

HyperCKémia – etiológia, klinický význam a diferenciálna diagnostika

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

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, opakované aplikácie intramuskulárnych injekcií, operácie, lieky (napríklad statíny), alkohol a ďalšie toxíny, vírusové infekcie, hypothyreóza, 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 pri ochoreniach periférneho motoneurónu, ako amyotrofická laterálna skleróza (ALS), spinálna amyotrofia, spinobulbárna muskulárna atrofia a tiež pri niektorých neuropatiách. Naopak, pri niektorých svalových ochoreniach je hladina CK v norme, napríklad pri mitochondriálnych myopatiách a kongenitálnych myopatiách. Sérová hladina CK môže byť niekedy normálna aj pri dvoch muskulárnych dystrofiách v dospelom veku, pri myotonicknej dystrofii 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 asymptomatickou hyperCKémiou by mali absolvovať skrínigové vyšetrenie alfa-glukozidázy suchou kvapkou krvi. Tento selektívny skrínig umožňuje identifikáciu pacientov s Pompeho chorobou v klinicky presymptomatickom štádiu. U pacientov s asymptomatickou hyperCKémiou môže byť indikovaná svalová biopsia, ak spĺňajú 1 alebo viac z nasledovných parametrov: hladina CK je opakovane (≥ 3 -krát) zvýšená 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, sa indikuje DNA diagnostika pre možnosť nosičstva dystrofinovej mutácie.

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

HyperCKemia – aetiology, clinical significance 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 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, repeated intramuscular injection, 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. mitochondrial myopathies and some congenital myopathies. CK may be normal in some cases of two adult muscular dystrophies, namely facio-scapulo-humeral muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 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 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 level is 3 or more times 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: hyperCKemia, exogenous and endogenous causes, rhabdomyolysis, myopathies, muscular dystrophies, autoimmune myositis, anterior horn cell disorders, asymptomatic hyperCKemia

Via pract., 2018;15(5):259-264

Úvod

Kreatínkináza (CK) je jeden z kľúčových enzýmov energetického metabolismu buniek. CK katalyzuje premenu kreatínu na kreatínfosfát pomocou adenosín trifosfátu (ATP), ktorý sa tým mení na adenosín difosfát (ADP) a opačne. 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). Gén kódujúci CK je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 13 a kóduje 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 biomarkera 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 hmotnosťou 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).

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 hmotnosťou preniká do séra už pri ľahkých léziách sarkolemy a pri pôsobení rôznych ľahkých exogénnych nox (1, 3, 4). Problematika vplyvu príležitostných vonkajších faktorov na jednorazové tranzitórne zvýšenie hladiny CK v sére sa stále diskutuje. Patria k nim nadmerná telesná námaha,

Tabuľka 1. Formy hyperCKémie z časového hľadiska

Perzistujúca/chronická hyperCKémia

- neuromuskulárne ochorenia
 - primárne myogénne ochorenia
 - ochorenia periférneho motoneurónu
- iné príčiny hyperCKémie (pozri tabuľka 2)
- asymptomatická hyperCKémia – identifikovateľnej etiológie
- asymptomatická hyperCKémia – idiopatická

Tranzitórna/prechodná hyperCKémia

- známa etiológia, identifikovateľné príčiny
- idiopatická

neobvyklý typ fyzickej aktivity, intramuskulárne injekcie, tupý náraz do väčších svalov, respektíve 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). Po jednorazovom inzulte (napríklad 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 chronickom) sa uvoľňujú do séra aj ďalšie enzýmy ako alanínaminotransferáza (ALT) a asparatátaminotransferáza (AST) – (7, 8, 9, 10, 11). Pri vyšetrovaní pacientov so svalovou slabosťou sa lekári často dopúšťajú zásadnej chyby, že im ordinujú vyšetrenia základných biochemických parametrov bez stanovenia hladiny CK. Zistenie zvýšených hladín ALT a AST vedie k mylným 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 heparšpecifické markery GMT a bilirubín sú v norme** (3, 7, 9, 10, 12).

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 (13). Postihnutie svalov označované ako statínová myopatia predstavuje najčastejšiu a najzávažnejšiu účinnosť liečby statínmi.

Tabuľka 2. Iné príčiny hyperCKémie ako neuromuskulárne ochorenia

- nadmerná a neobvyklá fyzická námaha
- trauma svaly
- chirurgické zákroky
- opakované intramuskulárne injekcie
- vírusové ochorenia – najmä influenza, koxsackie, echovírusy
- svalové kŕče – idiopatické, sekundárne
- epileptické kŕče, status epilepticus
- akútne psychotické stavy (najmä delíriá)
- abúzus alkoholu, heroínu, kokaínu a ďalších návykových substancií
- hypotyreóza
- farmakogénne indukované hyperCKémie (najmä statíny)
- hypokaliémia
- sekundárna rabdomyolýza – rôznej etiológie
- malígna hypertermia

Spektrum klinickej manifestácie statínovej myopatie je široké, od asymptomatickej elevácie CK v sére cez prevažne nezávažné myalgie, svalovú slabosť až po závažné, ale vzácne rabdomyolýzy (14, 15, 16). Prejavy 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 je pri existencii konkrétneho neuromuskulárneho ochorenia pri ordinácii statínov potrebná značná obozretnosť, individuálne musíme zvažovať možné benefity a riziká (17). Ak sú indikácie statínov racionálne odôvodnené (sekundárna prevencia kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod s vysokým rizikom), musíme pacientov dispenzarizovať. Musia absolvovať pravidelné kontroly hladiny CK a klinických svalových príznakov (4, 17). Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pleťencová svalová slabosť vyvíja po dlhšom podávaní statínov (mesiace, roky) a pretrváva aj po ich vysadení (16, 18). V týchto prípadoch je svalová slabosť sprevádzaná hyperCKémiou, prítomnosťou nekrotizujúcej myofibril, zápalových infiltrátov vo svalovej biopsii a pozitívitou autoprotilátok proti 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A reductáze (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 variabilnými výsledkami (16, 19).

HyperCKémiu môžu indukovať lieky, ktoré spôsobujú hypokaliémiu – káliumdiuretické antihypertenzíva, laxanciá, v minulosti používaný fenacetín (4). Hypokaliémia zvyšuje priepustnosť sarkolemy, vedie k elevácii hladiny CK v sére a môže indukovať aj svalovú slabosť.

Fyzická námaha a kreatínkináza

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 (6, 20). U veľmi dobre a dlhodobo trénovaných jedincov bývajú hladiny CK nízke v dôsledku adaptívnych reakcií, ku ktorým patria nižší únik CK zo svalových vlákien a lepší klírens CK zo séra. Vzhľadom na druh 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 v priebehu 1 – 4 dní, potom postupne klesá na normu počas 3 – 8 dní. Ak sa v súvislosti s vysokou pozáťažovou hladinou CK vysloví podozrenie na svalové ochorenie, odporúča sa 10-dňový pokojový režim. Ak ide o zdravého jedinca, CK klesne na normálnu hladinu do 10 dní (3, 4, 6).

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 môže ísť aj o mechanické poškodenie kontraktilných štruktúr svalových vlákien.

Svalové kŕče a kreatínkináza

Svalové kŕče sú charakterizované náhlou, bolestivou a mimovôľovou kontrakciou svalu. Primárne idiopa-

tické svalové kŕče, bez známej príčiny, sa vyskytujú u zdravých jedincov (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 (napríklad 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 (1, 4, 20). Zvýšenia hladiny CK po idiopatických svalových kŕčoch, ktoré majú frekventovaný výskyt, bývajú perzistujúce, čo sa relatívne často nesprávne interpretuje a považuje za prejav závažných neuromuskulárnych ochorení, napríklad ALS, muskulárne dystrofie (4, 20). Idiopatické svalové kŕče priaznivo reagujú na symptomatickú liečbu gabapentínom, pregabalínom alebo karbamazepínom (20).

Hypotyreóza a kreatínkináza

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

Klinicky sa obraz manifestnej hypotyreogénnej myopatie prejavuje hyperCKémiou, svalovými kŕčmi, svalovou stuhnutosťou a v ťažších prípadoch aj svalovou slabosťou (3, 4, 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 tiež 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 zaťažovaná zvýšeným rizikom vzniku hyperCKémie, svalových kŕčov a svalovej stuhnutosti. U niektorých pacientov môže

dôjsť ku kombinovanému vzniku hypotyreogénnej a statínovej myopatie (4).

Primárne myogénne ochorenia a kreatínkináza

Hlavnými zdrojmi zvýšenia hladiny CK v sére sú lézie, zvýšená priepustnosť sarkolemy (membrány svalového vlákna) a rôzna miera nekrózy svalových vlákien, ktorá je dôsledkom degeneratívne dystrofických procesov alebo zápalových zmien vo svalových vláknach (1, 2, 3, 4, 10). Z primárne myogénnych svalových ochorení sa najväčšie zvýšenie hladiny CK v sére (> 50-krát hornej hranice normy) prejaví u pacientov s dystrofinopatiami (Duchennova muskulárna dystrofia – DMD a Beckerova muskulárna dystrofia – BMD), u pacientov s akútnymi a hyperakútnymi formami dermatomyozitídy a polymyozitídy, pacientov s primárnymi a sekundárnymi rabdomyolýzami, pacientov s pletencovými svalovými dystrofiami a Myoshiho distálnou myopatiou (1, 2, 3, 4, 5, 7, 11, 12, 14).

Progressívne 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, kontraktilný 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 (2). Nález zvýšenej hladiny CK u fenotypicky zdravých chlapcov v doječenskom veku bol prediktorom/biomarkerom neskoršieho vzniku klinicky manifestnej DMD alebo BMD.

Vyššie hladiny CK v sére sa zisťujú u pacientov s pletencovými formami muskulárnych dystrofií, najmä v iníciaľných štádiách ochorenia (3, 4, 5). 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 (3, 4, 5, 7). Tieto nálezy do určitej miery korelujú s pomalou progresiou dystroficko-degeneratívnych zmien vo svalových vláknach na rozdiel od rýchlej progresie pri vyššie uvedených muskulárnych dystrofiách.

Pre progresívne muskulárne dystrofie platí, že pacienti majú najvyššie hladiny CK v sére v začiatkových štádiách dystrofií, v ktorých majú ešte relatívne miernu klinickú symptomatológiu (3, 4, 5, 7). 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 aj relatívne vysoké zastúpenie izoenzýmu CK-MB, čo môže imitovať infarkt myokardu. Túto skutočnosť spôsobuje aktivita regenerujúcich svalových vlákien, ktoré produkujú vyššie hodnoty izoenzýmu CK-MB ako zrelé myocyty (1, 6). 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 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 priepust-

nosťou sarkolemy ani s degeneratívne nekrotickými zmenami, môžu mať normálne hladiny v sére (2, 4, 5). 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 % pacientov s Pompeho chorobou (22, 23), ktorá sa fenotypicky spravidla manifestuje ťažkými formami myopatie. Normálnu hladinu CK v sére má aj časť pacientov s myotonickou dystrofiou, najmä s typom MD2 (1, 2, 24).

Autoimunitné myozitídy a kreatínkináza

Pacienti so subakútnou a chronickou formou dermatomyozitídy (DM) a polymyozitídy (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, 25). Fulminantné formy DM a PM často spôsobujú sekundárnu rabdomyolýzu s myoglobínúriou, akútnym renálnym zlyhaním a metabolickým rozvratom (7, 14). Prognóza fulminantných/rabdomyolytických foriem DM a PM závisí od rýchleho určenia správnej diagnózy, agresívnej kombinovanej imunoterapie a kvalitnej intenzivistickej starostlivosti (7, 14).

U pacientov s polymyozitídou (PM) a dermatomyozitídou (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, 25). 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 na zvýšenie udržiavacej dávky prednizónu a/alebo azatioprínu (7).

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 (7). 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 periférnych nervov a kreatínkináza

Mierne zvýšenie CK (menej ako 5-násobok hornej hranice normy) sa často zistí u pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou, so spinálnymi svalovými atrofiami, u pacientov s akútnou polyradikuloneuritídou Guillain-Barré a pri postpoliomyelitickom syndróme (1, 3, 4). U pacientov so spinobulbárnou amyotrofiou (Kennedyho choroba) zvýšenie hladiny CK v sére obligátne prevyšuje 10-násobok hornej hranice normy (8, 26, 27). 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. 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.

Idiopatická asymptomatická hyperCKémia

Za idiopatickú asymptomatickú hyperCKémiu sa označuje hyperCKémia u osôb, ktoré nemajú žiadne príznaky akéhokoľvek neuromuskulárneho ochorenia (28, 29, 30, 31). V tomto kontexte sa používa aj termín paucisymptomatická hyperCKémia (paucisymptomatic hyperCKemia) u jedincov s eleváciou CK a neurčitými príznakmi, ako myalgie, unaviteľnosť, kŕče a intolerancia záťaže.

Asymptomatická perzistujúca hyperCKémia

Znamená trvalé zvýšenie hladiny CK v sére myogénneho pôvodu u asymptomatických jedincov (1, 3, 28, 29, 30). 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 je potrebné 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 vypracovala EFNS diagnostické odporúčania pre svalovú biopsiu (30). Svalová biopsia sa odporúča, 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, v tomto veku 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 dystrofin, dysferlín, dystroglykány, kaveolín, atď.; western blot pre analýzu kalpainu, biochemickými analýzami na zistenie defektu v glykogénovom a v glykolytickom systéme.

U všetkých pacientov s asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou je potrebné pred svalovú biopsiu nadradiť skriningový test na Pompeho chorobu metódou suchej kvapky krvi (28, 29, 30, 31, 32). U žien s asymptomatickou hyperCKémiou > 7,5 ukat/l, ktorá bola potvrdená aspoň 3-krát, sa indikuje DNA diagnostika pre podozrenie na prenášačstvo dystrofinovej mutácie – DMD alebo BMD (30, 31).

Idiopatická asymptomatická perzistujúca hyperCKémia

Túto nozologickú jednotku možno diagnostikovať na základe vstupných a vylučujúcich kritérií, podľa ktorých jedinci s touto nozologickou jednotkou okrem hyperCKémie nemajú žiadne anamnestické, klinické ani laboratórne prejavy nijakého konkrétneho neuromuskulárneho ochorenia – pozri tabuľka 3 (28, 29, 30, 31, 32).

V našom Centre pre neuromuskulárne ochorenia v Bratislave 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 nález. Biochemické, metabolické a neuroimunologické laboratórne nálezy sú v norme. U všetkých pacientov sme realizovali skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi na Pompeho chorobu s negatívnym výsledkom. U dvoch pacientov sme vykonali svalovú biopsiu s normálnymi histopatologickými a imunohistochemickými nálezmi. Všetkých 13 pacientov dispenzarizujeme, lebo u nich môže 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 sa v roku 2014 realizovala multicentrická štúdia LOPED zameraná na 546 pacientov s perzistujúcou idiopatickou asymptomatickou hyperCKémiou (33). Všetci pacienti sa podrobili skriningovému vyšetreniu suchou kvapkou krvi na Pompeho chorobu. Pri pozitívnych nálezoch sa následne vykonalo 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 perzis-

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 ihlovou EMG
- normálny histopatologický nález (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

tujúcou hyperCKémiou zistili Pompeho chorobu v presymptomatickom štádiu u 4 (3,8 %) pacientov (34). V rámci projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR sme identifikovali 12 pacientov. 11 pacienti mali klinický obraz myopatie s hyperCKémiou. U jedného pacienta sme Pompeho chorobu diagnostikovali v presymptomatickom štádiu, s perzistujúcou asymptomatickou hyperCKémiou (23).

Záver

Hladina CK v sére je najcitlivejší laboratórny biomarker svalových ochorení a niektorých periférne neurogénnych ochorení (napríklad spinálne amyotrofie, ALS). 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 (pozri 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 a zlepšovanie možností ich diagnostiky nepochybne povedie k definovaniu nových konkrétnych neuromuskulárnych ochorení, kčasnej diagnostike neuromuskulárnych ochorení v preklinickom/presymptomatickom štádiu a k detekcii stavov genetického

prenášačstva neuromuskulárnych ochorení. V súčasnosti sa u každého pacienta s asymptomatickou perzistujúcou hyperCKémiou indikuje skriningové vyšetrenie aktivity alfa-glukozidázy suchou kvapkou krvi, ktorým možno odhaliť Pompeho chorobu.

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(2):185-187.
- Vohánka S. Zvýšená hladina kreatinkinázy. *Int Med Praxi* 2012;14(8-9):322-326.
- Špalek P. HyperCKémia – etiológia a diferenciálna diagnostika. *Neurológia* 2016;11(1):7-12.
- Renard D. Serum CK as a guide to the diagnosis of muscle disease. *Pract Neurol.* 2015;15:121-122.
- Brancario 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(9):926-936.
- Sorenson EJ, Klein CJ. Elevated creatinase and transaminases in asymptomatic SBMA. *Amyot Lat Sci.* 2007;8(1):62-64.
- Hoeksma M, Boon M, Nizen-Koning KE, van Overbeek-van Gils L, van Spornsen FJ. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr.* 2007;166(8):871-874.
- Špalek P, Martinka I, Mattošová S, Mečiarová I, Urminská I, Sosková M, Chandoga J. Adultná forma Pompeho choroby v SR – diagnostické úskalía 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(4):517-518.
- Špalek P, Martinka I, Mattošová S, Kucháriková L, Hanáčková E, Chandoga J, Hlavatá A. Chronická hepatopatia ako mylná diagnóza adultnej formy Pompeho choroby. *Via Practica* 2017;14(5):254-258.
- Viosiongain, Statins. *World Market Outlook 2011 – 2021* [online]. Available from: <https://www.visiongain.com/Report/581/Statins-World-Market-Outlook-2011-2021>. Accessed December 12, 2016).
- Bednařík J, Vlčková E, Horák T. Statínová myopatie. *Neurol. praxi* 2017;18(1):15-19.
- Špalek P. Rabdomyolýza – etiológia, patogeneza, klinický obraz, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2017;12(1):5-10.
- Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguas E, Millisenda JC, Martinez MA, Martin A, Labrador-Horrillo M, Juárez C, Grau-Junyent JM. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(3):215-224.
- 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(2):82-88.
- Horák T, Vohánka S, Tvrdíková E, Horáková M, Bednařík J. Statiny indukovaná nekrotizujúci autoimunitné myopatie. *Cesk Slov Neurol N.* 2017;80/113(5):569-577.
- Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci.* 2015;351(1-2):13-17.
- Špalek P. Svalové kŕče – patogeneza, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2011;6(2):61-67.
- Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2005;31(3):171-175.
- Löscher WN, Huemer M, Sutting TM, Simschidz P, Iglseider S, Eggers C, Moser H, Möslinger D, Freilingner M, Lagler F, Grinzinger S, Reichhardt M, Bittner RE, Schmidt WM, Lex U, Brunner-Krainz M, Quasthof S, Wanschitz JV. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. *J Neurol.* 2018;265(1):159-164.
- Špalek P. 10 rokov projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR. *Neurológia* 2017;12(3):135-139.
- Radvánszky J, Špalek P, Kádaši L. Register a molekulárna diagnostika myotonickéj dystrofiie na Slovensku. *Neurológia* 2013;8(1):33-38.
- 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. *Autoimmune Highlights* 2014;5(3):87-94.
- Cibulčík F, Martinka I, Hergottová A, Urminská 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.
- Špalek P. Register a epidemiológia spinálnej a bulbárnej muskulárnej atrofie na Slovensku. *Neurol. prax.* 2017;18(1):62-63.
- Benatar M. Idiopathic hyper-CK-emia. In: *Neuromuscular Disease: Evidence and Analysis in Clinical Neurology.* Benatar M, ed. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2010: 381-388.
- Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). *Muscle Nerve* 2013;47(6):805-815.
- 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(6):767-773.
- Marti P, Nuclan 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.
- 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 later-onset Pompe's disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Mol Gen Met.* 2013;109(2):171-173.
- Musumecitis 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 Iorio 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. *Neurology* 2014;82(Suppl P3):15.
- 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(10):1585-1587.

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB
Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peterspalek.neu@gmail.com

