

Czy zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy zawsze świadczy o chorobie mięśni?

Elevated plasma creatine kinase activity – does it always indicate muscle disease?

Biruta Kierdaszuk, Anna Kamińska

Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 3: 257-262

DOI: 10.5114/ninp.2012.29134

Streszczenie

W dobie zaawansowanych metod diagnostyki chorób mięśni aktywność kinazy kreatynowej (*creatine kinase* – CK) jest nadal jednym z podstawowych parametrów oznaczanych w surowicy. Znajduje zastosowanie głównie w neuromiologii, gdzie pomaga wstępnie zróżnicować, czy mamy do czynienia z procesem miogennym czy też neurogennym. Kolejno wykonywane oznaczenia CK pozwalają monitorować przebieg choroby i skuteczność leczenia. Przypadkowo stwierdzone zwiększone wartości CK wymagają przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki, w tym często badań elektrofizjologicznych, histopatologicznych oraz genetycznych. Na ich podstawie u części pacjentów niemających objawów klinicznych zostaje ustalone rozpoznanie. Ciągłe jednak pozostaje grupa chorych z idiopatyczną hiper-CK-emią, u których nie udaje się znaleźć dowodów na istnienie choroby nerwowo-mięśniowej. Wymagają oni jednak monitorowania, ponieważ zwiększone wartości CK mogą stanowić pierwszy objaw rozwijającej się dopiero choroby.

Słowa kluczowe: kinaza kreatynowa, bezobjawowa hiper-CK-emia, choroby mięśni, statyny.

Wstęp

Jednym z najczęściej oznaczanych wskaźników uszkodzenia komórki mięśniowej jest aktywność kinazy kreatynowej (*creatine kinase* – CK) w surowicy. Spośród

Abstract

Despite advanced diagnostic procedures in muscle disorders, creatine kinase (CK) activity is still one of the parameters most often investigated in serum. It is used mainly in neuromyology, and helps to differentiate between myogenic and neurogenic processes. Furthermore, it is applied to monitor the course of the disease and treatment results. Occasionally, marked elevated CK activity requires detailed diagnostic work-up, including electrophysiological, histopathological and genetic studies. In some cases, it enables the final diagnosis to be established. However, there is still a group of patients with so-called idiopathic hyper-CKemia and with no evidence of neuromuscular disorder. As little is known about potentially asymptomatic hyper-CK-emia, these patients should be carefully monitored.

Key words: creatine kinase, idiopathic hyper-CK-emia, muscle disorders, statins.

chorób mięśni najwyższe wartości CK obserwuje się w dystrofii Duchenne’a, zapaleniu skórno-mięśniowym, zapaleniu wielomięśniowym oraz podczas napadu mioglobinurii. Chociaż zjawisko to jest charakterystyczne przede wszystkim dla procesów miogennych, niewielki

Adres do korespondencji: dr Biruta Kierdaszuk, Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 A, 02-097 Warszawa, e-mail: bkierdaszuk@gmail.com

Pracę otrzymano: 27.01.2011; przyjęto do druku: 14.07.2011

wzrost aktywności CK można stwierdzić również w niektórych przewlekłych procesach neurogennych (np. chorobie Werdinga-Hoffmana czy zespole Kugelberga-Welander) [1]. Nadal jednak największe zainteresowanie, a zarazem trudności diagnostyczne wzbudza klinicznie bezobjawowe zwiększenie aktywności CK. Określenie „idiopatyczna hiper-CK-emia” (*idiopathic hyper-CK-emia*) zostało użyte po raz pierwszy w 1980 r. przez Rowlanda i wsp. dla oznaczenia stale zwiększonej aktywności CK przy braku jakichkolwiek objawów oraz odchyłeń w dostępnych badaniach neurofizjologicznych i histopatologicznych [2].

Hiper-CK-emia

Kinaza kreatynowa, nazywana także kinazą fosfokreatynową, katalizuje reakcję przenoszenia grupy fosforanowej z fosfokreatyny na ADP, regenerując ATP lub z ATP na kreatynę, zwiększając ilość fosfokreatyny. W tkankach o dużym zapotrzebowaniu energetycznym, takich jak tkanka nerwowa i mięśniowa, regeneracja ATP stanowi główne źródło energii komórkowej. Istnieją dwa podtypy CK – mózgowy (*brain – B*), którego gen zlokalizowany jest na chromosomie 14q32, i mięśniowy (*muscle – M*), którego gen zlokalizowany jest na chromosomie 19q13.

Wyróżnia się 3 izoenzymy kinazy kreatynowej w formie dimerów: typowy dla mięśni szkieletowych (MM), dla kardiomiocytów (MB) i izoenzym mózgowy (BB).

Zakresy wartości prawidłowych, w zależności od norm przyjętych w poszczególnych laboratoriach, wynoszą w przybliżeniu dla kobiet 40–285 U/l, a dla mężczyzn 55–370 U/l. Uważa się, że na aktywność CK duży wpływ mają wiek, płeć, rasa i aktywność fizyczna pacjenta.

W badaniach Brewster i wsp. fizjologicznie wyższe wartości CK stwierdzono u 49% osób rasy czarnej, a także u 13% Europejczyków rasy białej i 23% osób pochodzących z Azji Południowej [3]. Na podstawie badań aktywności CK wśród piłkarzy brazylijskich określono górną granicę normy, która była wyższa niż rutynowo przyjmowana w większości laboratoriów [4]. Ponadto u 6 zawodników stwierdzono wartości CK powyżej 90. centyla. Po zaleconym odpoczynku ponowne oznaczenie CK po tygodniu wykazało zmniejszenie aktywności u 5 z nich. Na podstawie tych badań wysunięto wnioski, że monitorowanie aktywności CK może być pomocne w stopniowaniu intensywności treningu fizycznego oraz we wczesnym wykrywaniu mikrourazów u sportowców. Z danych z piśmiennictwa wynika, że do wzrostu CK po

wysiłku fizycznym, podobnie jak do rozwoju takich objawów, jak ból mięśni, sztywność czy mioglobinuria, dochodzi najczęściej w ciągu 24–48 godz. po wysiłku [5]. Wartości CK mogą wtedy nawet dziesięciokrotnie przekraczać górną granicę normy. Ponadto u osób regularnie wykonujących znaczny wysiłek fizyczny wartości CK wyjściowo również są wyższe.

Głównym zastosowaniem pomiaru aktywności CK w neuromiologii jest wstępne zróżnicowanie, czy mamy do czynienia z procesem miogennym czy też neurogenym. Ponadto za pomocą seryjnych oznaczeń CK można monitorować przebieg choroby oraz skuteczność leczenia. Dla przykładu, po napadzie mioglobinurii wartości CK maleją o ok. 50% co 2 dni. Brak tej dynamiki sugeruje, że nie wystąpił pojedynczy epizod uszkodzenia mięśni, a raczej należy się spodziewać, że proces chorobowy toczy się cały czas i w związku z tym powinien być diagnozowany. Do najczęstszych przyczyn zwiększonej aktywności CK zalicza się choroby nerwowo-mięśniowe, a w szczególności dystrofię, miopatie zapalne i metaboliczne. Do miopatii uwarunkowanych genetycznie, a mogących się charakteryzować jedynie zwiększoną aktywnością CK należą m.in. kaweolinopatie, kalpainopatie, desminopatie, dysferlinopatie oraz dystrofia miotoniczna typu 2 [6]. W procesach neurogennych wtórnie dochodzi do uszkodzenia komórki mięśniowej, co może się przejawiać zwiększoną aktywnością CK. Dzieje się tak np. w stwardnieniu bocznym zanikowym, rdzeniowym zaniku mięśni, zespole post-polio lub niektórych neuropatiach, jednak w tych przypadkach typowy obraz kliniczny najczęściej nie wzbudza wątpliwości diagnostycznych [6].

Wśród przyczyn hiper-CK-emii wymienia się również: stan po napadach padaczkowych, niedokrwienie kończyn dolnych, wysiłek fizyczny, uraz mięśni (w tym wstrzyknięcia domięśniowe), ciężę, zakażenia, zabiegi chirurgiczne, radioterapię, gorączkę, choroby hematologiczne, alkoholizm, choroby nowotworowe, chorobę trzewną, subkliniczną niedoczynność tarczycy, choroby układowe tkanki łącznej, choroby wirusowe, zaburzenia elektrolitowe, akantocytozę, zatrucia (m.in. tlenkiem węgla, strychniną, α -amanityną, czyli muchomorem sromotnikowym), leki (w tym statyny, β -adrenolityki, antagoniści receptora angiotensynowego, leki immunosupresyjne, leki antyretrowirusowe lub antypsychotyczne) (tab. 1.) [7,8]. Przypadkowo stwierdzona w badaniach zwiększona aktywność CK może się okazać jedynym objawem u nosicieli dystrofii Duchenne’a lub Beckera.

Znaczącą grupą leków zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej chorób układu krążenia są statyny. Znajdują one także zastosowanie w neurologii w profi-

laktyce wtórnej po wystąpieniu udaru mózgu. Spośród wielu potencjalnych działań niepożądanych należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia powikłań ze strony układu mięśniowego. Jeszcze do niedawna uważano, że wyjściowa aktywność CK to istotny czynnik warunkujący przepisanie choremu leku hipolipemizującego. Co więcej, stwierdzone w trakcie terapii nawet bezobjawowe zwiększenie wartości CK skłaniało do zaprzestania stosowania statyn. W ostatnim czasie ukazało się kilka analiz na temat wpływu leczenia statynami na wartości CK i częstość występowania rabdomiolizy lub innych chorób mięśni. Glueck i wsp. sprawdzili w okresie kilku miesięcy zmienność wartości CK w zależności od podawania statyn i po ich zaprzestaniu [9]. Analizą objęli grupę 68 pacjentów z bezobjawową hiper-CK-emią ($CK \geq 250$ i ≤ 2500 U/l), podzieloną na trzy podgrupy w zależności od przyjmowania statyn przed badaniem i po nim, nieprzyjmowania statyn przed badaniem, ale przyjmowania po badaniu oraz nieprzyjmowania statyn ani przed badaniem, ani po nim. We wszystkich trzech podgrupach średnie wartości CK po upływie kilku miesięcy uległy zmniejszeniu.

Wykrycie idiopatycznej hiper-CK-emii wpływa w istotny sposób na rekrutację uczestników do badania nad działaniem leków hipolipemizujących. W wielu analizach działania statyn osoby ze zwiększonymi wartościami CK były z założenia wykluczane z prób klinicznych jeszcze przed randomizacją [3].

Według wytycznych *The Adult Treatment Panel III* (ATP III) zwiększone wartości CK są najczulszym wskaźnikiem uszkodzenia mięśni wywołanego przez statyny. Określanie wyjściowych wartości CK nie jest jednak zalecane, chyba że mamy do czynienia z pacjentem rasy czarnej lub z terapią łączoną statyną i fibratem. W przypadku stwierdzenia zwiększonych wartości CK, nawet przy braku objawów ze strony mięśni, zaleca się przerwanie stosowania statyn dopiero wtedy, gdy wartości CK przekroczą dziesięciokrotnie górną granicę normy [3]. W zakresie 3–10 razy powyżej górnej granicy normy proponuje się jedynie monitorowanie stanu pacjenta.

Spośród uczestników badania PRIMO (*Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions*) otrzymujących duże dawki statyn objawy ze strony mięśni zaobserwowano u 10,5% badanych [10]. Wielokrotnie jednak dolegliwości polegające na bólach lub osłabieniu mięśni nie były związane z dawką leku hipolipemizującego. Ponadto zdaniem wielu ekspertów, jeżeli objawy ze strony mięśni są dobrze tolerowane, przerwanie przyjmowania leku nie jest konieczne, można ewentualnie zmodyfikować jego dawkę.

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny hiper-CK-emii (wg Capasso i wsp., 2008 [7])

Table 1. The most common causes of hyper-CK-emia (adapted from Capasso et al., 2008 [7])

choroby nerwowo-mięśniowe
wysiłek fizyczny
uraz mięśni (w tym wstrzyknięcia domięśniowe)
zabiegi chirurgiczne
niedokrwienie kończyn dolnych
napady padaczkowe
cięża
zakażenia, gorączka
zatrucia (m.in. tlenkiem węgla, strychniną, α -amanityną, czyli muchomorem sromotnikowym)
radioterapia
hipertermia złośliwa
choroby hematologiczne
alkoholizm
choroby nowotworowe
choroba trzewna
subkliniczna niedoczynność tarczycy
choroby układowe tkanki łącznej
choroby wirusowe
zaburzenia elektrolitowe
akantocytoza
leki (statyny, β -adrenolityki, antagoniści receptora angiotensynowego, leki immunosupresyjne, leki antyretrowirusowe lub antypsychotyczne)

Inną grupą leków mogących wywołać wzrost aktywności CK są atypowe neuroleptyki. W przypadku ich przedawkowania może dojść do wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i rabdomiolizy, a wartości CK mogą wówczas sięgać kilkudziesięciu tysięcy U/l [11]. W niedawno opublikowanej analizie Melkersson [12] porównano klasyczne i atypowe leki neuroleptyczne. Okazało się, że istotnie statystycznie częściej zwiększone wartości CK powodowały leki atypowe (w tym przypadku kłozapina i olanzapina). U żadnego z badanych nie stwierdzono przy tym niepokojących objawów ze strony mięśni. Przypuszcza się, że atypowe neuroleptyki mogą z jednej strony zwiększać syntezę CK, z drugiej zaś uszkadzać błony komórkowe i tym samym nasilać wpływ enzymu do surowicy.

Idiopatyczna hiper-CK-emia

W dobie coraz bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych i rosnącej dostępności badań aktywność CK weszła do kanonu podstawowych parametrów oznaczanych w surowicy. Według Prelle i wsp. zwiększone wartości CK to wartości powyżej normy utrzymujące się co najmniej w trzech kolejnych comiesięcznych oznaczeniach, wykonywanych w spoczynku i poprzedzonych brakiem wysiłku fizycznego w ostatnim tygodniu (tab. 2.) [8].

W 1988 r. Brewster i de Visser opisali kryteria świadczące o idiopatycznej hiper-CK-emii [13]. Zaliczyli do nich brak cech niedoczynności tarczycy, negatywny wywiad rodzinny dotyczący chorób nerwowo-mięśniowych, niestosowanie leków mogących zwiększać aktywność CK i niewykonywanie wstrzyknięć domięśniowych. Dokładne zebranie wywiadu dotyczącego aktualnych lub przebytych chorób oraz przyjmowanych leków również jest pomocne w ukierunkowaniu dalszych badań. W pierwszej kolejności należy zawsze wykluczyć u chorego możliwość urazu mięśni lub wstrzyknięć domięśniowych. Po wyeliminowaniu najczęstszych przyczyn hiper-CK-emii i przy braku znaczących informacji z wywiadu rodzinnego przed lekarzem staje prawdziwe wyzwanie diagnostyczne. Wśród zalecanych badań wymienia się ocenę kliniczną układu mięśniowego oraz laboratoryjne oznaczenie stężenia mleczanów, krzywej kwasu mlekowego, hormonów tarczycy i wskaźników martwicy mięśnia sercowego, jak również wykonanie elektrokardiogramu. Następnie wskazane jest wykonanie badania elektromiograficznego oraz elektroneurograficznego. Wielu autorów zaleca wykonanie biopsji otwartej mięśnia szkieletowego i ocenę świeżo mrożonych skrawków [6]. Do rutynowo przeprowadzanych barwień zaliczane są barwienia hematoksylina i eoźną, trichrom

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne idiopatycznej hiper-CK-emii (wg Prelle i wsp., 2002 [8])

Table 2. Diagnostic criteria for idiopathic hyper-CK-emia (adapted from Prelle et al., 2002 [8])

przypadkowo stwierdzone zwiększone wartości CK utrzymujące się w co najmniej trzech comiesięcznych oznaczeniach wykonywanych w spoczynku, przy braku wysiłku fizycznego w minionym tygodniu
brak objawów ze strony układu mięśniowego
negatywny wywiad rodzinny dotyczący chorób nerwowo-mięśniowych
brak objawów ze strony układu krążenia
brak dowodów na inne przyczyny hiper-CK-emii (patrz tab. 1.)

Gomoriego, oksydaza cytochromu c, dehydrogenaza bursztynianowa (*succinate dehydrogenase* – SDH), dehydrogenaza zredukowanego dinukleotydu pirydynowego (*nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase* – NADH), dehydrogenaza mleczanowa (*lactate dehydrogenase* – LDH), wykorzystuje się także metodę na aktywność ATP-azy – ATP-azy miozynowej w pH 9,4 oraz po preinkubacji ATP-azy kwaśnej (pH 4,35 i pH 4,3). Czasem diagnostyka bezobjawowej hiper-CK-emii wymaga także dodatkowych barwień, pozwalających ocenić aktywność kwaśnej maltazy, barwienia kwaśnym odczynnikiem Schiffa (*periodic acid Schiff* – PAS) czy też barwienia czerwienią oleistą O (*oil red O*), oznaczania aktywności deaminazy mioadenylanowej, miofosforylasy oraz fosfofruktokinazy. Przeprowadza się ponadto barwienia immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciwko dystrofinie, sarkoglikanom, dysferlinie, merozynie, desminie i kaweolinie. W uzasadnionych przypadkach konieczna może być też ocena wycinka mięśniowego w mikroskopie elektronowym.

Z analizy dostępnych badań wynika, że na podstawie biopsji mięśnia rozpoznanie ostateczne lub prawdopodobne można ustalić u 8–63% pacjentów [6]. Odsetek prawidłowych wyników biopsji mięśnia waha się od 8% do 55% przypadków. Ponadto 16–83% pacjentów wykazuje w ocenie histopatologicznej biopsji mięśnia niespecyficzne zmiany miopatyczne. W grupie chorych badanych przez zespół Prelle i wsp. w niemal 20% przypadków biopsja mięśnia pozwoliła precyzyjnie określić daną jednostkę chorobową, natomiast u około połowy chorych wskazała na istotną, chociaż nieswoistą patologię układu mięśniowego [8]. Ustalono m.in. rozpoznanie dystrofinopatii, miopatii z gromadzeniem desminy, miopatii mitochondrialnej, miopatii typu *central core*, niedoboru deaminazy adenylanowej oraz dysferlinopatii. Po ocenie histopatologicznej u części pacjentów przeprowadzono diagnostykę molekularną, co szczególnie w przypadku dystrofinopatii rozpoznanej wcześniej, jeszcze w stadium bezobjawowym, miało istotne implikacje kliniczne. W analizie Dabby i wsp. biopsja wykazała zmiany patologiczne w 55% przypadków, natomiast u 8% chorych ustalono rozpoznanie dystrofii mięśniowej [14]. Także z pracy Fernandez i wsp. wynika znacząca rola biopsji mięśnia w diagnostyce bezobjawowego wzrostu aktywności CK [15]. Przyczyniła się ona do ustalenia rozpoznania u 55% pacjentów. Do głównych przyczyn tzw. bezobjawowej hiper-CK-emii zaliczone zostały dystrofie mięśniowe, miopatie metaboliczne i miopatie zapalne [15]. W badaniach Joya i wsp. w większości przypadków bezobjawowa początkowo hiper-CK-emia oka-

zała się łagodną miopatią lub pierwszym objawem rozwijającej się dopiero choroby mięśni [16]. Wyniki, które uzyskali Simmons i wsp., pokazują, że w przypadku wzrostu aktywności CK na podstawie biopsji mięśnia rzadko można precyzyjnie ustalić rozpoznanie jednostki chorobowej [17].

Musumeci i wsp. opisali również łagodną postać choroby Danona związaną z bezobjawową hiper-CK-emią [18]. Jest to jedna z form miopatii z obecnością wodniczek, wywołana mutacjami w genie dla białka błonowego związanego z lizosomami (*lysosomal-associated membrane protein 2 gene – LAMP2*). Oprócz niewielkiego osłabienia mięśni dochodzi również do zaburzeń rytmu serca, szczególnie do wystąpienia zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a, które mogą prowadzić do nagłego zgonu. W literaturze przedstawiono także opisy rozpoznania na podstawie okresowo zwiększonych wartości CK choroby McArdle'a, czyli glikogenozy związanej z niedoborem fosforylasy mięśniowej i mutacją genu miofosforylasy na chromosomie 11q13 [19]. Izolowana hiper-CK-emia może być jedynym objawem dziedzicznych autosomalnie dominujących mutacji w genie kaweoliny-3 (*CAV3*), odpowiadających za dystrofię obręczowo-kończynową typu 1C oraz chorobę „falujących mięśni” (*rippling muscle disease – RMD*) [20]. Na podstawie dalszego monitorowania pacjentów z bezobjawową hiper-CK-emią okazuje się, że w przeważającej większości przypadków przebiega ona łagodnie [21].

Hipertermia złośliwa to występująca lub dziedziczona auotosomalnie dominująco jednostka chorobowa, w przebiegu której dochodzi do zwiększonego wypływu jonów wapnia przez kanały jonowe w siateczce endoplazmatycznej i w konsekwencji do nasilonego katabolizmu i rhabdomyolizy. Gen receptora rianodynowego, warunkujący to zaburzenie, występuje na chromosomie 19q12-13.2. W tym samym miejscu znajduje się *locus* genu dla miopatii wrodzonej typu *central core*, związanej m.in. ze zwiększonym ryzykiem hipertermii złośliwej [22]. Wśród czynników wywołujących hipertermię złośliwą wymienia się głównie niektóre leki znieczulenia ogólnego, takie jak sukcyńlocholina i halotan. Oprócz zwiększonego katabolizmu i gorączki dochodzi do narastającej sztywności mięśni, kwasicy, mioglobinurii, tachykardii, hiperkaliemii, zaburzeń rytmu serca i wzrostu aktywności CK. Wielokrotnie wysuwane były hipotezy, jakoby stwierdzana wyjściowo zwiększona aktywność CK miała predysponować do rozwinięcia pełnego zespołu hipertermii. Wyniki analiz nie są jednak do końca jednoznaczne. Z pewnością każdy pacjent ze stwierdzaną bezobjawową hiper-CK-emią powinien być poddany wnikliwej ocenie

neurologicznej, a w wybranych przypadkach mieć również wykonaną diagnostyczną biopsję mięśnia szkieletowego. Zaleca się także ostrożność przy przeprowadzaniu znieczulenia u pacjenta, u którego stwierdza się zwiększoną aktywność CK [23].

W pracy Brewster i wsp. wykazano, że wzrost aktywności CK ma wpływ na ciśnienie krwi i stanowi ważny czynnik rozwoju nadciśnienia tętniczego, szczególnie w przypadku współistnienia innych chorób [24]. Spośród 46 uczestników badania nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 48% chorych, co w porównaniu z 19% w grupie kontrolnej stanowiło wartość istotną statystycznie. Wzrost aktywności CK mierzony w surowicy wiązano ze zwiększoną aktywnością CK w tkankach. Miało to, poprzez podniesienie zdolności buforujących ATP, zwiększać rezerwę skurczową sercowo-naczyniową, nasilać wychwyt soli przez nerki, wywoływać przerost mięśniówki naczyń i prowadzić ostatecznie do zwiększonego oporu naczyniowego i rozwoju nadciśnienia tętniczego [24].

Podsumowanie

Szczegółowa diagnostyka stwierdzonej przypadkowo zwiększonej aktywności CK w surowicy prowadzi wielokrotnie do zaskakujących wniosków. U części pacjentów udaje się ustalić przyczynę choroby. Nadal jednak pozostaje grupa osób z prawdziwie bezobjawową hiper-CK-emią. Algorytm diagnostyczny przedstawiony przez Morandi i wsp. zakłada – po wykluczeniu wszystkich potencjalnych przyczyn zwiększonej aktywności CK – wykonanie badań elektrofizjologicznych i histopatologicznych [5], jednak na ich podstawie u części chorych nie stwierdza się istotnej patologii mięśni ani układowej przyczyny tego zaburzenia. Prawdopodobieństwo rozpoznania danej jednostki chorobowej jest większe, jeżeli aktywność CK przekracza dziesięciokrotnie wartości prawidłowe lub co najmniej pięciokrotne zwiększenie aktywności występuje u osoby poniżej 24. roku życia [8,15]. Również nieprawidłowy wynik badania elektromiograficznego zwiększa odsetek zmian rozpoznawanych w ocenie histopatologicznej biopsji mięśnia [8]. Obecne zalecenia opierają się na wynikach badań IV klasy oraz na opiniach ekspertów. Zgodnie z nimi, po wykluczeniu przedstawionych powyżej potencjalnych przyczyn zwiększonej aktywności CK należy wykonać EMG oraz ocenić przewodzenie w nerwach obwodowych. Biopsja mięśnia szkieletowego jest zalecana u pacjentów z nieprawidłowym wynikiem EMG, gdy aktywność CK jest co najmniej trzykrotnie większa od górnej granicy nor-

my, gdy pacjent ma mniej niż 25 lat, gdy występuje nietolerancja wysiłku fizycznego lub powysiłkowy ból mięśni oraz u kobiet niezależnie od poziomu aktywności (ze względu na ryzyko nosicielstwa dystrofii Duchenne'a lub Beckera). Autorzy wytycznych zalecają, aby w każdym przypadku w miarę możliwości przed pobraniem wycinka mięśnia szkieletowego wykonać badania genetyczne [6]. Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem idiopatycznej hiper-CK-emii powinni pozostawać pod stałą kontrolą kardiologiczną i neurologiczną.

Oświadczenie

Autorki zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Rowland L.P. Charakterystyka zaburzeń czynności jednostki ruchowej. W: Rowland L.P. [red.]. Neurologia Merritta. Wyd. drugie polskie pod red. Kwieciński H. i Kamińska A.M. *Urban & Partner*, Wrocław 2008, ss. 913-917.
- Rowland L.P., Willner J., Cerri C. i wsp. Approaches to the membrane theory of Duchenne muscular dystrophy. W: Angelini C., Danielli G.A., Fontanari D. [red.]. Muscular dystrophy research: advances and new trends. *Excerpta Medica*, Amsterdam 1980; ss. 3-13.
- Brewster L.M., Mairuhu G., Sturk A. i wsp. Distribution of creatine kinase in the general population: implications for statin therapy. *Am Heart J* 2007; 154: 655-661.
- Lazarim F.L., Antunes-Neto J.M.F., da Silva F.O.C. i wsp. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. *J Sci Med Sport* 2009; 12: 85-90.
- Morandi L., Angelini C., Prella A. i wsp. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for diagnostic algorithm. *Neurol Sci* 2006; 27: 303-311.
- Kyriakides T., Angelini C., Schaefer J. i wsp. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010; 17: 767-773.
- Capasso M., De Angelis M.V., Di Muzio A. i wsp. Caveats in determining reference intervals for serum creatine kinase. *Am Heart J* 2008; 155: e5.
- Prella A., Tancredi L., Sciacco M. i wsp. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 2002; 249: 305-311.
- Blueck C.J., Rawal B., Khan N.A. i wsp. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statins for the treatment of hypercholesterolemia? *Metabolism* 2009; 58: 233-238.
- Bruckert E., Hayem G., Dejager S. i wsp. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403-414.
- Dickman J.R.M., Dickman L.M. An uncommonly recognized cause of rhabdomyolysis after quetiapine intoxication. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 1060.e1-1060.e2.
- Melkersson K. Serum creatine kinase levels in chronic psychosis patients – a comparison between atypical and conventional antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1277-1282.
- Brewster L.M., de Visser M. Persistent hyperCKemia: fourteen patients studied in retrospect. *Acta Neurol Scand* 1988; 70: 60-63.
- Dabby R., Sadeh M., Herman O. i wsp. Asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia: histopathologic correlates. *IMAJ* 2006; 8: 110-113.
- Fernandez C., de Paula A.M., Figarella-Branger D. i wsp. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006; 66: 1585-1587.
- Joy J.L., Oh S.J. Asymptomatic hyper-CK-emia: an electrophysiologic and histopathologic study. *Muscle Nerve* 1989; 12: 206-209.
- Simmons Z., Lee Peterlin B., Boyer P.J. i wsp. Muscle biopsy in the evaluation of patients with modestly elevated creatine kinase levels. *Muscle Nerve* 2003; 27: 242-244.
- Musumeci O., Rodolico C., Nishino I. i wsp. Asymptomatic hyperCKemia in a case of Danon disease due to a missense mutation in Lamp-2 gene. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 409-411.
- Vavouranakis I., Ganotakis E.S., Manta P. i wsp. Elevated creatine kinase levels in a patient with coronary artery disease and asymptomatic McArdle's disease. *Int J Cardiol* 2007; 115: 114-115.
- Sundblom J., Stalberg E., Österdhal M. i wsp. Bedside diagnosis of rippling muscle disease in CAV3 p.A46T mutation carriers. *Muscle Nerve* 2010; 41: 751-757.
- Reijneveld J.C., Notermans N.C., Linssen W.H.J.P. i wsp. Benign prognosis in idiopathic hyper-CK-emia. *Muscle Nerve* 2000; 23: 575-579.
- Rowland L.P. Mioglobulinuria. W: Rowland L.P. [red.]. Neurologia Merritta. Wyd. drugie polskie pod red. Kwieciński H. i Kamińska A.M. *Urban & Partner*, Wrocław 2008, ss. 943-946.
- Węgliński M.R., Wedel D.J., Engel A.G. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg* 1997; 84: 1038-1041.
- Brewster L.M., van Bree S., Reijneveld J.C. i wsp. Hypertension risk in idiopathic hyperCKemia. *J Neurol* 2008; 255: 11-15.