

HyperCKémia – permanentná diagnostická a prognostická výzva

Peter Špalek¹, Egon Kurča²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava - Ružinov

²Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Univerzitná klinika JLF UK a UNM Martin

Kreatínkináza (CK) je jeden z kľúčových enzýmov energetického metabolizmu buniek. CK katalyzuje premenu kreatínu na kreatínfosfát pomocou adenosín trifosfátu (ATP), ktorý sa tým mení na adenosín difosfát (ADP) a vice versa. Kreatínfosfát slúži ako energetický zásobník najmä v energeticky náročných tkanivách. Hladina CK v sére sa považuje za najcitlivejší laboratórny parameter pre svalové ochorenia. Okrem neuromuskulárnych ochorení môžu hyperCKémiu spôsobovať rôzne príčiny – nadmerná a neobvyklá fyzická záťaž, epileptické kŕče, úrazy svalov, operácie, lieky (napr. statíny), alkohol a ďalšie toxíny, vírusové infekcie, hypotyreóza, hypokaliémia, malígna hypertermia. Najvyššie hladiny CK majú pacienti s primárnymi a sekundárnymi rabdomyolýzami. U pacientov s Duchennovou a Beckerovou svalovou dystrofiou, s pletencovými formami svalových dystrofií a s Miyoshiho myopatiou sú hladiny CK výrazne zvýšené najmä vo včasných štádiách. Neskôr dochádza k poklesu hladín CK, lebo v pokročilých štádiách svalových dystrofií je objem svalstva výrazne redukovaný. U pacientov s polymyozitídou a dermatomyozitídou po nasadení kortikoterapie hladina CK v sére typicky klesá v priebehu niekoľkých týždňov, pokles hladiny CK predchádza zlepšovaniu svalovej sily. HyperCKémia sa vyskytuje aj u ochorení periférneho motoneurónu ako ALS, spinálna amyotrofia, spinobulbárna muskulárna atrofia, a tiež u niektorých neuropatií. Naopak, pri niektorých svalových ochoreniach je hladina CK v norme, napr. pri niektorých mitochondriálnych myopatiách a kongenitálnych myopatiách. Sérová hladina CK môže byť niekedy normálna u dvoch muskulárnych dystrofií v dospelom veku, pri myotonickej dystrofii forme MD2 a pri facio-skapulo-humerálnej muskulárnej dystrofii. Idiopatická asymptomatická hyperCKémia je termín, ktorý označuje nález zvýšenej hladiny CK bez akýchkoľvek príznakov neuromuskulárneho ochorenia. Všetci pacienti s idiopatickou asymptomatickou hyperCKémiou sú indikovaní na skríningové vyšetrenie aktivity alfa-glukozidázy (AGA) suchou kvapkou krvi, ktorá umožňuje identifikáciu pacientov s Pompeho chorobou v klinicky presymptomatickom štádiu. U žien, ktoré majú hladinu CK 3× zvýšenú nad hornú hranicu normy, je indikovaná DNA diagnostika pre možnosť nosičstva dystrofínovej mutácie. Vyšetrovanie pacientov s idiopatickou asymptomatickou hyperCKémiou metódami sekvenovania novej generácie (NGS) priniesli definitívnu genetickú diagnózu cca u 30 % pacientov, kandidátske varianty alebo varianty neurčitého významu u ďalších 40 % prípadov. Tieto výsledky umožňujú predpokladať existenciu dodatočných asociovaných génov, ale aj možnosť, že určitá časť prípadov idiopatickej hyperCKémie je dôsledkom vonkajších, nie genetických faktorov.

Kľúčové slová: hyperCKémia, exogénne a endogénne príčiny, rabdomyolýza, myopatie, muskulárne dystrofie, autoimunitné myozitídy, ochorenia periférnych motoneurónov, idiopatická asymptomatická hyperCKémia, NGS

HyperCKemia – permanent diagnostic and prognostic challenges

Creatine kinase (CK) is one of the key enzymes of the energy cell system. CK catalyses the conversion of creatine and consumes adenosine triphosphate (ATP) to create phosphocreatine and adenosine diphosphate (ADP) and vice versa. Phosphocreatine serves as an energy reservoir, especially in active tissues. CK serum level is considered to be a sensitive laboratory parameter for neuromuscular diseases. However, there are several important causes of hyperCKemia unrelated to a recognized neuromuscular disease – strenuous muscle exercise, epileptic seizures, muscle injury, surgery, medications (e.g. statins), toxins, viral infections, hypothyroidism, hypokalemia, malignant hyperthermia. The highest CK elevations are seen in rhabdomyolysis from any cause. In Duchenne and Becker muscular dystrophies, limb girdle muscular dystrophies and Miyoshi myopathy, the serum CK is markedly elevated in early stages but declines later on as the muscle mass is reduced. In polymyositis and dermatomyositis the serum CK typically falls within weeks of starting corticosteroids but muscle weakness may take much longer to improve. Some muscle diseases do not cause an increase in CK, e.g. some mitochondrial myopathies and some congenital myopathies. CK may be normal also in some patients with myotonic dystrophy typ MD2. It is important to remember that CK elevation occurs in anterior horn cell disorders such as amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy, bulbospinal muscular atrophy, and also in some neuropathies. Idiopathic asymptomatic hyperCKemia is a term used to describe the finding of an elevated serum CK concentration in the absence of symptoms that can be attributed to an underlying neuromuscular disease. All cases of asymptomatic hyperCKemia with no apparent medical explanation should undergo the assessment of acid α -glucosidase activity (AGA) on dried blood spot. According to the results of some studies the selective screening in asymptomatic hyperCKemia allowed the identification of several Pompe patients in a pre-clinical stage. Asymptomatic women with CK 3 times over the normal may be offered DNA testing because of the possibility of carrying a dystrophin mutation. Next-generation sequencing (NGS) approach to patients with asymptomatic idiopathic hyperCKemia obtained a definitive genetic diagnosis in approx. 30% of cases, while candidate variants or variants of uncertain significance were found in further 40%. The reduced diagnostic yield suggests the existence of additional genes associated with this condition

but also allows speculation that a significant number of cases presenting with hyperCKemia are due extrinsic, not genetic, factors.

Keywords: hyperCKemia, exogenous and endogenous causes, rhabdomyolysis, myopathies, muscular dystrophies, autoimmune myositis, anterior horn cell disorders, idiopathic asymptomatic hyperCKemia, NGS

Neurológia 2025; 20 (1): 5-10

Úvod

Kreatínkináza (CK) je jeden z kľúčových enzýmov energetického metabolizmu buniek. CK katalyzuje premenu kreatínu na kreatínfosfát pomocou adenosín trifosfátu (ATP), ktorý sa tým mení na adenosín difosfát (ADP), a naopak. Kreatínfosfát slúži ako energetický zásobník v energeticky náročných tkanivách, ako sú najmä priečne pruhované svaly, myokard a nervové tkanivo, ale aj retina, hladké svaly a spermie. Vo svaloch CK transformuje kreatín na fosfokreatín, a tým vytvára energetické zásoby pre náročnú svalovú aktivitu, najmä pre procesy kontrakcie a relaxácie svalových vlákien^(1,2,3,4). Gén enkodujúci CK je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 13 a enkóduje tri rôzne izoenzýmy: CK-BB (CK 1) je mozgový izoenzým, CK-MB (CK 2) je myokardiálny enzým a CK-MM (CK 3) je svalový izoenzým.

CK je cytoplazmatický enzým, voľný v sarkoplazme svalových vlákien. Existuje aj mitochondriálna CK – ubikvitárna (CKmt-1) a sarkomerická forma (CKmt-2). Na rozdiel od cytoplazmatickej CK nemá význam biomarkera s diagnostickým a prediktívnym prognostickým významom.

CK sa vo svalových bunkách nachádza v sarkoplazme (cytoplazme) ako voľný enzým. Tvorí ju globulárny proteín s nízkou molekulovou váhou 43 kD. **Hladina CK v sére je v súčasnosti najcitlivejší laboratórny biomarker svalových ochorení a niektorých periférne neurogénnych ochorení**^(1,2,3,4,5,6).

Okrem neuromuskulárnych ochorení môžu zvýšenie hladiny CK v sére spôsobovať ochorenia, stavy rôznej etiológie: nadmerná a neobvyklá fyzická námaha, traumy svalov, chirurgické zákroky, vírusové ochorenia (vírusy chrípky, koxsackie, echovírusy). Príčinou hyperCKémie bývajú svalové kŕče, epileptické záchvaty, akútne psychotické stavy a abúzy návykových látok (alkohol, kokaín, heroín). HyperCKémiu spôsobuje hypotyreóza, hypokaliémia, farmakogénne indukované hyperCKémie (najmä statíny) a sekundárne rabdomyolýzy rôznej etiológie. Pri uvedených stavoch je zvýšenie hladiny CK sekundárne, nemá špeciálny diagnostický význam.

CK ako voľný sarkoplazmatický enzým s nízkou molekulovou váhou preniká do séra už pri ľahkých léziách sarkolemy a pri pôsobení rôznych ľahkých exogénnych nox^(1,3,5,7). Problematika vplyvu príležitostných vonkajších faktorov na jednorazové tranzitórne zvýšenie hladiny CK v sére je stále diskutovaná. Patria k nim nadmerná telesná námaha, neobvyklý typ fyzickej aktivity, intramuskulárne injekcie, tupý náraz do väčších svalov, resp. svalových skupín.

Po pôsobení určitej noxy možno zistiť zvýšenie hladiny CK v sére už po 2 až 12 hodinách po poškodení svalového tkaniva^(2,3,6,7). Po jednorazovom inzulte (napr. neobvyklá a nadmerná fyzická záťaž) hladina CK dosahuje vrchol medzi 24–72 h. Potom klesá každý deň o 39 % predchádzajúcej hodnoty, čo znamená, že do 7–10 dní je už hladina CK v norme.

Pri poškodení svalového vlákna (jednorazovom alebo chronickom) sa uvoľňujú do séra aj ďalšie enzýmy ako alanín-amino-

transferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST)^(8,9,10,11,12). Pri vyšetrowaní pacientov so svalovou slabosťou je zásadnou chybou, ak sa pacientom ordinujú vyšetrenia základných biochemických parametrov bez stanovenia hladiny CK. Zistenie zvýšených hladín ALT a AST vedie k chybným diagnózam hepatopatií. ALT a AST nie sú špecifické hepatálne enzýmy, veľmi výrazné zastúpenie majú práve vo svalových vláknach. Ak ide o eleváciu AST a ALT myogénneho pôvodu, vždy je súčasne zvýšená hladina CK, a hepar-špecifické markery GMT a bilirubín sú v norme^(3,7,9,10,11).

Cieľom článku je poukázať na rôzne klinické situácie, ktoré sú spojené s hyperCKémiou. Najväčšiu pozornosť venujeme diagnostickému a prognostickému významu hyperCKémie pri neuromuskulárnych ochoreniach. Poukazujeme aj na prínos sekvenovania novej generácie, ktoré v posledných rokoch u pacientov s idiopatickou asymptomatickou hyperCKémiou prispelo k objasneniu nových génových mutácií.

Fyzická námaha a kreatínkináza

Pri intenzívnej a prolongovanej fyzickej záťaži dochádza k vzostupu CK. Výška zvýšenia hladiny CK závisí od trvania, intenzity a druhu fyzickej záťaže a od stupňa trénovanosti^(6,7). U veľmi dobre a dlhodobo trénovaných jedincov bývajú hladiny CK nízke v dôsledku adaptívnej reakcie, ku ktorej patria nižší únik CK zo svalových vlákien a lepší klírens CK zo séra. Vzhľadom k druhu športu sa najvyššie pozáťažové zvýšenia CK zisťujú u triatlonových športovcov a maratónco. Najnižšie pozáťažové zvýšenie CK v sére majú plavci. Triatlonisti a maratónci majú zvýšený aj izoenzým MB. Jeho zdrojom sú regenerujúce nediferencované svalové vlákna, čo je prejavom kvalitnej trénovanosti. Nejde o kardiálnu léziu/ischémiu, ale v určitých situáciách môže tento nález spôsobiť diferenciálne diagnostické ťažkosti.

Pri intenzívnej a prolongovanej fyzickej záťaži začína hladina CK stúpať niekoľko hodín po ukončení svalovej námahy. Hladina CK dosahuje vrchol za 1–4 dni, potom postupne klesá na normu za 3–8 dní. Ak je v súvislosti s vysokou pozáťažovou hladinou CK vyslovené podozrenie na svalové ochorenie, odporúča sa 10-dňový pokojový režim. Ak ide o zdravého jedinca, CK klesne na normálnu hladinu do 10 dní^(5,6,7,13).

Príčina zvýšenia CK v sére po fyzickej záťaži nie je známa. Hypoteticky sa uvažuje o tkanivovej hypoxii, deplácii svalového glykogénu, peroxidácii tukov, akumulácii voľných radikálov. U vzpieračov sa môže uplatňovať aj mechanické poškodenie kontraktálnych štruktúr svalových vlákien.

Svalové kŕče a kreatínkináza

Svalové kŕče sú charakterizované náhlou, bolestivou a mimovôľovou kontrakciou svalu. Primárne idiopatické svalové kŕče, bez známej príčiny, sa vyskytujú u zdravých jedincov^(1,7,10,20). Napriek „benígnemu“ charakteru mnohí pacienti vnímajú primárne kŕče ako veľmi obťažujúce. Vznikajú najmä v noci ako nočné kŕče svalov dolných končatín.

Sekundárne svalové kŕče sú zriedkavejšie. Spôsobujú ich rôzne príčiny – primárne svalové a neurogénne ochorenia, niektoré lieky (napr. statíny, fibráty, diuretiká), kofeín a alkohol⁽²⁰⁾. Počas svalového kŕča môže dôjsť k poškodeniu svalového tkaniva, čo sa prejaví v sére vzostupom hladiny CK, ktorá môže pretrvávajúť s pozvoľným znižovaním niekoľko dní^(7,20). Zvýšenia hladiny CK po idiopatických svalových kŕčoch, ktoré majú frekventný výskyt, bývajú perzistujúce, čo môže byť nesprávne interpretované a považované za prejav závažných neuromuskulárnych ochorení, napr. muskulárnych dystrofií, ALS^(1,7,20). Idiopatické svalové kŕče priaznivo reagujú na symptomatickú liečbu gabapentínom, pregabalínom alebo karbamazepínom, okrem subjektívnej úľavy od bolesti dochádza k zreteľnému poklesu CK v sére⁽²⁰⁾.

Hypotyreóza a kreatínkináza

50 % pacientov s klinicky manifestnou hypotyreózou má zvýšenú hladinu CK v sére. Je to v protiklade s hypertyreózou, keď je hladina CK v sére v norme, dokonca aj u pacientov, ktorí majú svalovú slabosť⁽⁷⁾.

Klinický obraz manifestnej hypotyreogénnej myopatie sa prejavuje hyperCKémiou, svalovými kŕčmi, svalovou stuhnutosťou a v ťažších prípadoch aj svalovou slabosťou^(3,7,10,11,19,20,21). Izolovaná hyperCKémia môže byť jediným prejavom hypotyreózy, preto je u všetkých pacientov s hyperCKémiou potrebné vyšetriť hladinu TSH v sére. Substitučná liečba hypotyreózy vedie k úprave klinických príznakov hypotyreogénnej myopatie (stuhnutosť, svalové kŕče, svalová slabosť, hyperCKémia) a vedie k úprave hladiny TSH a hladín hormónov T3 a T4.

Hypotyreóza sa môže oligosymptomaticky manifestovať hypercholesterolémiou. Liečba hypotyreogénne podmienenej hypercholesterolémie statínmi je pre ich myotoxický potenciál zaťažená zvýšeným rizikom vzniku hyperCKémie, svalových kŕčov a svalovej stuhnutosti. U niektorých pacientov môže dôjsť ku kombinovanému vzniku hypotyreogénnej a statínovej myopatie^(7,20).

Farmakogénne indukované hyperckémie

Statíny dokázateľne znižujú riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení. Ide o lieky s výborným bezpečnostným profilom a aj vďaka tomu patria medzi 5 najčastejšie predpisovaných liekových skupín v celosvetovom meradle. Postihnutie svalov označované ako statínová myopatia predstavuje relatívne najčastejší a najzávažnejší účinok liečby statínmi. Spektrum klinickej manifestácie statínovej myopatie je široké od asymptomatickej elevácie CK v sére, cez prevažne nezávažné myalgie, svalovú slabosť až po závažné, ale vzácné rhabdomyolýzy^(13,14,15,16,17). Prejav myopatie vyvolané toxickým pôsobením statínov po ich vysadení spontánne odznievajú. Ordinácia statínov môže demaskovať latentné presymptomatické štádium určitej myopatie alebo zvýrazniť intenzitu manifestných príznakov konkrétneho neuromuskulárneho ochorenia. Preto pri existencii konkrétneho neuromuskulárneho ochorenia je nutná pri ordinácii statínov značná obozretnosť, individuálne treba zvažovať možné benefity a riziká^(7,17). Ak sú indikácie statínov racionálne odôvodnené (sekundárna prevencia kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod s vysokým rizikom) treba pacientov dispenzarizovať. Nutné sú pravidelné kontroly hladiny CK a klinických svalových príznakov^(7,17). V zriedkavých prípadoch sa pletencová svalová slabosť vyvíja po dlhšom podávaní statínov (mesiace, roky) a pretrváva

aj po ich vysadení^(16,17). V týchto prípadoch je svalová slabosť sprevádzaná hyperCKémiou, vo svalovej biopsii prítomnosťou nekroz myofibril so zápalovými infiltrátmi a pozitívou autoprotilátok proti 3-hydroxy-3 metylglutaryl koenzým A reduktáze (anti-HMGCR). V roku 2015 bola táto nozologická jednotka pomenovaná ako SINAM (Statin Induced Necrotizing Autoimmune Myopathy), v jej terapii sa indikuje kombinovaná imunosupresívna liečba s nedostatočným terapeutickým efektom⁽¹⁸⁾.

HyperCKémiu môžu indukovať lieky, ktoré spôsobujú hypokaliémiu – káliumdiuretické antihypertenzíva, laxanciá, v minulosti používaný fenacetín⁽⁷⁾. Hypokaliémia zvyšuje priepustnosť sarkolemy, vedie k elevácii hladiny CK v sére a môže indukovať aj svalovú slabosť.

Primárne myogénne ochorenia a kreatínkináza

Hlavnými zdrojmi zvýšenia hladiny CK v sére sú zvýšená priepustnosť sarkolemy (membrány svalového vlákna) a rôzna miera nekrozy svalových vlákien, ktorá je dôsledkom degeneratívne-dystrofických procesov alebo zápalových zmien vo svalových vláknach^(1,2,3,4,10). Z primárne myogénnych svalových ochorení majú najvyššie zvýšenia hladiny CK v sére (>50× hornej hranice normy) pacienti s dystrofinopatiou (Duchennova muskulárna dystrofia (DMD) a Beckerova muskulárna dystrofia (BMD), pacienti s akútnymi a hyperakútnymi formami dermatomyozitídy a polymyozitídy, pacienti s primárnymi aj sekundárnymi rhabdomyolýzami, pacienti s pletencovými svalovými dystrofiou a Myoshiho distálnou myopatiou^(1,2,3,5,7,10,11,12,15,22,23,24).

Progresívne muskulárne dystrofie a kreatínkináza

Svalové dystrofie sú spôsobené génovými defektmi na rôznych chromozónoch, ktoré vedú k poruchám tvorby určitých bielkovín v rôznych častiach svalovej bunky (jadrá, plazma, kontraktibilný aparát, obaly svalového vlákna). Zo svalových dystrofií sa najčastejšie vyskytujú dystrofinopatie DMD a BMD, ktoré sú recesívne viazané na X-chromozóm a postihujú chlapcov^(2,7,12). Od 90. rokov 20. storočia sa diagnóza DMD a BMD potvrdzuje molekulárno-genetickým vyšetrením. V minulosti sa v rodinách s výskytom DMD a BMD realizovalo skríningové vyhľadávanie chlapcov v presymptomatickom štádiu ochorenia vyšetrením hladiny CK v sére⁽²⁾. Nález zvýšenej hladiny CK u fenotypicky zdravých chlapcov v dojčenskom veku bol prediktorom/biomarkerom neskoršieho vzniku klinicky manifestnej DMD alebo BMD^(2,7).

Vyššie hladiny CK v sére sa zisťujú u pacientov s pletencovými formami muskulárnych dystrofií, najmä v iniciálnych štádiách ochorenia^(1,2,3,5,7,12,22). U pacientov s facio-skapulo-humerálnou muskulárnou dystrofiou (FSHMD) a u pacientov s okulo-faryngeálnou muskulárnou dystrofiou je zvýšenie hladín CK v sére menej výrazné, u niektorých pacientov môže byť hladina CK v norme^(25,26). Tieto nálezy do určitej miery korelujú s pomalou progresiou dystroficko-degeneratívnych zmien vo svalových vláknach na rozdiel od rýchlej progresie u vyššie uvedených muskulárnych dystrofií.

Pre progresívne muskulárne dystrofie platí, že pacienti majú najvyššie hladiny CK v sére v začiatkových štádiách dystrofií, keď pacienti majú ešte relatívne miernu klinickú symptomatológiu^(1,2,3,5,7,12,22). V iniciálnych štádiách svalových dystrofií dochádza k aktívnej deštrukcii dovtedy relatívne intaktných svalových vlákien. V chronických štádiách progresívnych svalových dystrofií sú svalové vlákna už výrazne alternované

dystroficko-nekrotickým procesom, v postihnutých svaloch prebieha rozsiahla väzivová a tuková prestavba. V pokročilých štádiách svalových dystrofií sú pacienti klinicky najvýraznejšie postihnutí, ale paradoxne, hladina CK v ich sére býva zvýšená len mierne, lebo svalstvo je (v pokročilých štádiách) vo veľkej miere zlikvidované dystroficko-nekrotickým procesom.

Myopatie a izoenzýmy CK

Pri primárne myogénnych ochoreniach je obligátne zvýšený izoenzým CK-MM. Pri ťažších chronických formách niektorých myogénnych ochorení, ako sú DMD, BMD, dermatomyozitída a polymyozitída, je relatívne vysoké aj zastúpenie izoenzýmu CK-MB, čo môže imitovať infarkt myokardu. Táto skutočnosť je spôsobená aktivitou regenerujúcich svalových vlákien, ktoré produkujú vyššie hodnoty izoenzýmu CK-MB ako zrelé myocyty^(1,2,6,7). Nejde teda o CK-MB kardiogénneho pôvodu.

Myopatie s normálnou hladinou CK v sére

Hlavnými zdrojmi zvýšenej hladiny CK v sére sú zvýšená priepustnosť sarkolemy a dystroficko-nekrotické zmeny vo svalových vláknach. Normálna hladina CK v sére však neznamená automatické vylúčenie diagnózy myopatie. Dve skupiny myopatií, ktoré nie sú obligátne spojené so zvýšenou priepustnosťou sarkolemy, ani s degeneratívno-nekrotickými zmenami, môžu mať normálne hladiny v sére. Jednu skupinu tvoria kongenitálne myopatie so stacionárnym klinickým obrazom, ktorý je podmienený vrodenými a neprogredujúcimi ultraštruktúrnymi alteráciami určitých organel svalových vlákien⁽²⁷⁾. Druhú skupinu tvoria pacienti s mitochondriálnymi myopatiami, ktorí majú relatívne často normálnu hladinu CK, u niektorých pacientov môže byť hladina CK mierne zvýšená⁽²⁸⁾. Normálnu hladinu CK v sére má aj menšia časť pacientov s myotonickou dystrofiou typ MD2^(29,30).

Autoimunitné myozitídy, idiopatické inflamatórne myopatie (IIM) a kreatínkináza

Pacienti so subakútnou a chronickou dermatomyozitídou (DM) a polymyozitídou (PM) majú zvýšené hladiny CK v sére 5 až 50-násobne nad hornú hranicu normy. Pacienti s akútnymi a hyperakútnymi/fulminantnými formami DM a PM majú zvýšené hladiny CK v sére 50 až 400-násobne nad hornú hranicu normy^(7,31,32,33). Fulminantné formy DM a PM často spôsobujú sekundárnu rabdomyolýzu s myoglobínúriou, akútnym renálnym zlyhaním a metabolickým rozvratom⁽³³⁾. Prognóza fulminantných/rabdomyolytických foriem DM a PM závisí od rýchleho určenia správnej diagnózy, urgentnej intenzívnej kombinovanej imunoterapie a kvalitnej intenzivistickej starostlivosti^(32,33).

U pacientov s PM a DM je kortikoterapia liečbou 1. voľby. Pri dlhodobej perorálnej kortikoterapii alebo pri kombinovanej imunosupresívnej liečbe je potrebné monitorovať hladinu CK v sére. Znižovanie hladiny CK v sére býva predzvesťou klinického zlepšovania^(7,31,32). Po dosiahnutí klinického zlepšenia pri znižovaní dávok prednizónu a/alebo azathioprínu treba monitorovať hladinu CK. Opätovný vzostup hladiny CK je laboratórnou predzvesťou klinickej exacerbácie DM/PM a indikáciou k zvýšeniu udržiavacej dávky prednizónu a/alebo azathioprínu⁽⁷⁾.

Pacienti s myozitídou s inklúznymi telieskami (inclusion body myositis – IBM) majú len mierne zvýšenú hladinu CK v sére, ktorá nikdy nepresahuje 10-násobok hornej hranice normy, čo je aj jedným zo základných diagnostických kritérií pri stanovovaní diagnózy⁽³¹⁾. V minulosti sa pri IBM predpokladala autoimunitná

imunopatogenéza. V súčasnosti sa jednoznačne považuje za pomaly progredujúcu degeneratívnu myopatiu. IBM v minulosti nereagovala na žiadnu formu imunoterapie – kortikoidy, imunosupresívne prípravky, ani na liečbu intravenóznym imunoglobulínom⁽³¹⁾. Za ďalšie formy autoimunitnej myozitídy, resp. IIM, sa považujú overlap myositis a imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM)^(32,34). Výskyt IMNM je zriedkavý, klinický obraz veľmi závažný s vysokými hladinami CK v sére, ochorenie minimálne reaguje na kortikoterapiu, imunosupresívnu liečbu a IVIG^(34,35). Podľa amerického konsenzu amerických odborníkov (AANEM) pri IBM a pri IMNM nejde o neuromuskulárne ochorenia s možnosťou ovplyvnenia autoimunitných mechanizmov, preto imunoterapia vrátane IVIG sa považuje u nich za neindikovanú⁽³⁵⁾.

Ochorenia predných rohov miechy, ochorenia periférnych nervov a kreatínkináza

Mierne zvýšenie CK (menej ako 5-násobok hornej hranice normy) sa často zisťuje u pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou, so spinálnymi svalovými atrofiami, u niektorých pacientov s akútnou polyradikuloneuritídou Guillainov-Barrého, s MNM a postpoliomyelitickým syndrómom^(7,36,37,38). U pacientov so spinobulbárnou amyotrofiou (Kennedyho choroba) zvýšenie hladiny CK v sére obligátne prevyšuje 10-násobok hornej hranice normy^(7,36). Mechanizmus zvýšenia hladiny CK v sére pri periférne neurogénnych ochoreniach nie je bližšie objasnený. Pri zániku nervových vlákien dochádza k denervácii a zániku svalových vlákien, prípadne celých motorických jednotiek, čo môže spôsobovať vzostup hladiny CK. Nedávno sa zistilo, že na hyperCKémii sa podieľa aj myogénna zložka – postihnutie myoblastov. Problematické je vysvetliť fakt, že pri Kennedyho chorobe, ktorá má pozvoľný vývoj a relatívne priaznivú prognózu, sú hladiny CK výrazne vyššie ako u pacientov s rýchlo progredujúcou a prognosticky infaustnou ALS^(36,37).

Idiopatická asymptomatická hyperckémia

Za idiopatickú asymptomatickú hyperCKémiu sa označuje hyperCKémia u osôb, ktoré nemajú žiadne príznaky akéhokoľvek neuromuskulárneho ochorenia^(28,29,30,31). Ide o zvyčajne náhodne zistený nález trvalého zvýšenia hladiny CK v sére u asymptomatických jedincov^(2,3,5,7,39,40,41,42,43). Hladina CK býva zvýšená 3 až 10-násobne nad hornú hranicu. Asymptomatická perzistujúca hyperCKémia sa vyskytuje v ktoromkoľvek veku, častejšie u mužov ako u žien. Týchto jedincov je nutné pravidelne sledovať. Pri dlhoročnom sledovaní sa asi u 2/3 pacientov objavia klinické alebo laboratórne príznaky určitého konkrétneho svalového ochorenia – Pompeho choroba, inclusion body myositis, chronická polymyozitída, deficit myoadenylát deaminázy, McArdleho choroba, central core disease, distálna myopatia, a iné.

V tomto kontexte sa používa aj termín paucosymptomatická hyperCKémia (paucisymptomatic hyperCKémia) u jedincov s eleváciou CK a neurčitými príznakmi ako myalgie, unaviteľnosť, kŕče a intolerancia záťaže⁽⁴⁰⁾. V roku 2010 vypracovala European Federation of Neurological Societies pre pacientov s asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou diagnostické odporúčania pre svalovú biopsiu⁽⁴¹⁾. Svalová biopsia bola odporúčaná, ak pacient spĺňal nasledovné kritériá:

- hladina CK sa zistí 3× vyššia ako horná hranica normy,
- ihlový elektromyogram – myogénny záznam,

- pacient je mladší ako 25 rokov, keď sa najčastejšie manifestujú primárne myogénne ochorenia,
- intolerancia záťaž, myalgie indukované bežnou fyzickou námahou.

Svalová biopsia môže mať diagnostický prínos, ak sa realizuje na pracovisku, ktoré disponuje širokým spektrom imunohistochemických vyšetrení pre dystrofin, dysferlín, dystroglykany, caveolín, atď; western blot pre analýzu calpainu, biochemickými analýzami pre zistenie defektu v glykogénovom a v glykolytickom systéme⁽⁴¹⁾.

U všetkých pacientov s asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou treba pred svalovú biopsiu predradiť skríninový test na Pompeho chorobu metódou suchej kvapky krvi^(42,43,44). U žien s asymptomatickou hyperCKémiou > 7,5 ukat/l, ktorá bola potvrdená aspoň 3×, je indikovaná DNA diagnostika pre podozrenie na prenášačstvo dystrofínovej mutácie – Duchenneovej muskulárnej dystrofie alebo Beckerovej muskulárnej dystrofie⁽⁴⁵⁾.

Idiopatická asymptomatická perzistujúca hyperCKémia

V nedávnej minulosti sa považovala za samostatnú nozologickú jednotku diagnostikovateľnú na základe vstupných a vylučujúcich kritérií. Jedinci s touto nozologickou jednotkou okrem hyperCKémie nemali žiadne anamnestické, klinické, EMG, ani laboratórne prejavy konkrétneho neuromuskulárneho ochorenia – **tabuľka 1**^(5,7).

V posledných rokoch genetické vyšetovanie pacientov s idiopatickou asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou metódami next-generation sequencing priniesli významné pokroky. Vyšetovanie pacientov s idiopatickou asymptomatickou hyperCKémiou metódami sekvenovania novej generácie (NGS) priniesli nové genetické diagnózy, kandidátske varianty alebo varianty neurčitého významu^(39,46,47,48,49,50). Tieto výsledky umožňujú predikovať prítomnosť dodatočných asociovaných génov a tiež možnosť, že časť prípadov idiopatickej hyperCKémie je dôsledkom exogénnych, nie genetických faktorov.

Záver

Hladina CK v sére je najcitlivejší laboratórny biomarker svalových ochorení, má významnú diagnostickú cenu a prediktívnu prognostickú hodnotu. Výška hladiny CK pri primárne myogénnych léziách závisí od závažnosti ochorenia, od rozsahu postihnutia svalstva a najmä od rýchlosti progresie dystrofických-nekrotických a zápalových zmien vo svalových vláknach. HyperCKémiu môžu spôsobovať aj rôzne príčiny a zdravotné situácie, pri ktorých je elevácia hladiny CK sekundárnym prejavom.

Tabuľka 1. Idiopatická asymptomatická perzistujúca hyperCKémia – diagnostické kritériá

Vstupné kritériá
• perzistujúce zvýšenie CK v sére
• normálne nálezy pri neurologickom a myologickom vyšetrení
• normálne nálezy pri vyšetrení ihlovou EMG
• normálne nálezy pri vyšetrení svalov MRI
Vylučovacie kritériá
• familiárny výskyt neuromuskulárneho ochorenia
• klinické a/alebo laboratórne príznaky ochorenia štítnej žľazy
• užívanie liekov, ktoré môžu indukovať zvýšenie hladiny CK v sére
• denná prolongovaná svalová záťaž

Významnou výzvou sú pacienti s idiopatickou asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou. Poznatky o etiopatogenéze neuromuskulárnych ochorení zo základného výskumu, významné zlepšovanie možností ich dedičnej diagnostiky (NGS) vedú k diagnostike nových konkrétnych neuromuskulárnych ochorení, k včasnej diagnostike neuromuskulárnych ochorení v preklinickom/presymptomatickom štádiu a k detekcii stavov genetického prenášačstva neuromuskulárnych ochorení. U každého pacienta s asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou je indikované skríninové vyšetrenie aktivity alfa-glukozidázy suchou kvapkou krvi, ktorým možno odhaliť Pompeho chorobu. V posledných rokoch vyšetovanie pacientov s idiopatickou asymptomatickou hyperCKémiou metódami next-generation sequencing prinieslo objasnenie viacerých génových mutácií myogénnych ochorení, kandidátskych variantov alebo variantov neurčitého významu u ďalších pacientov. Tieto výsledky umožňujú predpokladať existenciu dodatočných asociovaných génov, ale aj možnosť, že určitá časť prípadov idiopatickej asymptomatickej hyperCKémie je dôsledkom vonkajších, nie genetických faktorov.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika UNB a SZU
Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

1. Silvestri NJ, Wolfe GI. Evaluation for elevated creatine kinase is a required skill for neurologists. *Pract Neurol* 2019; 19: 38-41.
2. Falsaperla R, Parano E, Romano C et al. HyperCKemia as a biomarker for muscular diseases. *Clin Ter* 2010; 161: 185-187.
3. Vohánka S. Zvýšená hladina kreatínkinázy. *Int Med Praxi* 2012; 14: 322-326.
4. Kurča E, Špalek P. HyperCKémia (hyperkreatínkinazémia) – aktuálny stav problematiky. *Ces Slov Neurol N* 2024; 87/120: 293.
5. Renard D. Serum CK as a guide to the diagnosis of muscle disease. *Pract Neurol* 2015; 15: 121-129.
6. Brancario P, Marffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Brit Med Bull* 2007; 81-82: 209-230.
7. P. Špalek: HyperCKémia – etiológia, klinický obraz a diagnostika. *Via practica* 2018; 15: 259-264.
8. Sorenson EJ, Klein CJ. Elevated creatin kinase and transaminases in asymptomatic SBMA. *Amyot Lat Sci* 2007; 8: 62-64.
9. Hoeksma M, Boon M, Nizen-Koning KE et al. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 871-874.
10. Morandi L, Angelini C, Prella A et al. High plasma creatin kinase: review of the literature and proposal for diagnostic algorithm. *Neurol Sci* 2006; 27: 303-311.
11. Mann H. Prístup k nemocnému se zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy. *Čes Reumatol* 2022; 30: 67-73.
12. Pasca D, Ginsberg M. Causes of hyperCKemia in children: a retrospective cohort study. *J Child Neurol* 2023; 38: 25-30.
13. Magni P, Maccioni C, Morloti B et al. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 82-88.

14. Bednařík J, Vlčková E, Horák T. Statinová myopatie. *Neurol Praxi* 2017; 18: 15-19.
15. Špalek P. Rabdomyolýza – etiológia, patogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2017; 12: 5-10.
16. O'Callaghan A, Cardenas M, Fernández I, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14: 215-224.
17. Horák T, Vohánka S, Tvrđíková E et al. J. Statiny indukovaná nekrotizujúci autoimunitní myopatie. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113: 569-577.
18. Cornelis L, Duyck J, Dedeurwaerdere et. al. Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy (SINAM): case report an review of literature. *Acta Clin Belg* 2023; 78: 336-341.
19. de Carvalho M, Swash M: Cramps, muscle pain and fasciculations. Not always benign? *Neurology* 2004; 63: 721-723.
20. Špalek P. Svalové krče – ich príčiny, diagnostika a liečba. *Via pract* 2023; 20: 19-24.
21. Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2005; 31: 171-175.
22. Sosková M, Špalek P. Nová klasifikácia pletencových muskulárných dystrofií. *Neurológia* 2021; 16: 21-23.
23. Martinka I, Špalek P, Mečiarová I. et al. Distálne myopatie - klasifikácia, diagnostika, kazuistiky. *Ces Slov Neurol N* 2012; 75/108: 517-518.
24. Hnilicova P, Gendar M, Turcanova Koprusakova M. et al.: Brain of Myoshi myopathy/dysterlinopathy patients presents with structural and metabolic anomalies. *Sci Rep* 14, 19297 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-699966-4>.
25. Martinka I, Špalek P, Fajkusová L et al. Facio-skapulo-humerálna svalová dystrofia (FSHD) – etiopatogenéza, diagnostika, súbor pacientov v SR. *Neurológia* 2019; 14: 57-71.
26. Špalek P, Martinka I, Zídková J, et al. Okulofaryngeálna svalová dystrofia (OPMD) – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a súbor pacientov v SR. *Neurológia* 2020; 15: 73-76.
27. Goebel HH, Dittmayer C, Stenzel U et al. Congenital myopathies: the current status. *Indian J Pathol* 2022; 65: 271-275.
28. Milone M, Wong LJ. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 35-41.
29. Meola G. Myotonic dystrophy type 2: the 2020 update. *Acta Myologica* 2020; 39: 222-234.
30. Radvánsky J, Špalek P, Kádaši L. Register a molekulárna diagnostika myotonickéj dystrofie na Slovensku. *Neurológia* 2013; 8: 33-38.
31. Špalek P. Zánětlivé myopatie - patogenéze, diagnostika a léčba. *Postgrad Med* 2008; 10: 926-936.
32. Ashton C, Paramalingam S, Stevenson B et al. Idiopathic inflammatory myopathies: a review. *Intern Med J* 2021; 51: 845-852.
33. Špalek P, Lukáč J, Mečiarová I. Akútna fulminantná dermatomyozitída s respiračnou insuficienciou, rabdomyolýzou, myoglobínúriou a viacpočetnými autoimunitnými prejavmi – úspešná liečba dlhodobou kombinovanou imunoterapiou. *Neurológia* 2015; 10: 79-85.
34. Martinka I. Imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM) – klinický obraz, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2024; 19: 22-28.
35. Tavee J, Brannagan 3rd TH, Lenihah MW et al. Updated consensus statement: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2023; 68: 356-374.
36. Špalek P, Zelinková H, Lexová Kolečáková K et al. Spinálna a bulbárna muskulárna atrofia (Kennedyho choroba) v Slovenskej republike. *Neurológia* 2024; 19: 73-76.
37. Ambler Z. Nemoc motoneuronu – amyotrofická laterálna skleróza. In: Poruchy periférnych nervu. Ed. Zdeněk Ambler. Vyd. Praha, Triton 2013: 424-438.
38. Lee EK, Kim S, Jo N, Sohn E. Association between hyperCKemia and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *BMC Neurol* 2023; 18: 171-175.
39. Zídková J, Fajkusová L. Genetika dedičných svalových ochorení. *Neurol praxi* 2019; 20: 339-343.
40. Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). *Muscle Nerve* 2013; 47: 805-815.
41. Kyriakides T, Angelini C, Schafer J et al. EFNS guidelines on diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010; 17: 767-773.
42. Spada M, Porta F, Vercelli L, et al. Screening for late-onset Pompe's disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Mol Gen Met* 2013; 109: 171-173.
43. Špalek P. 10 rokov projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR. *Neurológia* 2017; 12: 135-139.
44. Špalek P, Mattošová S, Martinka I, Chandoga J. Adultná forma Pompeho choroby v SR. *Via practica* 2022; 19 (S1): 26-28.
45. Marti P, Muclas N, Mayordomo F, et al. Long-term follow-up of patients with dystrophin deficiency and isolated hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2015; 22, Suppl. 1: 112.
46. Rubegni A, Malandrini A, Claudia Dosi C. Next-generation sequencing approach to hyperCKemia: A 2-year cohort study. *Neurol Genet* 2019; 5: e352. doi: 10.1212/NXG.0000000000000352
47. Wu L, Brady L, Shoffner J et al. Next-Generation Sequencing to diagnose muscular dystrophy, rhabdomyolysis, and hyperCKemia. *Can J Neurol Sci* 2018; 45: 262-268.
48. Panadés-de Oliviera L, Bermejo-Gurrero I. et al. Persistent asymptomatic or mild symptomatic hyperCKemia due to mutations in ANO5: the mildest end of the anoctaminopathies spectrum. *J Neurol* 2020; 267: 2546-2555.
49. Gemelli Ch, Traverso M, Trevisan L et al. An integrated approach to the evaluation of patients with asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia. *Muscle Nerve* 2022; 65: 96-104.
50. Inverzi F, Izzo R, Colangelo I et al. NGS genetic analysis in a cohort of Italian patients with suspected inherited myopathies and/or hyperCKemia. *Genes (Basel)* 2023; Jul 2; 14 (7): 1393. doi: 10.3390/genes14071393.