

SOUBORNÉ SDĚLENÍ

Príčiny zvýšenia kreatínkinázy v detskom veku

Causes of hyperCKemia in children

Patrícia Balážová¹, Karin Viestová¹, Ivan Martinka², Miriam Kolníková¹

¹Klinika detskej neurológie,
Lekárska fakulta,
Univerzita Komenského
a Národný ústav detských
chorôb, Bratislava

²Neurologická klinika,
Univerzitná nemocnica
Bratislava a Slovenská
zdravotnícka univerzita,
Bratislava

SÚHRN

Balážová P, Viestová K, Martinka I, Kolníková M. Príčiny zvýšenia kreatínkinázy v detskom veku

Kreatínkináza (CK) predstavuje intracelulárny enzým zapojený do energetického metabolizmu buniek, ktorý je lokalizovaný v tkanivách s vysokými energetickými nárokmi ako sú kostrové svaly alebo myokard. Sérová hladina CK odráža integritu svalovej membrány, v dôsledku čoho možno hyperCKémiu označiť ako nešpecifický marker svalového poškodenia. Diferenciálna diagnostika hyperCKémie v detskom veku zahŕňa nielen neuromuskulárne ochorenia, ale tiež spektrum ochorení, ktorých iníciaľna diagnostika patrí aj do rúk skúseného pediatra.

Kľúčové slová: kreatínkináza, hyperCKémia, neuromuskulárne ochorenia

SUMMARY

Balážová P, Viestová K, Martinka I, Kolníková M. Causes of hyperCKemia in children

Creatine kinase (CK) is an enzyme located in tissues with high energy demands, such as skeletal muscles or myocardium. It plays an essential role in cells' energy metabolism. The level of CK in the blood reflects the muscle membrane's integrity, and elevated CK levels can indicate muscle damage. However, diagnosing the cause of elevated CK levels in children requires the expertise of an experienced pediatrician. This may be due to not only neuromuscular diseases but also a range of other diseases.

Key words: creatine kinase, hyperCKemia, neuromuscular disorders

Korešpondujúci autorka:

MUDr. Patrícia Balážová
Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH
v Bratislave
patricia.balazova@nudch.eu

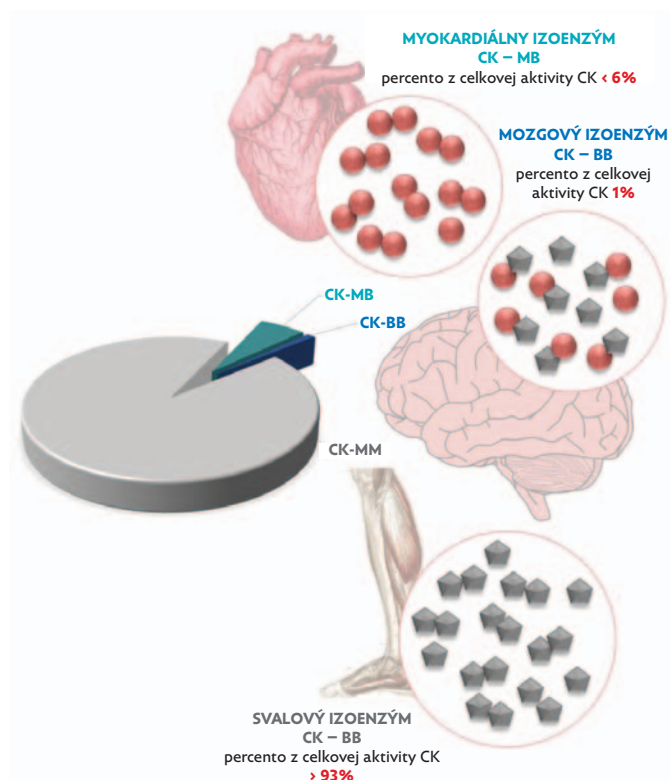
ÚVOD

Kreatínkináza (CK) predstavuje intracelulárny enzým zapojený do energetického metabolizmu buniek, ktorý je lokalizovaný v cytosóle a mitochondriách tkanív s vysokými energetickými nárokmi. CK katalyzuje reverzibilnú premenu kreatínu na kreatínfosfát pomocou adenosíntrifosfátu (ATP).⁽¹⁾ **Cytoplazmatická CK** je tvorená dvoma podjednotkami – svalová (M – muscle) a mozgová (B – brain), ktoré formujú tri tkanivovo-špecifické izoformy (obr. 1): CK-MB (myokardiálny izoenzým), CK-MM (svalový izoenzým) a CK-BB (mozgový izoenzým).⁽²⁾ Z celkovej sérovej CK tvorí u zdravého jedinca väčšinu izoenzým CK-MM, zatiaľ čo počas fetálneho vývoja väčšinu izoenzým CK-MM, zatiaľ čo počas fetálneho vývoja väčšinu izoenzým CK-MM, zatiaľ čo počas rutinnej klinickej praxi sa využíva predovšetkým stanovenie sérovej CK a izoenzýmu CK-MB. V mitochondriách sa vyskytujú dve špecifické formy **mitochondriálnej CK**

(Mt-CK): ubikvitárna Mt-CK a sarkomerická forma Mt-CK. Zatiaľ čo ubikvitárna izoforma Mt-CK je exprimovaná v rôznych tkanivách, ako sú napríklad mozog a hladké svaly, sarkomerická Mt-CK je exprimovaná len v kostrovom svalstve a myokarde.⁽²⁾

Hladina sérovej CK je ovplyvnená viacerými fyziologickými faktormi, ako sú vek, pohlavie, rasa, množstvo svalovej hmoty a fyzická aktivita. U mladých mužov sú prítomné vyššie hladiny sérovej CK, pričom hodnoty sérovej CK u žien sú nižšie nielen v pokoji, ale aj počas fyzickej záťaže. Predpokladaný rozdiel v dosahovaných hladinách CK je dôsledkom účinku estrogénov na stabilitu svalových membrán.⁽³⁾

Určité rozdiely v aktivite sérovej CK sú pozorované aj v závislosti od veku jedinca. U novorodencov sú často prítomné vyššie hladiny sérovej CK v porovnaní s dospelými jedincami pravdepodobne v dôsledku pôrodného traumatizmu.



Obr. 1: **Cytoplazmatická kreatínkináza a jej izoenzýmy** (upravené podľa Kley et al., 2018)

Súčasne môžu byť hodnoty sérovej CK ovplyvnené pohlavím, rasou, časom odberu vzorky, pôrodnou váhou a gestačným vekom. Uvedené faktory komplikujú stanovenie referenčných noriem u novorodencov. Chýbajúce referenčné normy pre novorodencov tvoria jednu z prekážok potenciálneho novorodeneckého skríningu Duchennovej svalovej dystrofie (DMD).^(4,5)

Referenčné normy pre sérovú CK a definícia hyperCKémie sú stále predmetom početných diskusií vzhľadom na určitú variabilitu CK v „normálnej“ populácii. Horná hranica normy pre sérovú CK predstavuje 97,5. percentil hodnôt v závislosti od rasy a pohlavia, čo súčasne vedie k vzniku skupiny zdravých jedincov s vyššou hodnotou sérovej CK. Vzhľadom na uvedenú skutočnosť, je podľa EFNS (European Federation of Neurological Societies) **hyperCKémia definovaná ako 1,5-násobné zvýšenie nad hornú hranicu normy (ULN – upper limit of normal) sérovej CK.**⁽⁶⁾ EFNS súčasne odporúča referenčné normy stanovené v štúdiu Brewstera et al., pričom **ULN pre sérovú CK u žien** bez afroamerického pôvodu je **3,62 μ kat/l** (217 IU/l) a **u mužov** bez afroamerického pôvodu **5,6 μ kat/l** (336 IU/l).⁽⁷⁾ HyperCKémiu možno definovať ako hodnoty **vyššie ako 5,42 μ kat/l u žien** bez afroamerického pôvodu a **8,4 μ kat/l u mužov** bez afroamerického pôvodu.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA HYPERCKÉMIE

Fyzická aktivita a hyperCKémia

Vzostup sérovej CK do veľkej miery závisí na type a stupni vykonanej fyzickej aktivity.⁽¹⁾ Pri mierne intenzívnej fyzickej aktivite zvyčajne nedochádza k zmenám v permeabilite sarkolémy, avšak po prekonaní určitej hranice nastane zmena permeability membrány s následným únikom CK z bunky. Najvyššie hladiny sérovej CK sú pozorované pri maratón, triatlone, cvičení s ťažkými váhami a behu z kopca (možné až viac ako 100-násobné zvýšenie hladiny sérovej CK). Je treba poznamenať, že atléti majú vyššiu pokojovú hladinu sérovej CK v porovnaní s netrénovanými subjektami vzhľadom na väčší objem svalovej hmoty a denné tréningy.⁽³⁾ Prolongovaná fyzická aktivita a vysoko-intenzívne intervalové tréningy vedú v dôsledku svalového poškodenia ku súčasnému vzostupu sérového myoglobínu. V prípade extrémneho vzostupu CK možno hovoriť o námahe indukovanvej rabdomyolýze.⁽⁸⁾ V klinickej praxi je potrebné bez ohľadu na tréningosť daného jedinca pátrať po ďalších klinických a laboratórnych príznakoch rabdomyolýzy (svalová slabosť, myalgie, tmavo sfarbený moč, myoglobinúria, hyperkaliémia, metabolická acidóza) a sledovať dynamiku sérovej CK.

Infekčné myozitídy

Infekčné myozitídy patria v detskom veku medzi najčastejšie príčiny hyperCKémie, pričom v etiológii sa uplatňujú predovšetkým vírusy. Z časového hľadiska ich možno rozdeliť na akútne, subakútne a chronické myozitídy. Pri vírusových a parazitických myozitídach je skôr prítomne difúzne postihnutie svalov s generalizovanými myalgiami alebo obraz multifokálnej myozitídy. Bakteriálne myozitídy vedú k fokálnej infekcii, ktorá je v mnohých prípadoch spojená s formáciou abscesového ložiska. Podozrenie na infekčnú myozitídu u dieťaťa vzniká pri anamnéze akútne vzniknutej svalovej slabosti v následnosti na infekciu respiračného alebo gastrointestinálneho traktu. V prípade vírusových myozitíd zaraďujeme medzi časté patogény vírus chrípky A a B, parainfluenzu, enterovírusy (coxsackievírusy), adenovírusy, herpetické vírusy, parvovírus B19 a vírusové hepatitídy. Predpokladanou príčinou vyššieho výskytu vírusových myozitíd u detí je vírusový tropizmus k nezrelým svalovým bunkám.⁽⁹⁾ Vyčlenenú jednotku tvoria **benígne akútne myozitídy u detí** (BACM, benign acute childhood myositis), tiež nazývané ako influenza-asociované myozitídy. Predstavujú prechodné poškodenie svalov, ktoré sa vyskytuje najmä u chlapcov predškolského a školského veku. V klinickom obraze je prítomná náhla svalová bolesť lokalizovaná v oblasti m. gastrocnemius a m. soleus sprevádzaná poruchou chôdze. Neznalosť tejto klinickej jednotky môže viesť k chybnému stanoveniu diagnózy (napr. Guillain-Barré syndróm) a nadbytočným diagnostickým či terapeutickým intervenciám u dieťaťa.⁽¹⁰⁾ Klinický obraz sa rozvíja po prodromálnych príznakoch infekcie, pričom u väčšiny pacientov je prítomný spontánny ústup ťažkostí do jedného týždňa. Potvrdená je najmä asociácia s vírusom chrípky B, z ostatných patogénov

Tab. 1: **Vybrané abnormality svalov u pacientov s hypotyreózou** (upravené podľa Sindoni et al., 2016)

Syndróm	Klinické príznaky
Asymptomatická hyperCKémia	- výskyt v 37-70% prípadov - elevácia CK > 10-násobok hornej normy - nie je korelácia medzi hladinou sérovej CK a závažnosťou myopatie
Myalgie	často spojené so svalovými kŕčmi, únavou a intoleranciou fyzickej záťaže
Myoedém	prechodný vznik tuhej svalovej hmoty po palpácii alebo poklepe v dôsledku narušenia vychytávania vápnika do sarkoplazmatického retikula
Svalové pseudohypertrofie	- môžu byť asociované s úžinovými syndrómami - výskyt v rôznych lokalitách vrátane končatín a jazyka
Proximálna myopatia	- symetrická svalová slabosť s proximálnou distribúciou - pomaly progresívny priebeh - môže sa klinicky manifestovať ako tzv. polymyositis-like syndrome s výraznou eleváciou CK

možno identifikovať vírus chrípky A, parainfluenzu, adenovírusy alebo mykoplasmy. V zriedkavých prípadoch môže byť BACM komplikovaná rozvojom rabdomyolýzy až zlyhaním obličiek.⁽¹¹⁾ V liečbe sa uplatňuje symptomatická liečba, ktorá zahŕňa dostatočnú hydratáciu, pokojový režim a analgetiká. Hospitalizáciu je vhodné zvážiť u pacientov s prítomnosťou varovných príznakov, ako je prítomnosť hemoglobínu v moči, tmavo sfarbený moč, viac ako 10-násobná elevácia sérovej CK, vek menej ako 2 roky, pozitívna rodinná anamnéza pre výskyt NM ochorenia, opakovaná epizóda BACM, abnormálne hodnoty renálnych testov a patologický neurologický nález.⁽¹²⁾

Bakteriálne myozitídy sú zriedkavejšou príčinou infekčných myozitíd vzhľadom na určitú rezistenciu kostrových svalov voči prieniku baktérií. K invázii baktérií dochádza v dôsledku traumatického poškodenia, chirurgického zákroku alebo ischémie svalu. V prípade mykotických myozitíd je v klinickom obraze prítomné postihnutie jedného svalu alebo skupiny svalov s abscesovou formáciou. Rovnako ako bakteriálne myozitídy sa vyskytujú častejšie v skupine imunokompromitovaných pacientov.⁽⁹⁾

Ochorenia štítnej žľazy a hyperCKémia

Poruchy funkcie štítnej žľazy v zmysle hypo- a hypertyreózy sa môžu manifestovať variabilnými stupňom postihnutia muskuloskeletálneho systému (tab. 1). V prípade hypertyreózy môže dochádzať k rozvoju tyreotoxickéj myopatie (TM), ktorá je však len zriedkavo asociovaná s eleváciou CK. Tyreotoxická myopatia sa ďalej rozdeľuje na chronickú tyreotoxickú myopatiu (CTM), tyreotoxikózu s periodickými paralýzami (TPP), akútnu tyreotoxickú myopatiu a exoftalmus spojený s oftalmoparézou. Najčastejšou manifestáciou je v tomto prípade CTM a TPP.⁽¹³⁾ V klinickom obraze CTM dominuje proximálna symetrická svalová slabosť, pričom výraznejšie je postihnutie ramenného pletenca. V ojedinelých prípadoch sa môže pridružiť aj postihnutie bulbárnych a respiračných svalov. V terapii je zásadná predovšetkým liečba hypertyreózy.⁽¹⁴⁾

Na rozdiel od tyreotoxickéj myopatie je hypotyreóza často asociovaná s eleváciou CK. Hypotyreoidná myopatia predstavuje komplikáciu neliečenej alebo nedostatočne

kontrolovanej hypotyreózy, avšak popisované sú aj prípady subklinickej hypotyreózy spojennej s myopatiou. Medzi najčastejšie muskuloskeletálne príznaky hypotyreózy radujeme nešpecifické klinické príznaky ako myalgie, svalové kŕče (krampy), zvýšená únava a svalová slabosť, ktorá sa často zvyrazňuje po fyzickej aktivite. Svalová slabosť je distribuovaná predovšetkým v proximálnych svalových skupinách, pričom výraznejšie je postihnutý ramenný pletenec. Zriedkavými formami hypotyreoidnej myopatie je rabdomyolýza, Hoffmannov syndróm postihujúci dospelých pacientov (kombinácia pseudohypertrofií, bolestivých spazmov, proximálnej svalovej slabosti a stuhnutosti) a Kocher-Debre-Semelaigne syndróm (generalizovaná svalová hypertrofia, myxedém, nízky vzrast a kognitívne postihnutie) vyskytujúci sa v detskom veku.⁽¹⁵⁾

V terapii je opäť zásadná liečba hypotyreózy. Ústup klinických príznakov nemusí byť okamžitý aj napriek dosiahnutiu eutyreoidného statusu u pacienta.⁽¹⁶⁾ V patofyziológii sa uplatňuje nedostatok hormónov štítnej žľazy, ktorý zásadne ovplyvňuje funkciu mitochondrií, vedie k abnormálnej glykogenolýze s následnou selektívnou atrofiou svalových vlákien typu II, ukladaním glykozaminoglykánov a zmnžením fibrotického tkaniva.⁽¹⁵⁾

Makro-CK

Makro kreatínkináza (makro-CK) je zriedkavou a opomínanou príčinou hyperCKémie. Makro-CK predstavuje makroenzým, ktorý je definovaný ako makromolekulový komplex s vysokou molekulovou hmotnosťou a predĺženým polčasom rozpadu. Identifikované sú dva typy makro-CK. Makro-CK typ 1 vzniká z izoenzymu CK (najčastejšie CK-BB izoenzym) a imunoglobulínu (často IgG, zriedkavo IgA a IgM).⁽¹⁷⁾ Výskyt komplexu makro-CK typ 1 bol popísaný u zdravých jedincov, ale aj u množstva patologických stavov, ako sú napr. autoimunitné ochorenia. Makro-CK typ 2 vzniká polymerizáciou mitochondriálnej CK a je asociovaný predovšetkým s malignitami.⁽¹⁸⁾ V diagnostike makro-CK sa uplatňujú skríningové metódy (napr. reakcia s polyetylénglykolom) alebo elektroforéza.⁽¹⁹⁾

Tab. 2: **Variabilita hyperCKémie u dystrofinopatií** (upravené podľa Darras et al., 2022)

	Fenotyp	% postihnutých jedincov	Sérová koncentrácia CK
Muži	DMD	100 %	> 10x zvýšenie normy
	BMD	100 %	> 5x zvýšenie normy
	DMD-asociovaná DCM	väčšina jedincov	„zvýšenie“
Ženy	DMD	~ 50 %	2–10x zvýšenie normy
	BMD	~ 30 %	2–10x zvýšenie normy

BMD – Beckerova svalová dystrofia, DMD – Duchennova svalová dystrofia, DMD-asociovaná DCM – DMD-asociovaná dilatčná kardiomyopatia

Neuromuskulárne ochorenia (NM) a hyperCKémia

CK predstavuje veľmi citlivý a súčasne nešpecifický indikátor svalového poškodenia. V kontexte diagnostiky NM ochorenia je stanovenie hladiny sérovej CK súčasťou iniciálnych laboratórnych vyšetrení, ktoré môžu prispieť k stanoveniu diagnózy.

Je potrebné si uvedomiť, že medzi jednotlivými NM ochoreniami je výrazná variabilita v dosahovaných hodnotách CK. Netreba však zabudnúť na široké spektrum NM ochorenia bez sprievodnej hyperCKémie. V prípade podozrenia na NM ochorenie je u pacienta indikovaná diagnostika bez ohľadu na prítomnosť elevácie CK.

Medzi **NM ochorenia s výraznou hyperCKémiou** (> 20-násobné zvýšenie nad hornú hranicu normy CK) zaraďujeme predovšetkým dystrofinopatie (DMD/BMD), niektoré typy pletencových svalových dystrofií, dermatomyozitidy a imunitne-sprostredkované nekrotizujúce myozitidy.⁽²⁰⁾ Z uvedenej skupiny sa v detskom veku vyskytujú najčastejšie dystrofinopatie a pletencové svalové dystrofie (LGMD). Význam včasnej diagnostiky Duchennovej svalovej dystrofie (DMD) sa zvyrazňuje na pozadí rozširujúcich sa terapeutických možností a multidisciplinárnej starostlivosti. Medzi prvé klinické príznaky manifestujúce sa medzi 2. až 3. rokom života zaraďujeme najmä svalovú slabosť a poruchy chôdze v zmysle chôdze po špičkách, neschopnosti behu, opakovaných pádov alebo nemožnosti vyjsť po schodoch a hyperCKémia (tab. 2).⁽²¹⁾ V prípade žien je potrebné pri náleze hyperCKémie myslieť na prenášačstvo DMD/BMD, ktoré môže byť sprevádzané variabilným stupňom klinických ťažkostí.⁽²²⁾

V prípade diferenciálnej diagnostiky elevácie CK je potrebné myslieť aj na **zápalové myopatie**, ktorých výskyt je síce zriedkavý, avšak ide o skupinu ochorení vyžadujúcich včasnú identifikáciu a iniciáciu liečby. Incidencia juvenilných idiopatických zápalových myopatií (JIIM) sa uvádza medzi 1,6 až 4 prípadmi na milión detí ročne.⁽²³⁾ Najčastejším klinickým fenotypom je **juvenilná dermatomyozitída (JDM)**, ktorá tvorí približne 80% všetkých JIIM pacientov, zatiaľ čo **juvenilná polymyozitída (JPM)** predstavuje len 4–8% prípadov. V klinickom obraze pacientov je symetrická svalová slabosť so zvyčajne progresívnym priebehom a pletencovou distribúciou.⁽²⁴⁾ U 60% pacientov s JDM je

prítomná pozitivita protilátok špecifických pre myozitidy (MSA). Medzi kožné prejavy JDM patria Gottronove papule (makulopapulózny erytém vyskytujúci sa najčastejšie nad kĺbmi ruky, lakťom a členkom), malárny raš (tzv. motýľovitý exantém), šálový príznak, heliotropný exantém, fotosenzitivita a v neskoršom priebehu kalcinóza.⁽²³⁾ V porovnaní s dospelými pacientami nie je JDM asociovaná s malignitami (až na raritne hlásené prípady) a len zriedkavo je prítomná intersticiálna choroba pľúc (ILD).⁽²⁵⁾ Okrem JDM a JPM sa u detí veľmi zriedkavo vyskytuje aj **imunitne-sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM)**, ktorá môže byť v prípade pomaly progresívneho priebehu s proximálnou svalovou slabosťou nesprávne diagnostikovaná ako hereditárne podmienené LGMD.⁽²⁶⁾

Miernu eleváciu sérovej kreatínkinázy (< 5 až 10-násobné zvýšenie nad hornú hranicu normy CK) zachytávame najčastejšie v prípade Beckerovej svalovej dystrofie, facioskapulohumerálnej svalovej dystrofie (FSHMD), pletencových svalových dystrofií, myotonickej svalovej dystrofie, pokročilých štádií DMD, kongenitálnych myastenických syndrómov, kongenitálnych a metabolických myopatií.⁽²⁰⁾

S ohľadom na dostupnosť enzymatickej substitučnej liečby je v skupine metabolických myopatií potrebné zvýrazniť význam včasnej diagnostiky **Pompeho choroby**. Ochorenie sa vyskytuje v detskom a dospelom veku a vzniká v dôsledku deficitu kyslej lyzozomálnej α -glukozidázy (GAA). Elevácia CK (1,5 až 15-násobné zvýšenie) je prítomná u všetkých pacientov s infantilnou formou a vo väčšine prípadov pacientov s juvenilnou a dospelou formou ochorenia. U časti pacientov s neskorou variantou môže byť sérová hladina CK v norme. V diagnostike možno využiť jednoduché skríningové vyšetrenie pomocou testu suchej kvapky.⁽²⁷⁾

Medzi ochorenia s variabilnými hodnotami sérovej hladiny CK patria **poruchy beta-oxidácie mastných kyselín s dlhým reťazcom**, ktorých klinický priebeh môže byť u adolescentov a dospelých pacientov limitovaný na epizódy svalovej slabosti, myalgii a eleváciu sérovej CK. V prípade prolongovaného hladovania alebo extrémnej fyzickej záťaže môže dochádzať k rozvoju závažnej rabdomyolýzy.⁽²⁸⁾

V diferenciálnej diagnostike hyperCKémie je potrebné myslieť aj na neurogénne príčiny, ako sú ochorenia motorického neurónu alebo neuropatie. U pacientov s proximálnou spinálnou muskulárnou atrofiou alebo amyotrofickou laterálnou sklerózou zachytávame predovšetkým ľahkú eleváciu frakcie CK-BB.⁽³⁾ Typickým zástupcom ochorenia motorického neurónu v detskom veku je spinálna muskulárna atrofia (SMA), ktorá v 95% prípadov vzniká v dôsledku homozygotnej mutácie génu *SMN1*. Aj v prípade SMA sú k dispozícii viaceré terapie ovplyvňujúce prirodzený priebeh ochorenia. Na základe štúdií s presymptomatickými SMA pacientami, ktorí boli identifikovaní prostredníctvom pilotných projektov novorodeneckého skríningu (NBS), sa potvrdil efekt včasne iniciovanej liečby. Výsledky štúdií viedli k celosvetovej snahe o zaradenie SMA do novorodeneckého skríningového programu.⁽²⁹⁾ Novorodenecký skríning umožňuje identifikovať SMA pacientov s homozygotnou deléciou génu *SMN1*. V zriedkavých prípadoch môže byť ochorenie spôsobené bodovými mutáciami v géne *SMN1*, pričom NBS

túto skupinu pacientov nezachytáva. Pacienti s fenotypovými znakmi charakteristickými pre SMA sú indikovaní na genetické vyšetrenie zamerané na detekciu bodových mutácií v géne *SMN1*.⁽³⁰⁾

HyperCKémia v kontexte ochorení periférnych nervov nie je v povedomí lekárov natolko známa ako jej výskyt u myopatií. Výskyt hyperCKémie bol zaznamenaný nielen v prípade hereditárnych (Charcot-Marie-Toothova choroba, CMT), ale aj získaných polyneuropatií ako sú Guillain-Barré syndróm (GBS), chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) a multifokálna motorická neuropatia (MMN). Presná príčina hyperCKémie v prípade polyneuropatií nie je úplne jasná, ale predpokladá sa jej vznik v dôsledku krampov ako následku abnormálneho pálenia akčných potenciálov motorických jednotiek z poškodených distálnych častí axónov a následnej svalovej kontrakcie, ktoré vedú k narušeniu integrity svalovej membrány a uvoľneniu CK.⁽³¹⁾

Asymptomatická hyperCKémia

Pojem **asymptomatická hyperCKémia** predstavuje jedincov s nálezom perzistujúcej hyperCKémie bez klinického, neurofyziologického alebo histopatologického dôkazu neuromuskulárneho ochorenia pri využití súčasných laboratórnych metód. Termín **paucisymptomatická hyperCKémia** zahŕňa jedincov bez objektívnych príznakov ochorenia svalov (svalovú slabosť, atrofia, hypertrofia alebo myotónia), u ktorých sú ale prítomné vágne klinické príznaky ako myalgie, únava, intolerancia námahy, svalové kŕče a stuhnutosť, EFNS odporúča ďalšiu diagnostiku len v špecifických prípadoch asymptomatickej a paucisymptomatickej hyperCKémie s cieľom predchádzať nadbytočnému a finančne nákladnému vyšetreniu pacienta (tab. 3).⁽⁶⁾ Na zlepšenie efektivity diagnostiky asymptomatickej hyperCKémie v pediatrickej populácii uvádzame zjednodušený diagnostický algoritmus (obr. 2).

U pacientov s asymptomatickou hyperCKémiou bez objasnenej etiológie je potrebné zohľadniť riziko rozvoja malígnej hypertermie v prípade výkonu v celkovej anestézii. Maligna hypertermia (MH) predstavuje farmakogenetické ochorenie, kedy u predisponovaných jedincov exponovaných spúšťačom (inhalačné anestetiká alebo sukcinylcholin) dochádza k rozvoju hypermetabolickej odpovede. Náchylnosť k rozvoju MH môže byť v spojitosti s niektorými NM ochoreniami (identifikované patogénne varianty v génoch *RYR1*, *CACNA1S* a *STAC3*) alebo sa vyskytuje izolovane, pričom časť týchto pacientov môže mať hyperCKémiu.⁽³²⁾ EFNS odporúča u jedincov s neobjasnenou hyperCKémiou zohľadniť riziko náchylnosti k MH a zvoliť vhodný anestéziologický manažment pacienta.⁽⁶⁾

DIAGNOSTIKA HYPERCKÉMIE

Diferenciálna diagnostika hyperCKémie v detskom veku (tab. 4) by mala byť založená na postupoch vedúcich k objasneniu etiológie stavu bez nadbytočného a nehospodárneho vyšetrenia pacienta. Je dôležité si uvedomiť, že súčasťou

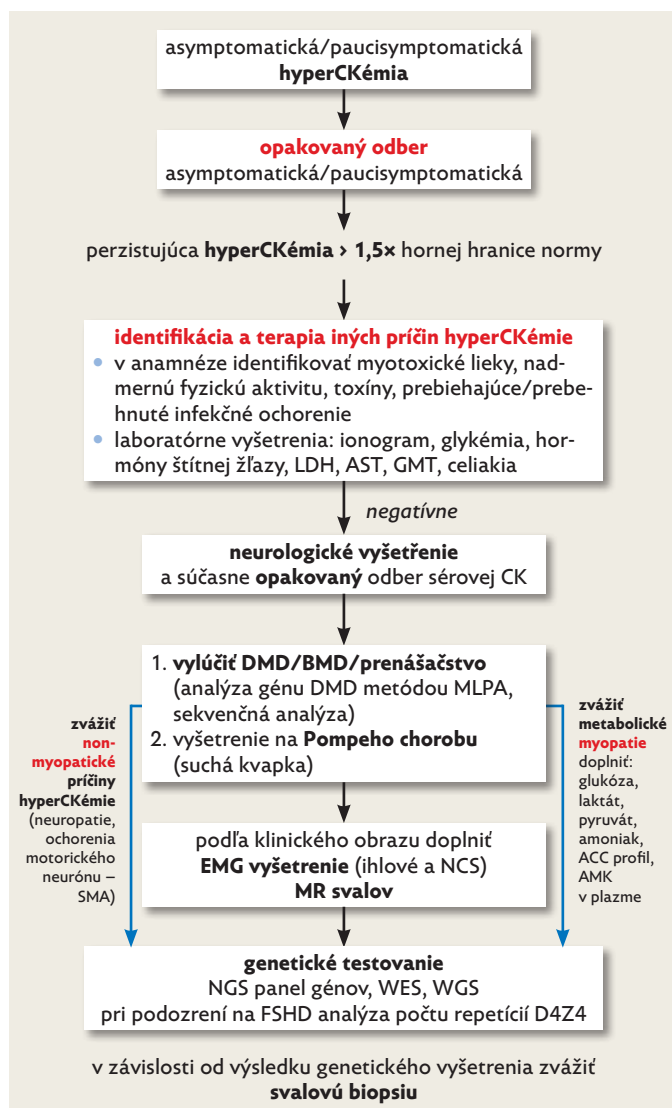
Tab. 3: **EFNS (European Federation of Neurological Societies) diagnostický algoritmus pre paucisymptomatickú a asymptomatickú hyperCKémiu**

1. HyperCKémia je definovaná ako > 1,5-násobné zvýšenie hornej hranice normy sérovej CK.
2. Zvážiť non-neuromuskulárne a non-myopatické príčiny hyperCKémie, ktoré by mohli vysvetliť nález zvýšenej CK.
3. Zistiť rodinnú anamnézu so zameraním na výskyt hyperCKémie, neuromuskulárnych ochorení a malígnej hypertermie.
4. Pred rozsiahlou diagnostikou je odporúčané potvrdiť hyperCKémiu opakovanými odbermi za účelom vylúčenia hyperCKémie v dôsledku fyzickej aktivity. Pacient by mal byť poučený o vylúčení intenzívnej fyzickej aktivity 7 dní pred opakovaným odberom, pričom by mala byť hyperCKémia potvrdená aspoň 2 odbermi s rozstupom 1 mesiaca.
5. V prípade potvrdennej hyperCKémie sa odporúča doplniť kondukčné štúdie a ihlové EMG vyšetrenie.
6. Svalová biopsia sa odporúča vykonať u pacientov s hyperCKémiou v prípade, že spĺňa jedno a viac z nasledujúcich tvrdení:
 - prítomný abnormálny EMG nález (myogénny nález);
 - elevácia sérovej CK $\geq$ 3-násobok normálnej hodnoty;
 - vek pacienta < 25 rokov;
 - v klinickom obraze je prítomná námahou indukovaná bolesť alebo intolerancia fyzickej záťaže;
 - žena s nálezom hyperCKémie < 3-násobok normy (vyšetrenie je indikované za účelom vylúčenia prenášateľstva DMD/BMD, pričom pred vykonaním svalovej biopsie sa odporúča realizovať molekulárno-genetické vyšetrenie).
7. U mužov s nálezom hyperCKémie so sérovou CK < 3-násobok normy môže byť navrhnutá svalová biopsia v prípade významných obáv pacienta z možného NM ochorenia.
8. Rozsah svalovej biopsie môže byť variabilný, avšak mala by zahŕňať minimálne:
 - histológia a histochemia (hematoxylín-eozín, modifikovaný Gomori trichróm, olejová červeň O, periodic acid schiff (PAS), adenosín-trifosfatáza, NADH, SDH, cytochróm c oxidáza, myofosforyláza, kyslá fosfatáza)
 - imunohistochemia (dystrofin, a- b- g- d-sarkoglykány, dysferlín, caveolín-3, MHC-1, a-dystroglykán)

BMD – Beckerova svalová dystrofia, DMD – Duchennova svalová dystrofia, EMG – elektromyografia, NM – neuromuskulárne, NADH – nikotínamidadenindinukleotid, SDH – sukcinátdehydrogenáza, MHC-1 – hlavný histokompatibilný komplex triedy I

diagnostického procesu sú nielen lekári rôznych špecializácií, ale aj rodič dieťaťa. Z uvedených dôvodov odporúčame hyperCKémiu potvrdiť opakovaným odberom s dostatočným odstupom medzi jednotlivými odbermi (vhodný odstup aspoň jedného mesiaca) s redukciou fyzickej aktivity pred samotným odberom (aspoň 7 dní pred odberom). V klinickej praxi často nachádzame ako prvý marker svalového poškodenia zvýšenie hladiny sérových transamináz (AST, ALT), ktoré sú v mnohých prípadoch chybné interpretované v kontexte hepatálneho poškodenia. V uvedenej situácii je nevyhnutné stanoviť hladinu sérovej CK.

Cieľom diagnostiky hyperCKémie je predovšetkým porozumieť stupňu elevácie CK a okolnostiam, za ktorých bola hyperCKémia zachytená, s následným plánovaním ďalších vyšetrení. Ďalšia diferenciálna diagnostika by tak mala byť založená najmä na anamnéze a fyzikálnom vyšetrení.



Obr. 2: Navrhovaný diagnostický algoritmus pre asymptomatickú/paucisymptomatickú hyperCKémiu u detí (upravené podľa Wong et al., 2018)

Laboratórne je možné okrem stanovenia celkovej hladiny CK vyšetriť aj izoenzým CK-MB, ktorý sa v minulosti často používal v diagnostike akútneho infarktu myokardu (AIM) vzhľadom na jeho vysoké zastúpenie v bunkách myokardu. K vzostupu CK-MB dochádza medzi 4-6 hodinou po rozvoji príznakov s následným poklesom počas 48-72 hodín. Okrem AIM nachádzame eleváciu CK-MB aj u myokarditíd, po kardiochirurgických operáciách, rabdomyolýz a zápalových myozitíd.⁽³³⁾ V prípade svalového poškodenia dochádza okrem vzostupu sérovej CK aj k elevácii myoglobínu. Myoglobín predstavuje globulárny proteín, ktorý je prítomný v kostrových svaloch a myokarde. V prípade svalového poškodenia dochádza k jeho včasnému vzostupu s následným návratom do normálnych hodnôt počas 24 hodín. Narozdiel od myoglobínu, hladina sérovej CK ostáva zvýšená po dobu 7 až 10 dní. Vyšetrenie myoglobínu v sére sa používa vo včasnej diagnostike AIM a rabdomyolýzy.⁽³⁴⁾ Myoglobín, CK-MB a kardiálne troponíny predstavujú kľúčové laboratórne markery v diagnostike akútnych kardiálnych ochorení, ktoré je potrebné zahrnúť do diferenciálnej diagnostiky hyperCKémie.

V **anamnéze** je potrebné identifikovať nedávne alebo prebiehajúce infekčné ochorenia, lieky s potenciálnym myotoxickým účinkom, pridružené ďalšie ochorenia s potenciálnym obrazom hyperCKémie (napr. ochorenia štítnej žľazy, celiakia a iné), priebeh gravidity a perinatálneho obdobia (napr. polyhydramnión, znížené pohyby plodu, slabý plač) a výskyt NM ochorení v rodine. Súčasne sa zameriavame na možné príznaky asociované s NM ochoreniami v zmysle oneskoreného psychomotorického vývoja, intolerancie fyzickej námahy, únavy, svalovej slabosti alebo prítomnosti svalových kŕčov či myalgii. Fyzikálne vyšetrenie pacienta tvorí v prípade diferenciálnej diagnostiky hyperCKémie dôležitú a nevyhnutnú súčasť diagnostického procesu.

V prípade vylúčenia hyperCKémie z iných ako NM príčin vstupuje do diagnostického procesu neurológ, ktorého úlohou je na základe fyzikálneho vyšetrenia identifikovať príznaky NM ochorenia a rozhodnúť, či ide o symptomatickú, alebo asymptomatickú hyperCKémiu. Súčasťou vyšetrenia by malo byť aj pátranie po potenciálnych extraskeletálnych prejavoch NM ochorení, ako sú kožné zmeny (napr.

Tab. 4: Vybrané príčiny hyperCKémie (upravené podľa Kley et al., 2018)

Neuromuskulárne príčiny hyperCKémie	Iné príčiny hyperCKémie
neurogénne príčiny – ochorenia motoneurónu (SMA), neuropatie, radikulopatie myogénne príčiny a. získané – imunitné/zápalové (polymyozitída, dermatomyozitída, imunitne sprostredkované nekrotizujúce myopatie) b. vrodené - svalové dystrofie (dystrofinopatie – DMD/BMD, FSHMD, LGMD) - myotonické dystrofie - metabolické myopatie (Pompeho choroba, McArdlova choroba, CTP II deficit, mitochondriálne myopatie) - kongenitálne myopatie	- nadmerná fyzická aktivita - vírusové infekcie - lieky (statíny, fibráty, betablokátory, klozapín, kolchicín) - epileptické záchvaty - svalové kŕče - celiakia - makro-CK - iatrogénne (intramuskulárne injekcie, EMG, chirurgické zákroky) - toxíny (alkohol, heroín, kokaín) - endokrinné príčiny (DM, hypotyreóza) - metabolické príčiny (hypokalémia, hyponatrémia, hypofostatémia) - kardiálne príčiny (infarkt myokardu, chronické kardiálne ochorenia)

BMD – Beckerova svalová dystrofia, CTP II deficit – deficit karnitínpalmitoyltransferázy II, DMD – Duchennova svalová dystrofia, FSHMD – facioskapulohumerálna svalová dystrofia, DM – diabetes mellitus

Gottronove papuly alebo malárny raš u DM), kardiologické postihnutie (napr. kardiomyopatia, vývojové chyby, myokarditidy), pneumologické postihnutie (napr. intersticiálna choroba pľúc u zápalových myopatií alebo respiračná insuficiencia v dôsledku slabosti respiračných svalov) alebo oftalmologické postihnutie (napr. výskyt katarakty u myotonickej dystrofie). V identifikácii extraskeletálnych prejavov NM ochorenia predstavuje pediater dôležitý článok diagnostiky. Podľa klinického obrazu je vhodné doplniť psychologické vyšetrenie alebo MR mozgu vzhľadom na výskyt kognitívneho postihnutia alebo abnormalít CNS u časti NM pacientov. V prípade podozrenia na zápalové myopatie je možné laboratórne odbery rozšíriť o stanovenie protilátok špecifických pre myozitidy (MSA) a protilátok proti 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA reduktáze (anti-HMGCR).

V závislosti od klinického obrazu neurológ indikuje doplnenie EMG alebo neurozobrazovacích vyšetrení, ktoré sa dostávajú v súčasnosti do popredia diagnostiky NM ochorení. Indikácia uvedených vyšetrení musí byť vždy v kontexte veku dieťaťa a zhodnotenia benefitu daného vyšetrenia (vyšetrenie v celkovej anestézii, invazívna vyšetrenia, nedostatočná informácia pre obmedzený rozsah vyšetrenia či nedostatočnú spoluprácu dieťaťa). Významným článkom diagnostiky NM ochorenia je molekulárno-genetické vyšetrenie, ktoré môže byť v špecifických prípadoch indikované hneď v úvode po stanovení hyperCKémie na základe charakteristických fenotypových znakov (napr. podozrenie na DMD a SMA). V ostatných prípadoch je možné využívať metódy sekvenovania novej generácie (next generation sequencing, NGS), ktoré zefektívnili a urýchlili diagnostiku NM ochorení. Podľa výsledku je možné vyšetrenie rozšíriť na celoxómové sekvenovanie (WES) alebo celogenómové sekvenovanie (WGS). Pri interpretácii výsledkov genetických vyšetrení si musíme súčasne uvedomiť aj limitácie daných vyšetrení, čo zvyrazňuje spoluprácu klinického genetika a neurológa.⁽²⁰⁾ V prípade zvažovania NM ochorenia ako sú FSHMD a myotonická dystrofia je potrebné cieľené genetické testovanie vzhľadom na odlišnú etiopatogenézu ochorenia.

V minulosti často využívanou diagnostickou metódou bola svalová biopsia, ktorej postavenie sa počas posledných rokov značne zmenilo a nie je naďalej považovaná za iniciálny diagnostický nástroj. Za súčasné indikácie svalovej biopsie možno zaradiť vyčerpanie možnosti

molekulárno-genetických vyšetrení, nejasné prípady zápalových myopatií alebo nejasný výsledok genetického vyšetrenia. V prípade nálezu patogénnych variantov nejasného významu alebo signifikantných variantov, ktoré nedostatočne vysvetľujú fenotyp pacienta, môže svalová biopsia predstavovať pomocný nástroj medzi genetickým vyšetrením a klinickým obrazom ochorenia.⁽³⁵⁾

ZÁVER

Indikácia vyšetrenia sérovej CK a iniciálna diferenciálna diagnostika hyperCKémie patrí do rutinej klinickej praxe pediatra. V prípade podozrenia na neuromuskulárne ochorenie sa súčasťou diagnostického procesu stáva neurológ, ktorý indikuje ďalšie vyšetrenia za účelom stanovenia diagnózy. Napriek rozširujúcim sa možnostiam a vyššej dostupnosti molekulárno-genetických vyšetrení v diagnostike NM ochorení ostáva naďalej časť pacientov s neobjasnenou diagnózou. V prípade pacientov s asymptomatickou a paucisymptomatickou hyperCKémiou sa uvádza 31-52% úspešnosť objasnenia genetickej príčiny hyperCKémie pomocou NGS metódy. U detí je podiel hereditárnych NM ochorení na výskyte hyperCKémie vyšší, čo vedie aj k predpokladu väčšej úspešnosti zistenia presnej genetickej príčiny. Wong et al. uvádza na malej kohorte pediatrických pacientov 74% úspešnosť objasnenia prípadov asymptomatickej hyperCKémie.⁽³⁶⁾

Stanovenie definitívnej diagnózy v prípade hyperCKémie prináša pre pacienta viaceré benefity – špecifický manažment ochorenia a jeho komplikácií, lepší náhľad na prognózu ochorenia a v niektorých prípadoch možnosť participácie v klinických štúdiách. V prípade hereditárnych neuromuskulárnych ochorení je významný podiel extrémne zriedkavých ochorení, u ktorých sú často nedostatočné poznatky týkajúce sa etiopatogenézy, fenotypu a prirodzeného priebehu ochorenia. Ďalší výskum by tak v budúcnosti mohol priniesť lepšie pochopenie týchto ochorení, prípadne nové terapeutické možnosti. V prípade pacientov s asymptomatickou hyperCKémiou je potrebné zohľadniť ich rizikovosť z hľadiska rozvoja malígnej hypertermie počas anesteziologických výkonov vzhľadom na neukončenú diagnostiku ochorenia. |

LITERATÚRA

1. Vohánka S. Zvýšená hladina kreatinkinázy. *Interní Med* 2012; 14: 322–6.
2. Aujla RS, Patel R. Creatine phosphokinase. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023.
3. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *British Medical Bulletin* 2007; 81–82: 209–30.
4. Al-twaijri WA, Al-saif SA, Al-fehaid GI, et al. Elevated level of creatine phosphokinase in newborn: Clinical significance and association with congenital muscle diseases. *Neurosciences (Riyadh)* 2022; 27: 263–9.
5. Maloney B, Park S, Sowizral M, et al. Factors influencing creatine kinase-MM concentrations in newborns and implications for newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Clin Biochemistry* 2023; 118: 110614.
6. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010; 17: 767–73.
7. Brewster LM, Mairuhu G, Sturk A, et al. Distribution of creatine kinase in the general population: implications for statin therapy. *Am Heart J* 2007; 154: 655–61.
8. High intensity resistance training causes muscle damage and increases biomarkers of acute kidney injury in healthy individuals. *PLOS ONE*. Dostupné na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205791>
9. Narayanappa G, Nandeesh BN. Infective myositis. *Brain Pathol* 2021; 31: e12950.
10. Terlizzi V, Improta F, Raia V. Simple diagnosis of benign acute childhood myositis: Lessons from a case report. *J Pediatr Neurosci* 2014; 9: 280–2.
11. Costa Azevedo A, Costa e Silva A, Juliana Silva C, et al. Benign acute childhood myositis: A 5-year retrospective study. *Archives de Pédiatrie* 2022; 29: 490–3.

12. **Brisca G, Mariani M, Pirlo D, et al.** Management and outcome of benign acute childhood myositis in pediatric emergency department. *Italian J Pediatrics* 2021; 47: 57.
13. **Cui H, Zhang X.** Thyrotoxic myopathy: research status, diagnosis, and treatment. *Endokrynologia Polska* 2022; 73: 157–62.
14. **Mazanec R.** Neuromuskulární poruchy u tyreopatie. *Neurologie pro praxi*. 2012; 13: 22–5.
15. **Fariduddin MM, Bansal N.** Hypothyroid Myopathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023.
16. **Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, et al.** Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17: 499–519.
17. **Liu C-Y, Lai Y-C, Wu Y-C, et al.** Macroenzyme creatine kinase in the era of modern laboratory medicine. *J Chinese Med Association* 2010; 73: 35–9.
18. **Hsiao J, Ning H, Gu P, et al.** Clinical role of recurrently elevated macro creatine kinase type 1. *J Clin Lab Anal* 2008; 22: 186–91.
19. **Komrsková J, Franecková J, Jabor A.** Makro-komplexy a možnosti jejich detekce. *Klinická biochemie a metabolismus* 2019; 24: 172.
20. **Venance SL.** Approach to the patient with hyperCKemia. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016; 22: 1803–14.
21. **Venugopal V, Pavlakis S.** Duchenne muscular dystrophy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023.
22. **Darras BT, Urion DK, Ghosh PS.** Dystrophinopathies. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. (eds.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993.
23. **Papadopoulou C, Chew C, Wilkinson MGLI, et al.** Juvenile idiopathic inflammatory myositis: an update on pathophysiology and clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19: 343–62.
24. **Rider LG, Nistala K.** The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med* 2016; 280: 24–38.
25. **Tansley SL, McHugh NJ, Wedderburn LR.** Adult and juvenile dermatomyositis: are the distinct clinical features explained by our current understanding of serological subgroups and pathogenic mechanisms? *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 211.
26. **Wang C-H, Liang W-C.** Pediatric immune-mediated necrotizing myopathy. *Front Neurol* 2023; 14.
27. **Marques JS.** The clinical management of Pompe disease: a pediatric perspective. *Children (Basel)* 2022; 9: 1404.
28. **Merritt JL, Norris M, Kanungo S.** Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med* 2018; 6: 473.
29. **Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al.** Spinal muscular atrophy: the past, present, and future of diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 11939.
30. **Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 103–15.
31. **Jordan A, Nagaraj A, Hoyle JC, et al.** Elevated creatinine kinase in peripheral neuropathy is associated with muscle cramping. *Front Neurol* 2021; 12: 613599.
32. **Hopkins PM, Girard T, Dalay S, et al.** Malignant hyperthermia 2020. *Anaesthesia* 2021; 76: 655–64.
33. **Kurapati R, Soos MP.** CPK-MB. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
34. **Zafar Gondal A, Foris LA, Zubair M, et al.** Serum myoglobin. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
35. **Sethuraman C.** Muscle biopsies in children – a broad overview and recent updates: where does the future lie? *Diagnostic Histopathol* 2023; 29: 511–20.
36. **Wong W-K, Bryen SJ, Bournazos A, et al.** A genetic basis is identified in 74% cases of paediatric hyperCKaemia without weakness presenting to a tertiary paediatric neuromuscular centre. *Neuromuscul Disord* 2022; 32: 707–17.