aumenti dell'isoenzima BB sono osservabili in corso di traumi del sistema nervoso centrale, nei tumori cerebrali ed in alcuni carcinomi.

Utilità clinica

Oltre il 95% dei pazienti con malattie muscolari, ed in particolare con miositi, presenta aumento dei livelli sierici di CK. Gli aumenti sono solitamente significativi (anche dieci volte i valori "normali"), riflettono l'andamento della malattia ed in particolare gli aumenti dell'enzima possono predire le riacutizzazioni con un anticipo di alcune settimane rispetto alla sintomatologia clinica. Dal punto di vista prognostico, è ancora controversa l'utilità clinica della determinazione dell'enzima: alcuni studi, infatti, non hanno dimostrato relazione fra livelli di CK alla diagnosi e outcome clinico, mentre nel lavoro di van Rossum e collaboratori è stato osservato che i pazienti affetti da dermatomiosite-polimiosite giovanile con CK molto elevato (oltre dieci volte i livelli normali) al momento della diagnosi andavano incontro a complicanze severe e prognosi peggiore (5).

In queste patologie, ed in generale nelle patologie muscolari, possono evidenziarsi modesti aumenti dell'isoenzima MB perché nel corso del processo rigenerativo il muscolo riesprime, come nel tessuto fetale, la subunità B. Dal punto di vista del monitoraggio, invece, vi è consenso sull'utilità della determinazione della CK che diminuisce fino a normalizzarsi in corso di chemioterapia o trattamento con steroidi, aumenta nelle riacutizzazioni ed è indispensabile nel diagnosticare il possibile danno muscolare in pazienti con malattie del tessuto connettivo. Inoltre, la determinazione della CK può essere utilmente associata a quella di altri enzimi muscolari (AST e aldolasi) per migliorare la diagnosi differenziale (6). Infatti, mentre gli aumenti più significativi di CK si osservano nelle distrofie muscolari ed in particolare in quella di Duchenne, nell'infiammazione gli aumenti sono più modesti ed il rapporto CK/aspartato aminotransferasi (AST) è inferiore a 40. Su questa base, Hood ha suggerito un algoritmo diagnostico, che verrà riportato nella sezione finale del lavoro, che si è dimostrato utile nella pratica clinica (7).

Infine, la determinazione della CK è utile non solo ad evidenziare la malattia manifesta, ma anche lo stato di portatore di difetto genetico per distrofia muscolare di Duchenne (75% delle portatrici di sesso femminile) e di Becker (50% di portatrici).

AMINOTRANSFERASI (TRANSAMINASI)

Le aminotransferasi, meglio conosciute come transaminasi, costituiscono una classe di enzimi che catalizza il trasferimento di un aminogruppo da un aminoacido ad un chetoacido. Le due aminotransferasi più note sono l'AST - aspartato aminotransferasi (EC 2.6.1.1) - che trasferisce l'aminogruppo dall'L-glutammato all'ossalacetato o dall'L-aspartato all' α -chetoglutarato, e l'ALT - alanina aminotransferasi (EC 2.6.1.2.) - che catalizza il trasferimento dell'aminogruppo dall'L-glutammato al piruvato o dall'L-alanina all' α -chetoglutarato. Entrambi gli enzimi catalizzano reazioni che, conducendo alla formazione di alanina ed aspartato, forniscono una fonte di azoto per il ciclo dell'urea.

Distribuzione tissutale

L'AST è un enzima a distribuzione ubiquitaria, ma ne sono particolarmente ricchi il fegato, il muscolo scheletrico, il miocardio ed il rene. L'ALT è particolarmente rappresentata nel fegato. Entrambi gli enzimi sono poi riscontrabili in quantità ancora minori nel pancreas, polmone, milza e negli eritrociti.

Significato diagnostico

È ben nota l'utilità delle aminotransferasi come marcatori di danno epatico. L'AST aumenta, peraltro, in varie patologie da danno muscolare ed in particolare, miositi, distrofia muscolare, gangrena e nella sindrome da schiacciamento muscolare.

Utilità clinica

La determinazione dell'AST si è dimostrata il più specifico fra i marcatori enzimatici comunemente determinati nelle malattie infiammatorie muscolari e quello per il quale esiste l'associazione più stretta fra concentrazione sierica ed infiammazione (7,8). Questo dato ha portato a proporre la determinazione associata di CK e AST per differenziare alcune patologie muscolari, in quanto il CK è fortemente elevato nelle miopatie e nella distrofia di Duchenne in particolare, mentre l'AST aumenta molto più consistentemente nelle polimiositi, ed in genere nelle patologie infiammatorie. In questa situazione, quindi, un rapporto CK/AST inferiore a 40 presenta specificità del 100% e sensibilità accettabile (75%) per indirizzare verso la diagnosi differenziale di polimiosite, quando si associa a AST maggiore di 50 U/L e CK-MB maggiore del 2%. L'aumento relativamente superiore dell'AST rispetto al CK in queste patologie suggerisce un coinvolgimento non solo muscolare ma anche sistemico.

ALDOLASI

L'aldolasi (EC 4.1.2.13) è un enzima glicolitico che catalizza la trasformazione del fruttosio-1-6-difosfato in due molecole di triosi (gliceraldeide-3-fosfato e diidrossiacetone fosfato) nella via metabolica di Embden-Meyerhof del metabolismo glucidico.

Distribuzione tissutale

L'aldolasi è un enzima ubiquitario, ma i tessuti nei quali è maggiormente rappresentato sono quelli nei quali la glicolisi fornisce la maggior risposta ai bisogni energetici e cioè il muscolo scheletrico, il fegato ed il cervello. Anche per l'aldolasi sono descritti tre isoenzimi, chiamati A, B e C. L'isoenzima A si riscontra in modo predominante nel muscolo, il B nel fegato e il C nel cervello.

Significato diagnostico

L'aldolasi aumenta nel siero in tutte le condizioni fisiopatologiche che provocano un danno dei tessuti che contengono l'enzima e che si traducono in distruzione cellulare e rilascio del contenuto intracellulare. Pertanto, l'aldolasi sierica aumenta in tutte le condizioni che per traumatismi o malattie determinano un danno dei tessuti in cui l'enzima è maggiormente rappresentato e cioè malattie del muscolo, del fegato e degli eritrociti. In questo senso, si può dire che l'aldolasi sia da considerare un marcatore aspecifico di danno.

Utilità clinica

L'aumento dell'aldolasi non è segno patognomnico di malattia muscolare, dato che l'enzima aumenta anche nel corso di epatopatie, nell'emolisi ed in altre situazioni cliniche, ma la sua determinazione può essere raccomandata nei rari casi di sospetta miosite con CK normale. La principale utilità dell'aldolasi, ed in particolare del rapporto CK/aldolasi, sembra essere la differenziazione fra miopatia e atrofia muscolare, come verrà più avanti specificato illustrando l'algoritmo diagnostico che si basa essenzialmente sul dosaggio di CK, AST e, per l'appunto, aldolasi.

È da sottolineare che l'aldolasi non è un marcatore sensibile di infiammazione muscolare e che la sua concentrazione, a differenza della CK e dell'AST, non correla con l'attività di malattia.

Un'ulteriore situazione nella quale il dosaggio dell'aldolasi appare clinicamente giustificato è il monitoraggio della terapia, a condizione che si disponga del dato basale, poiché è dimostrato l'ef-

fetto di farmaci immunosoppressivi ed antiinfiammatori nel modificare la concentrazione dell'enzima (7, 9).

LATTATO DEIDROGENASI (LDH)

La lattato deidrogenasi (EC 1.1.1.27) catalizza la conversione reversibile del lattato, in presenza di NAD^+ , a piruvato con formazione di $\text{NADH} + \text{H}^+$.

Distribuzione tissutale

L'LDH è un enzima glicolitico e quindi a distribuzione ubiquitaria nell'organismo, ma ne sono particolarmente ricchi i muscoli, il rene, il cuore, gli eritrociti, il cervello, il polmone ed il fegato. Esistono cinque forme isoenzimatiche di LDH, ed in particolare gli isoenzimi 1 e 2 sono più rappresentati nel cuore e negli eritrociti, il 4 e 6 nel fegato e nel muscolo scheletrico e l'isoenzima 3 nel polmone.

Significato diagnostico

L'LDH può aumentare nel siero in una varietà così grande di situazioni cliniche da rendere del tutto aspecifico questo dato. La cinetica dell'enzima, studiata nell'infarto del miocardio, è tale per cui esso aumenta nel siero dopo 8-12 ore dall'insulto, arriva al picco di attività alla 48° ora e va diminuendo più lentamente di altri enzimi quali CK e AST, tanto da essere stata largamente utilizzata come parametro di monitoraggio nel lungo-termine.

L'evidenza dell'esistenza di varie forme isoenzimatiche ha portato ad utilizzare la loro determinazione per rendere maggiormente specifico il dosaggio dell'enzima. Infatti, si è osservato che nell'infarto del miocardio la concentrazione dell'LDH-1 è maggiore di quella dell'LDH-2 (il cosiddetto "flip" rispetto al rapporto nel soggetto sano), ma questo rapporto può essere ritrovato anche nell'infarto renale, nell'anemia emolitica, nello shock ed in altre forme di insulto miocardico.

Utilità clinica

Gli aumenti dell'LDH totale si osservano in numerosissime situazioni cliniche e pertanto questa determinazione non può essere ritenuta essenziale nella diagnostica delle malattie muscolari. In generale, nelle miopatie, aumentano soprattutto l'isoenzima 4 e 5, ma nelle polimiositi, ad esempio, sono stati descritti aumenti maggiori delle frazioni anodiche (1 e 2) rispetto a quelle catodiche. Pertanto la determinazione dell'LDH e dei suoi isoenzimi nelle malat-

tie muscolari non trova evidenze che ne raccomandino l'utilizzo per la diagnosi o il monitoraggio e dovrebbe essere scoraggiata (10).

ANIDRASI CARBONICA III (CAIII)

L'enzima Anidraasi Carbonica III (nota anche come carbonato deidratasi, EC 4.2.1.1) si ritiene sia coinvolto nel trasporto dell'ossido di carbonio, anche se la vera funzione è ancora ignota.

Distribuzione tissutale

Benchè ritrovabile in numerosi tessuti, la CA III è particolarmente rappresentata nei muscoli scheletrici, in minor quantità nella muscolatura liscia e nelle cellule mioepiteliali, mentre è assente nel tessuto miocardico. Questa caratteristica ha attratto l'attenzione degli studiosi che hanno proposto il suo dosaggio per escludere il coinvolgimento cardiaco in pazienti con aumento di enzimi o proteine "muscolari" quali il CK e la mioglobina che possono derivare da danno della muscolatura o del miocardio.

Utilità nelle malattie muscolari

I livelli sierici di CAIII correlano sufficientemente bene con il danno della muscolatura scheletrica e vi sono evidenze di aumenti importanti durante le fasi di attività ed esacerbazione della malattia. Tuttavia, gli aumenti più importanti si osservano nelle miodistrofie, malattia di Duchenne in particolare, mentre nel corso di miositi, distrofia miotonica, sclerosi laterale amiotrofica e altre patologie, gli aumenti sono più modesti (11). È poi da sottolineare come i metodi di dosaggio della CAIII non siano diffusi nei laboratori clinici.

MIOGLOBINA

La mioglobina è una proteina globulare, di basso peso molecolare (17.500 daltons), costituita da una catena polipeptidica di 153 aminoacidi e da un gruppo prostetico contenente ferro, l'eme, identico a quello dell'emoglobina. A differenza di quest'ultima, caratterizzata da una struttura tetramerica, la mioglobina è monomerica e possiede una maggiore affinità per l'ossigeno.

Distribuzione tissutale

La mioglobina è rappresentata solamente nel cuore e nel tessuto muscolare scheletrico, dove svolge il ruolo di trasportatore dell'ossigeno dalla mem-

brana cellulare ai mitocondri, situati in stretta connessione con le miofibrille, allo scopo di cedere rapidamente l'ATP necessario alla contrazione muscolare. Da un punto di vista immunologico e molecolare, la mioglobina cardiaca è identica a quella muscolare, per cui non è possibile in alcun modo differenziarle.

Utilità nelle malattie muscolari

La mioglobina aumenta nella maggior parte dei pazienti affetti da miositi e può risultare elevata anche in alcuni casi nei quali la CK è negativa. Il comportamento del marcatore ben si correla alla clinica e quindi aumenta o diminuisce a seconda della fase di attività della patologia. I vantaggi di questo marcatore rispetto agli altri enzimi sono sostanzialmente la maggior specificità tissutale e la rapida cinetica che permette un monitoraggio più ravvicinato nel tempo (12,13).

Gli aumenti della mioglobina sono significativi e rapidi non solo nelle patologie severe del muscolo, ed in particolare nelle sindromi da schiacciamento, nella rabdomiolisi, e nelle miopatie ereditarie, ma anche nelle lesioni tossiche muscolari da farmaci (ad es. statine), disturbi elettrolitici, sforzi muscolari in soggetti poco allenati.

È da sottolineare, comunque, che in clinica l'interesse maggiore per la determinazione della mioglobina deriva dalla possibilità di escludere insulti acuti del miocardio e non dalla reale necessità di valutare il suo comportamento nelle patologie del muscolo, anche per la disponibilità recente di metodi rapidi ed accurati per il suo dosaggio nel siero.

TROPONINA I

La Troponina I rappresenta la subunità inibitoria del complesso troponinico situato nel filamento sottile del muscolo striato che è fondamentale nella regolazione della trasduzione del segnale e nell'attività ATPasica calcio-dipendente del muscolo stesso. Esistono almeno tre isoforme della troponina I (TnI), delle quali la più conosciuta è quella cardiaca, che differiscono fra loro nella struttura primaria molecolare tanto da poter essere selettivamente differenziate da anticorpi monoclonali. Questa eterogeneità strutturale, che è alla base degli immunodosaggi sviluppati per determinare la forma cardiaca della troponina I, può essere utilizzata anche per sviluppare dosaggi assolutamente specifici per le isoforme muscolari scheletriche (14,15).

In effetti con questi metodi, si è osservato che i livelli circolanti di TnI nei soggetti sani sono molto bassi (<0.2 mg/L), mentre si innalzano nel corso di esercizio fisico intenso, ad esempio nei maratone, in traumi chirurgici e non, in malattie sistemiche con interessamento muscolare quali la polimiosite reumatica.

Distribuzione tissutale

La distribuzione tissutale della isoforma a rapida-contrazione della Troponina I (fsTnI) è limitata e specifica della muscolatura scheletrica. La determinazione associata delle isoforme cardiaca (cTnI) e scheletrica (fsTnI) potrebbe quindi essere utile in situazioni nelle quali è da escludere una possibile compromissione cardiaca (traumi, polimiosite/dermatomiosite, etc.).

Utilità nelle malattie muscolari

La determinazione dell'isoforma scheletrica della troponina I riveste, per ora, carattere speculativo

non essendo ancora reperibili a livello commerciale metodi per la routine clinica. I vantaggi teorici, e cioè l'estrema specificità per lesioni muscolari, non giustificano di per sé l'introduzione del marcatore nella pratica clinica in quanto il dosaggio, già consolidato, della forma cardiaca (cTnI) può assicurare le informazioni necessarie nella diagnostica differenziale del danno miocardico in corso di traumi, lesioni, infiammazioni muscolari.

ALGORITMO DIAGNOSTICO

Sulla base dell'esposizione fatta sul comportamento e sul significato clinico dei vari enzimi, si può avanzare una proposta per il loro utilizzo razionale, riprendendo l'algoritmo diagnostico suggerito da Hood e collaboratori (7) e rappresentato nella figura 1.

In caso di sospetta malattia muscolare, le due determinazioni enzimatiche consigliate in prima battuta sono quelle della CK e dell'AST. In caso di un

Figura 1

Algoritmo diagnostico suggerito per l'inquadramento delle malattie muscolari.

AST = Aspartato aminotransferasi;
CK= Creatinina chinasi;
LSN = limite superiore della norma.

Modificato da Hood et al. (7).

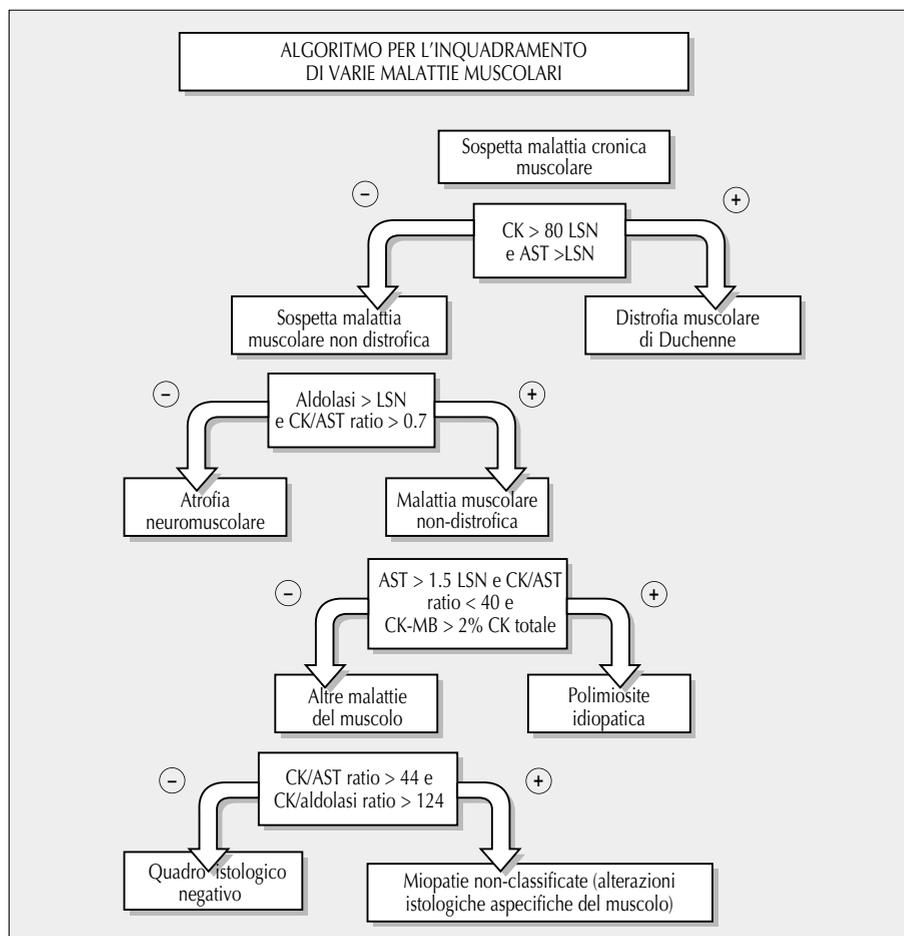


Tabella II

Regola	Ipotesi diagnostica	sensibilità (%)	specificità (%)	efficienza (%)	PPV* (%)	NPV° (%)
CK > 80 LSN e AST > LSN	Distrofia di Duchenne	100	100	100	100	100
ALS > LSN e CK/AST > 0.7	Miopatie	100	75	77.4	66	100
AST > 1.5 LSN e CK/AST < 40 e MB > 2%	Polimiositi	75	100	90	100	86
CK/AST > 44 o CK/ALS > 124	Miopatie non classificate	62	100	86	100	81

*PPV= Valore Predittivo Positivo; °NPV= Valore Predittivo Negativo; AST = Aspartato aminotransferasi; CK= Creatinina chinasi; LSN = limite superiore della norma; ALS = aldolasi.

aumento della CK maggiore ad 80 volte il limite superiore di norma (LSN), e contestuale elevazione dell'AST, il sospetto diagnostico si indirizza verso la distrofia muscolare di Duchenne. In caso contrario, è utile richiedere la determinazione ulteriore dell'aldolasi e calcolare il rapporto CK/AST. In caso di CK/AST > 0.7 e aldolasi aumentata, l'indirizzo diagnostico si orienta verso una malattia muscolare non distrofica che può ulteriormente essere caratterizzata come sospetta polimiosite se il rapporto CK/AST è < 40, l'AST > 1.5 volte il limite superiore della normalità e il CK-MB è superiore al 2% della CK totale. In caso contrario, ci si orienta verso altre forme di miopatie. Nella tabella II sono schematicamente riassunti i valori di sensibilità,

specificità ed efficienza diagnostica delle combinazioni di esami di laboratorio suggerite che dimostrano, in generale, elevato valore predittivo. A quest' algoritmo, vista la diffusione che hanno assunto negli ultimi tempi le determinazioni di mioglobina e troponina I, può essere aggiunto utilmente quest' ultimo esame, specialmente quando il problema clinico sia l'esclusione o la conferma di danno miocardico in corso di traumi o malattie muscolari. Infine, la determinazione della mioglobina potrebbe essere eseguita in situazioni iniziali, vista la sua rapida comparsa in circolo, o per monitorare l'evoluzione della malattia e la risposta alla terapia vista l'altrettanto rapida cinetica di scomparsa dal circolo sanguigno.

RIASSUNTO

Le malattie muscolari si associano ad anomalie quantitative e qualitative degli enzimi del siero quale risultato del danno cellulare e del successivo rilascio di proteine ed, appunto, enzimi. Molti sono gli enzimi rilasciati dal muscolo che possono essere determinati nel siero, ma sicuramente la creatina chinasi è quello presente nel muscolo in concentrazioni più elevate ed è pure quello che aumenta maggiormente ed in una percentuale più elevata di patologie. L'Aspartato aminotransferasi, peraltro, è l'enzima che si dimostra più correlato con il grado di infiammazione muscolare. Viene descritto un algoritmo diagnostico basato sulla determinazione associata di creatina chinasi, aspartato aminotransferasi e aldolasi, che è in grado di discriminare con sufficiente efficienza clinica le distrofie muscolari dalla polimiosite e da altre miopatie. Questa combinazione razionale di esami di laboratorio, pertanto, può essere utilizzata in clinica per indirizzare la diagnosi e selezionare i pazienti che necessitano, per una conferma definitiva, dell'esame biptico.

Parole chiave: Creatina chinasi, aspartato aminotransferasi, aldolasi, distrofia muscolare, polimiosite, miopatie.

Key words: Creatine kinase, aspartate aminotransferase, aldolase, muscular dystrophies, polymyositis, myopathies.

BIBLIOGRAFIA

1. Sibley JA, Lehninger AI. Aldolase in the serum and tissues of tumor-bearing animals. *J Natl Cancer Inst* 1949; 9: 303-309.
2. Rosalki SB. Serum Enzymes in disease of skeletal muscle. *Clin Lab Med* 1989; 9: 767-81.
3. Panteghini M. Serum isoforms of creatine kinase isoenzymes. *Clin Biochem* 1988; 21: 211-18.
4. Bohlmeyer TJ, Wu AHB, Perryman MB. Evaluation of laboratory tests as a guide to diagnosis and therapy of myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 845-56.
5. Van Rossum MAJ, Hiemstra I, Prieur AM, Rijkers GT, Kuis W. Juvenile dermatomyositis: a retrospective analysis of 33 cases with special focus on initial CPK levels. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 339-42.
6. Panteghini M. Enzyme and muscle disease. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 469-74.
7. Hood D, van Lente F, Estes M. Serum enzyme alterations in chronic muscle disease: a biopsy-based diagnostic assessment. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 402-7.
8. Wolf PL. Abnormalities in serum enzymes in skeletal muscle diseases. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 293-6.
9. Mandell BF. Aldolase in the diagnosis of myositis. *Am J Med* 1991; 90: 662-6.
10. Targoff IN. Polymyositis and dermatomyositis in adults. In Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P et al. *Oxford teachbook of Rheumatology*. New York, Oxford University Press, 1993, pp 794-820.
11. Oht M, Itagaki Y, Itoh N. Carbonic anhydrase III in serum in muscular dystrophy and other neurological disorders; relationship with creatine kinase. *Clin Chem* 1991; 36: 36-9.
12. Plebani M, Zaninotto M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. N): N12-N15.
13. Plebani M, Zaninotto M. Cardiac markers: centralized or decentralized testing? *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1113-7.
14. Wilkinson JM, Grand JA. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature* 1978; 271: 31-5.
15. Takahashi M, Lee L, Shi Q, Gawad Y, Jackowski G. Use of enzyme immunoassay for measurement of skeletal troponin-I utilizing isoform-specific monoclonal antibodies. *Clin Biochem* 1996; 29: 301-8.