

## HyperCKémia – etiológia a diferenciálna diagnostika

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU UN Bratislava – Ružinov

Kreatínkináza (CK) je jedným 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. Najvyššie hladiny CK majú pacienti s primárnymi a sekundárnymi rhabdomyolýzami. 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 III a IV, bulbospinálna svalová atrofia, a tiež u niektorých neuropatií. Naopak, pri niektorých svalových ochoreniach nedochádza k vzostupu CK, napr. pri mitochondriálnych myopatiách a pri niektorých kongenitálnych myopatiách. Sérová hladina CK môže byť niekedy normálna aj pri facioscapulohumorálnej muskulárnej dystrofii a pri myotonickkej dystrofii. Okrem neuromuskulárnych ochorení môžu hyperCKémiu spôsobovať rôzne príčiny – nadmerná a neobvyklá fyzická záťaž, epileptické kŕče, úrazy svalov, opakované aplikácie intramuskulárnych injekcií, operácie, lieky (napr. statíny), alkohol a ďalšie toxíny, vírusové infekcie, hypotyreóza, hypokaliémia, malígna hypertermia. Idiopatická asymptomatická hyperCKémia je termín, ktorý označuje nález zvýšenej hladiny CK bez akýchkoľvek príznakov neuromuskulárneho ochorenia. Všetci pacienti s asymptomatickou hyperCKémiou by mali absolvovať skriningové vyšetrenie alfa-glukozidázy suchou kvapkou krvi. Tento selektívny skrining podľa niekoľkých štúdií umožnil identifikáciu viacerých pacientov s Pompeho chorobou v presymptomatickom štádiu. U pacientov s asymptomatickou hyperCKémiou môže byť indikovaná svalová biopsia, ak je splnený 1 alebo viac z nasledovných parametrov: hladina CK je opakovane zvýšená  $\geq 3$ -krát nad hornú hranicu normy, elektromyogram vykazuje myogénne zmeny a ak ide o pacientov mladších ako 25 rokov. U žien, ktoré majú hladinu CK 3-krát zvýšenú nad hornú hranicu normy, je indikovaná DNA diagnostika pre možnosť nosičstva dystrofínovej mutácie.

**Kľúčové slová:** kreatínkináza, myopatie, muskulárne dystrofie, autoimunitné myozitídy, ochorenia periférnych motoneurónov, asymptomatická hyperCKémia

### *HyperCKemia – aetiology and differential diagnosis*

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 as the most sensitive laboratory parameter for muscular diseases. 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 steroids but weakness may take much longer to improve. It is important to remember that CK elevation occurs in anterior horn cell disorders such as amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy III and IV, bulbospinal muscular atrophy, and also in some neuropathies. Controversely, some muscle diseases do not cause an increase in CK, e.g. mitochondrial myopathies and some congenital myopathies. CK may be normal in two adult muscular dystrophies, namely facioscapulohumoral muscular dystrophy and myotonic dystrophy. There are some causes of hyperCKemia unrelated to a recognized neuromuscular disease – strenuous muscle exercise, epileptic seizures, muscle injury, repeated intramuscular injection, surgery, medications (e.g. statins), toxins, viral infections, hypothyroidism, hypokalemia, malignant hyperthermia. 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  $\alpha$ -glucosidase activity 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. Muscle biopsy may be indicated in asymptomatic hyperCKemia if one or more of the following are present: the CK is  $\geq 3$ x normal, electromyogram is myopathic or patients are  $< 25$  years of age. In addition, women with CK 3 times over the normal may be offered DNA testing because of the possibility of carrying a dystrophin mutation. **Key words:** creatine kinase, myopathies, muscular dystrophies, autoimmune myositis, anterior horn cell disorders, asymptomatic hyperCKemia

Neurológia 2016; 11 (1): 7-12

## 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<sup>(1,2)</sup>. 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. Existuje aj mitochondriálna CK ubikvitárna (CKmt-1) a sarkomerická forma (CKmt-2). Na rozdiel od cytoplazmatickej CK nemá význam biomarkeru s diagnostickým a prediktívne 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**<sup>(1,2,3,4,5,6)</sup>.

HyperCKémia sa z časového hľadiska delí na perzistujúcu hyperCKémiu a na tranzitórnu hyperCKémiu. Základné delenie týchto 2 foriem hyperCKémie je v **tabuľke 1**.

Okrem neuromuskulárnych ochorení môžu zvýšenie hladiny CK v sére spôsobovať ochorenia rôznej etiológie (**tabuľka 2**). Pri týchto stavoch je zvýšenie hladiny CK sekundárne, nemá špecifický diagnostický význam.

CK ako voľný sarkoplazmatický enzým s nízkou molekulovou váhou preniká do séra už pri ľahkých léziách sarkolémy a pri pôsobení rôznych ľahkých exogénnych nox<sup>(1,3,4)</sup>. O problematike vplyvu príležitostných vonkajších faktorov na jednorazové tranzitórne zvýšenie hladiny CK v sére sa stále diskutuje. 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<sup>(2,3,6)</sup>. Po jednorazovom inzulte (napr. neobvyklá a nadmerná fyzická záťaž) hladina CK dosahuje vrchol medzi 24–72 hodinami. 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 chronikom) sa uvoľňujú do séra aj ďalšie enzýmy ako alanínaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST)<sup>(7,8,9)</sup>. Pri vyšetrení pacientov so svalovou slabosťou sa lekári často dopúšťajú

**Tabuľka 1.** Formy hyperCKémie

<b>Perzistujúca hyperCKémia</b>
neuromuskulárne ochorenia – primárne myogénne ochorenia
– ochorenia periférneho motoneurónu
iné príčiny hyperCKémie (viď tabuľka 2)
asymptomatická hyperCKémia – identifikovateľnej etiológie
asymptomatická hyperCKémia – idiopatická
<b>Tranzitórna hyperCKémia</b>
známa etiológia, identifikovateľné príčiny
idiopatická

zásadnej chyby, že 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**<sup>(3,7,9,10)</sup>.

## PRIMÁRNE MYOGÉNNE OCHORENIA A KREATÍNKinÁZA

Hlavnými zdrojmi zvýšenia hladiny CK v sére sú lézia, zvýšená priepustnosť sarkolémy (membrány svalového vlákna) a rôzna miera nekrózy svalových vlákien, ktorá je dôsledkom degeneratívno-dystrofických procesov alebo zápalových zmien vo svalových vláknach<sup>(1,2,3,4,10)</sup>. Z primárne myogénnych svalových ochorení majú najvyššie zvýšenia hladiny CK v sére (> 50-krát hornej hranice normy) pacienti s dystrofinopatiami (Duchennova muskulárna dystrofia /DMD/ a Beckerova muskulárna dystrofia /BMD/), pacienti s akútnymi a hyperakútnymi formami dermatomyozitídy a polymyozitídy, pacienti s primárnymi a sekundárnymi rhabdomyolýzami, pacienti s pletencovými svalovými dystrofiami a Myoshiho distálnou myopatiou<sup>(1,2,3,4,5,7,11,12)</sup>.

### Progresívne muskulárne dystrofie a kreatínkináza

Svalové dystrofie sú spôsobené génovými defektmi na rôznych chromozómoch, 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. 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 skriningové vyhľadávanie chlapcov v presymptomatickom štádiu ochorenia vyšetrením hladiny CK v sére<sup>(2)</sup>. Nález zvýšenej hladiny CK u fenotypicky zdravých chlapcov v útlom veku bol prediktorom/biomarkerom neskoršieho vzniku klinicky manifestnej DMD alebo BMD.

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<sup>(3,4,5,7)</sup>. Tieto nálezy do určitej miery korelujú s pomalou progresiou dystrofie

**Tabuľka 2.** Iné príčiny hyperCKémie ako neuromuskulárne ochorenia

nadmerná a neobvyklá fyzická námaha
opakované intramuskulárne injekcie
traumy svalu
chirurgické zákroky
vírusové ochorenia – najmä influenza, coxsackie, echovírusy
svalové kŕče – idiopatické, sekundárne
epileptické kŕče, status epilepticus
akútne psychotické stavy (najmä delíria)
abúzus alkoholu, heroínu, kokaínu
hypotyreóza
farmakogénne indukované hyperCKémie
hypokaliémia
sekundárna rhabdomyolýza
malígna hypertermia

ko-degeneratívnych zmien vo svalových vláknach na rozdiel od rýchlej progresie u vyššie uvedených muskulárných dystrofií.

Pre progresívne muskulárne dystrofie platí, že pacienti majú najvyššie hladiny CK v sére v začiatkových štádiách dystrofií, keď pacienti mávajú ešte relatívne miernu klinickú symptomatológiu<sup>(3,4,5,7)</sup>. V iníciaľných 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 izoenzým CK**

U primárne myogénnych ochorení 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<sup>(1,6)</sup>. Nejde teda o CK-MB kardiogénneho pôvodu.

### **Myopatie s normálnou hladinou CK v sére**

Hlavnými zdrojmi zvýšenej hladiny CK v sére sú lézie, zvýšená priepustnosť sarkolémy 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 sarkolémy, ani s degeneratívno-nekrotickými zmenami, môžu mať normálne hladiny v sére<sup>(2,4,5)</sup>. Jednu skupinu tvoria kongenitálne myopatie so stacionárnym klinickým obrazom, ktorý je podmienený vrodenými a neprogredujúcimi ultraštruktúrnymi alteráciami určitých organel svalových vlákien. Druhú skupinu tvoria pacienti s mitochondriálnymi myopatiami, ktorí majú obvykle normálnu hladinu CK, u niektorých môže byť mierne zvýšená. Je pozoruhodné, že normálnu hladinu CK v sére má cca 5–10 % pacientov s Pompeho chorobou, ktorá sa fenotypicky spravidla manifestuje ťažkými formami myopatie. Normálnu hladinu CK v sére má aj časť pacientov s myotonickou dystrofiou, najmä s typom MD2<sup>(1,2)</sup>.

### **Autoimunitné myozitídy a kreatínkináza**

Pacienti so subakútnou a chronickou formou dermatomyozitídy (DM) a polymyozitídy (PM) majú zvýšenia 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<sup>(7,13)</sup>. Fulminantné formy DM a PM často spôsobujú sekundárnu rabdomyolýzu s myoglobínúriou, akútnym renálnym zlyhaním a metabolickým rozvratom. Prognóza fulminantných/rabdomyolytických foriem DM a PM závisí od rýchleho určenia správnej diagnózy, agresívnej kombinovanej imunoterapie a kvalitnej intenzivistickej starostlivosti<sup>(7,12)</sup>.

U pacientov s polymyozitídou (PM) a dermatomyozitídou (DM) je kortikoterapia liečbou 1. voľby. Pri dlhodobej perorálnej kortikoterapii alebo pri kombinovanej imunosupresívnej liečbe

treba monitorovať hladinu CK v sére. Znižovanie hladiny CK v sére býva predzvesťou klinického zlepšovania<sup>(7,13)</sup>. Po dosiahnutí klinického zlepšenia je potrebné monitorovať hladinu CK pri znižovaní dávok prednizónu a/alebo azatioprínu. Opätovný vzostup hladiny CK je laboratórnou predzvesťou klinickej exacerbácie DM, PM a indikáciou k zvýšeniu udržiavacej dávky prednizónu a/alebo azatioprínu<sup>(7)</sup>.

Pacienti s myozitídou s inklúznymi telieskami („inclusion body myositis“) 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<sup>(7)</sup>. Štvrtú formu autoimunitnej myozitídy predstavuje autoimunitná nekrotizujúca myozitída. Jej výskyt je zriedkavý, klinický obraz vždy závažný s vysokými hladinami CK v sére. Ochorenie reaguje nedostatočne na kortikoterapiu, aj na iné formy imunoterapie, má vážnu prognózu.

### **OCHORENIA PREDNÝCH ROHOV MIECHY, OCHORENIA PERIFÉRNÝCH 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 pacientov s akútnou polyradikuloneuritídou Guillain-Barrého a pri postpoliomyelitickom syndróme<sup>(1,3,4)</sup>. U pacientov so spinobulbárnou amyotrofiou (Kennedyho choroba) zvýšenie hladiny CK v sére obligátne prevyšuje 10-násobok hornej hranice normy<sup>(8,14)</sup>. Mechanizmus zvýšenia hladiny CK v sére pri periférnej neurogénnej 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. 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.

### **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.

Klinický obraz manifestnej hypotyreogénnej myopatie sa prejavuje hyperCKémiou, svalovými kŕčmi, svalovou stuhnutosťou a v ťažších prípadoch aj svalovou slabosťou<sup>(2,15,16)</sup>. 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 oligosymptomatically manifestovať hypercholesterolémiou. Liečba hypotyreogénnej 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.

### **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. 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. 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<sup>(1,16)</sup>. Zvýšenie hladiny CK po idiopatických svalových kŕčoch, ktoré majú frekventný výskyt, býva perzistujúce, čo je relatívne často nesprávne interpretované a považované za prejav závažných neuromuskulárnych ochorení (napr. ALS, muskulárne dystrofie).

### FARMAKOGÉNNE INDUKOVANÉ HYPERCKÉMIE

V súčasnosti sú relatívne často ordinované hypolipidemická (statíny, fibráty). Majú určitý myotoxický potenciálny účinok, ktorý sa však prejavuje len u malej časti pacientov. Mierna hyperCKémia môže byť jediným oligosymptomatickým prejavom statínovej liečby a obvykle sa zistí náhodne. Niektorí pacienti môžu mať subjektívne ťažkosti – bolesti svalov, stuhnutosť svalov, svalové kŕče a v ťažších prípadoch aj svalovú slabosť. Výskyt myopatií indukovaných myotoxickým účinkom hypolipidemík je zriedkavý. V odbornej literatúre sa označujú ako CLAM (*Cholesterol-Lowering-Agents Myopathy*). Vznik CLAM, resp. statínovej myopatie, uľahčuje rad faktorov, niektoré z nich sú ťažko identifikovateľné. Najzávažnejším rizikovým faktorom je preexistujúce konkrétne subklinické alebo manifestné neuromuskulárne ochorenie<sup>(2,17)</sup>. Ordinácia statínov a fibrátov môže demaskovať latentné presymptomatické štádium určitej myopatie, alebo zvýrazniť intenzitu manifestných príznakov konkrétneho neuromuskulárneho ochorenia. V extrémne vzácnych prípadoch môže indukovať rabdomyolýzu.

Pri existencii konkrétneho neuromuskulárneho ochorenia je nutná pri ordinácii hypolipidemík značná obozretnosť. Pri jednotlivých pacientoch treba zvažovať benefity a možné riziká. 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.

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

### FYZICKÁ NÁMAHA A KREATÍNINÁZA

Pri intenzívnej a prolongovanej fyzickej záťaži dochádza u väčšiny ľudí k vzostupu CK. Výška zvýšenia hladiny CK závisí od trvania, intenzity a druhu fyzickej záťaže a od stupňa trénovanosti<sup>(6,16)</sup>. 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 izoenzym 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<sup>(3,4,6)</sup>.

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

### IDIOPATICKÁ ASYMPTOMATICKÁ HYPERCKÉMIA

Za idiopatickú asymptomatickú hyperCKémiu sa označuje hyperCKémia u osôb, ktorí nemajú žiadne príznaky akéhokoľvek neuromuskulárneho ochorenia<sup>(18,19,20,21)</sup>. V tomto kontexte sa používa aj termín paucosymptomatická hyperCKémia (paucisymptomatic hyperCKemia) u jedincov s eleváciou CK a neurčitými príznakmi, ako myalgie, unaviteľnosť, kŕče a intolerancia záťaže.

#### *Asymptomatická perzistujúca hyperCKémia*

Ide o trvalé zvýšenie hladiny CK v sére myogénneho pôvodu u asymptomatických jedincov<sup>(1,3,18,19,20)</sup>. Obvykle ide o náhodne zistený nález. 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 treba pravidelne sledovať. Pri dlhoročnom sledovaní sa asi u 2/3 pacientov objavia klinické alebo laboratórne príznaky určitého konkrétne svalového ochorenia: Pompeho choroba, inclusion body myositis, chronická polymyozitída, deficit myoadenylát deaminázy, McArdleho choroba, central core disease, distálna myopatia. U žien sa môže zistiť, že sú prenášačkami Duchenneovej alebo Beckerovej muskulárnej dystrofie.

Pre asymptomatickú perzistujúcu hyperCKémiu EFNS vypracovala diagnostické odporúčania pre svalovú biopsiu<sup>(20)</sup>. Svalová biopsia je odporúčaná, ak pacient spĺňa nasledovné kritériá:

- hladina CK je 3-krát vyššia ako horná hranica normy,
- ihlový elektromyogram – myogénny záznam,
- pacient je mladší ako 25 rokov, kedy sa najčastejšie manifestujú primárne myogénne ochorenia,
- intolerancia záťaže, myalgie indukované bežnou fyzickou námahou.

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

U všetkých pacientov s asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou je potrebné pred svalovú biopsiu predradiť skriningový test na Pompeho chorobu metódou suchej kvapky krvi<sup>(18,19,20,21,22)</sup>. U žien s asymptomatickou hyperCKémiou > 7,5 ukat/l, ktorá bola potvrdená aspoň 3-krát, je indikovaná DNA diagnostika pre podozrenie na prenášačstvo dystrofínovej mutácie –DMD alebo BMD<sup>(20,21)</sup>.

#### *Idiopatická asymptomatická perzistujúca hyperCKémia*

Túto nozologickú jednotku možno diagnostikovať na základe vstupných a vylučujúcich kritérií, podľa ktorých jedinca s touto

nozologickou jednotkou okrem hyperCKémie nemajú žiadne anamnestické, klinické, ani laboratórne prejavy žiadneho konkrétneho neuromuskulárneho ochorenia (**tabuľka 3**)<sup>(18,19,20,21,22)</sup>.

V našom Centre pre neuromuskulárne ochorenia dispenzarizujeme 13 pacientov (9 mužov, 4 ženy) s idiopatickou asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou, ktorí spĺňajú vstupné a vylučovacie kritériá uvedené v **tabuľke 3**. Podľa uvedených kritérií je idiopatická asymptomatická perzistujúca hyperCKémia diagnózou per exclusionem. Všetci pacienti majú normálny neurologický, myologický a EMG nálež. Biochemické, metabolické a neuroimunologické laboratórne nálezy sú v norme. U všetkých pacientov sme realizovali skrínigové vyšetrenie suchou kvapkou krvi na Pompeho chorobu s negatívnym výsledkom. U dvoch pacientov sme realizovali svalovú biopsiu s normálnymi histopatologickými a imunohistochemickými nálezi. Všetkých 13 pacientov dispenzarizujeme, lebo môže u nich ísť o presymptomatický stav zatiaľ neidentifikovateľného svalového ochorenia. S rozvojom poznatkov o etiopatogenéze neuromuskulárnych ochorení a so zlepšovaním ich diagnostiky sa v budúcnosti u viacerých jedincov s idiopatickou asymptomatickou hyperCKémiou zistia konkrétne svalové ochorenia alebo stav genetického prenášačstva. V Taliansku bola v roku 2014 realizovaná multicentrická štúdia LOPED zameraná na 546 pacientov s perzistujúcou idiopatickou asymptomatickou hyperCKémiou<sup>(23)</sup>. U všetkých pacientov sa realizovalo skrínigové vyšetrenie suchou kvap-

kou krvi na Pompeho chorobu. U pozitívnych nálezov sa následne realizovalo enzymatologické vyšetrenie a DNA diagnostika, ktoré potvrdili u 6 (1,1 %) pacientov diagnózu Pompeho choroby v presymptomatickom štádiu. Fernandez a spol. (2006) v skupine 104 pacientov s asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou zistili Pompeho chorobu v presymptomatickom štádiu u 4 (3,8 %) pacientov<sup>(24)</sup>. V rámci projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR sme identifikovali 10 pacientov. 9 pacienti mali klinický obraz nešpecifikovanej myopatie s hyperCKémiou. U jedného pacienta bola Pompeho choroba diagnostikovaná v presymptomatickom štádiu s perzistujúcou asymptomatickou hyperCKémiou.

## ZÁVER

Hladina CK v sére je najcitlivejší laboratórny biomarker svalových ochorení a niektorých periférne neurogénnych ochorení (napr. spinálne amyotrofie, ALS). Výška hladiny CK pri primárne myogénnych léziách závisí od závažnosti ochorenia, od rozsahu postihnúť svalstva, a najmä od rýchlosti progresie dystroficko-nekrotických zmien vo svalových vláknach. HyperCKémiu môžu spôsobovať aj rôzne príčiny a zdravotné situácie (**tabuľka 2**), pri ktorých je elevácia hladiny CK sekundárnym prejavom. Významnou výzvou v súčasnosti, ale najmä pre budúcnosť, sú pacienti s idiopatickou asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou. Poznatky o etiopatogenéze neuromuskulárnych ochorení zo základného výskumu, zlepšovanie možností ich diagnostiky nepochybne povedú k diagnostike nových konkrétnych neuromuskulárnych ochorení, k včasnej diagnostike neuromuskulárnych ochorení v preklinickom/presynaptickom štádiu a k detekcii stavu genetického prenášačstva neuromuskulárnych ochorení. V súčasnosti je u každého pacienta s asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou indikované skrínigové vyšetrenie aktivity alfa-glukozidázy suchou kvapkou krvi.

**Tabuľka 3.** Idiopatická asymptomatická perzistujúca hyperCKémia – diagnostické kritériá

Vstupné kritériá
perzistujúce zvýšenie CK v sére myogénneho pôvodu
normálne nálezy pri neurologickom a myologickom vyšetrení
normálne nálezy pri vyšetrení ihlou EMG
normálny histopatologický nálež (svalová biopsia je fakultatívne kritérium)
Vylučujúce kritériá
familiárny výskyt neuromuskulárneho ochorenia
klinické a/alebo laboratórne príznaky ochorenia štítnej žľazy
užívanie liekov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie hladiny CK v sére
opakovaná aplikácia i.m. injekcií
denná prolongovaná svalová záťaž

### Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia  
Neurologická klinika SZU UN Bratislava – Ružinov  
e-mail: peterspalek.neu@gmail.com

## Literatúra

- Morandi L, Angelini C, Prella A, Pini A, Grassi B, Bernardi G, Politano L, De Grandis CB, Cudia P, Citterio A. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for diagnostic algorithm. *Neurol Sci* 2006; 27: 303-311.
- Falsaperla R, Parano E, Romano C, Pratico AD, Pavone P. HyperCKemia as a biomarker for muscular diseases. *Clin Ter* 2010; 161: 185-187.
- Vohánka S. Zvýšená hladina kreatínkinázy. *Int med praxi* 2012; 14:322-326.
- Špalek P. Neuromuskulárne ochorenia a kreatínkináza – diagnostické a prognostické aspekty. *Ces Slov Neurol N* 2008; 71/104 (Suppl 3): S28-29.
- Renard D. Serum CK as a guide to the diagnosis of muscle disease. *Pract Neurol* 2015; 15: 121-122.
- Branchario P, Marffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Brit Med Bull* 2007; 81-82: 209-230.
- Špalek P. Zánětlivé myopatie – patogeneze, diagnostika a léčba. *Postgrad Med* 2008; 10: 926-936.
- Sorenson EJ, Klein CJ. Elevated creatin kinase and transaminases in asymptomatic SBMA. *Amyot Lat Sci* 2007; 8: 62-64.
- Hoeksma M, Boon M, Nizen-Koning KE, van Overbeek-van Gils L, van Spornsens FJ. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 871-874.

- Špalek P, Martinka I, Mattošová S, Mečiarová I, Urmínská I, Sosková M, Chandoga J. Adultná forma Pompeho choroby v SR – diagnostické úskalí a omyly. *Neurológia* 2014; 9 (3): 157-164.
- Martinka I, Špalek P, Mečiarová I, Kurča E, Cibulčík F, Benetin J. Distálne myopatie – klasifikácia, diagnostika, kazuistiky. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2012; 75/108, č. 4: 517-518.
- Špalek P. Rhabdomyolýza. *Neurologie pro praxi* 2012; 13: 201-206.
- Iaccarino L, Pegoraro E, Bello L, Bettio S, Borella E, Nalotto L, Semplicini C, Soraru G, Ghirardello A, Doria A. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. *Autoimmun Highlights* 2014; 5: 87-94.
- Cibulčík F, Martinka I, Hergottová A, Urmínská I, Petrovič R, Zelinková Z, Špalek P. Kennedyho choroba v materiáli Centra pre neuromuskulárne ochorenia Bratislava. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111 (3): 335-339.
- Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2005; 31: 171-175.
- Špalek P. Svalové kríče – patogeneza, diagnostika a léčba. *Neurológia* 2011; 6: 61-67.

17. Magni P, Macchi C, Morlotii B, Sirtori CR, Ruscica M. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 82-88.
18. Benatar M. Idiopathic hyper-CK-emia. In: *Neuromuscular Disease: Evidence and Analysis in Clinical Neurology*, Ed. M. Benatar. Totowa, NJ, Humana Press Inc. 2010: 381-388.
19. Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). *Muscle Nerve* 2013; 47: 805-815.
20. Kyriakides T, Angelini C, Schafer J, Sacconi S, Sicialiano G, Vilchez JJ, Hilton-Jones D. EFNS guidelines on diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010; 17: 767-773.
21. Marti P, Muclas N, Mayordomo F, Azorin I, Gomis C, Milan C, Carrera MF, Sevilla T, Vilchez JJ. Long-term follow-up of patients with dystrophin deficiency and isolated hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2015; 22, Suppl. 1: 112.
22. Spada M, Porta F, Vercelli L, Pagliardi V, Chiado-piat L, Boffi P, Pagliardi S, Remiche G, Romchi D, Comi G, Mongini T. Screening for late-onset Pompe's disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Mol Gen Met* 2013; 109: 171-173.
23. Musumecits O, Marca G, Pagliardini S, Spada M, Danesino C, Comi G, Pegoraro E, Antonini G, Marrosu G, Liquori R, Morandi L, Moggio M, Massa R, Ravaglia S, Di Muzio A, Angelini C, Filostos M, Tonin P, Di Ioriou G, Servidei S, Siciliano G, Mongini T, Toscani A. Looking for an Early Diagnosis in a Late Onset Pompe Disease High Risk Population: A LOPED Study (P3.105). *Neurology* 2014; 82, Suppl P3: 15.
24. Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B, Monfort MF, Pouget J, Pellissier JF. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006; 66: 1585-1587.