

# Kreatínkináza a neuromuskulárne ochorenia

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia

Neurologická klinika SZU

FNsP Bratislava - Ružinov

# Kreatínkináza

- kľúčová úloha- transport a uskladňovanie energie v svalových vláknach. CK katalyzuje reakciu:



- CK sa vyskytuje sa ako dimér zložený z dvoch monomérov: svalový (M) a mozgový (B) s molekulovou váhou 43.000
- najvyššia koncentrácia
  - vo svaloch - izoenzým MM (97-99%)
  - v myokarde - izoenzým MM (80%) a izoenzým MB (20%)
  - v mozgu sa nachádza výlučne izoenzým BB (100%)
- v sére zdravých jedincov je CK temer výlučne myogénneho pôvodu (izoenzým MM)

# Tranzitórne zvýšenie CK v sére

- i.m. injekcie, ihlové EMG -  $\uparrow < 5x$ ; úprava za 3-4 dni
- úraz svalu, chirurgické zákroky
- konvulzie, akútne psychotické stavy (najmä delíria)
- **intenzívna a prolongovaná fyzická záťaž**
  - $\uparrow$  CK závisí na trvaní, intenzite a druhu záťaže a na stupni trénovanosti. U veľmi dobre a dlhodobo trénovaných jedincov bývajú hladiny CK nízke v dôsledku adaptívnej reakcie - nižší únik CK zo sval. vlákien, lepšia clearance CK zo séra.
  - najvyššie pozáťažové  $\uparrow$  CK sa zisťujú u triatlonových športovcoch a maratóncoch
  - najnižšie  $\uparrow$  bývajú u plavcov

# Tranzitórne zvýšenie CK v sére

- 5 chlapci/muži (3 futbalisti, 2 hokejisti) vo veku 13-22 r. počas intenzívnej tréningovej prípravy mali pri preventívnych prehliadkach zistené 14 až 55 násobné zvýšenie CK. Išlo o CK MM izoenzým .
- CK začína stúpať niekoľko hod. po ukončení svalovej námahy
- hladina CK dosahuje vrchol za 1-4 dni, ↓ na normu za 3-8 dní
- pri podozrení na myogénne ochorenie - dop. 10 dní kľudový režim, u zdravého jedinca CK klesne na normálnu hodnotu
- triatlonisti, maratónci - majú zvýšený aj izoenzým MB - jeho zdrojom sú regenerujúce nediferencované svalové vlákna, nejedná sa o kardiálnu léziu, ischemiu
- príčina zvýšenia CK v sére po záťaži nie je známa (hypotézy – tkanivová hypoxia, deplécia sval. glykogénu, peroxidácia tukov, akumulácia voľných radikálov; mechanické poškodenie kontraktálnych elementov – vzpieraci)

# Idiopatická hyperCKémia

- perzistentné ↑ CK v sére myogénneho pôvodu u asymptomatických jedincov (obvykle náhodne zistené)
- bývajú vyšetrovaní kardiológmi alebo neurológmi
- CK je ↑ 3 až 10-násobne
- výskyt v akomkoľvek veku; M > Ž
- pri dlhoročnom sledovaní sa asi u 1/3 objavia klinické alebo laboratórne príznaky nervosvalového ochorenia (IBM, chronická polymyozitída, distálna myopatia; deficit myoadenylát deaminázy; McArdleho choroba; central core disease, prenášačstvo Duchenneovej MD)

# Idiopatická hyperCKémia

## diagnostické kritéria

### ■ Zahrňujúce kritéria

- perzistujúce zvýšenie CK v sére myogénneho pôvodu
- normálne nálezy pri neurologickom a myologickom vyš.
- normálne nálezy pri vyš. ihlovou EMG
- normálny histopatologický nález (fakultatívne kritérium)

### ■ Vylučujúce kritéria

- rodinná anamnéza neuromuskulárneho ochorenia
- klinické a/alebo laboratórne príznaky ochorenia štítnej žľazy
- užívanie liekov, ktoré môžu indukovať  $\uparrow$  CK v sére
- opak. aplikácia i.m. injekcií, denná prolongovaná svalová záťaž

# Idiopatická hyperCKémia

- svalová biopsia môže mať dg. význam, ak sa realizuje na pracovisku, ktoré disponuje
  - širokou batériou imunohistochemických vyš. pre dystrofin, dysferlin, dystroglykany, caveolin
  - western blot analýza pre calpain
  - biochemickými analýzami pre zistenie defektu v glykogénovom a glykolytickom systéme
- Familiárna forma idiopatickej hyperCKémie
  - autozomálne dominantný typ dedičnosti; hlavne muži

# Idiopatická hyperCKémia

- v Centre pre NMO – 3 pac. (2 M, 1 Ž); sledovanie 4, 9, 11 rokov
- asymptomatickí pac. s perzistujúcou hyperCKémia – detailne vyšetrení :  
klinická a genetická anamnéza, neurologické, myologické,  
elektrofyzilogické, p.p. genetické, histopatologické, metabolické vyš.
- pacienti musia byť dispenzarizovaní
- s rozvojom poznatkov a zlepšovaním diagnostiky NMO sa v budúcnosti u  
viacerých jedincov s hyperCKémiou zistia definovateľné NMO alebo stav  
genetického prenášačstva
- Brewster et al. (J Neurol 2008) - pac. s idiopatickou hyperCKémia majú  
signifikantne vyšší výskyt arteriálnej hypertenzie.  
Predpokladaná príčina: vysoká tkanivová aktivita CK - väčšia nárazníková  
ATP aktivita - ↑ TK



# CK a myopatie

- trvalé ↑ CK v sére je najčastejšie prejavom myopatie
- pôvod ↑ CK v sére – a) zvýšená priepustnosť membrány sval. vlákien  
b) poškodenie (nekróza) svalových vlákien
- veľkosť ↑ CK v sére – závisí od:
  1. **Závažnosť ochorenia:** najvyššie hodnoty CK sú pri rhabdomyolýze a Duchennovej MD
  2. **Priebeh ochorenia:** rýchlo progredujúce ochorenia (DMD, polymyozitída) majú oveľa vyššie hodnoty CK ako chronické pomaly progredujúce och. (FSH dystrofia, IBM)
  3. **Výška CK závisí od množstva postihnutého svalstva,** pokročilé štádia myopatií majú klesajúcu hladinu CK (DMD- včasné št. 100-200x ↑ CK neskoré št. výrazný pokles)

# Najvyššie ↑ CK (> 50x) sme zistili u pacientov:

- dystrofinopatie (Duchennova a Beckerova MD)
- akútna a subakútna polymyozitída  
rhabdomyolýza (1x idiopatická, 2x sekundárna)
- neuroleptický malígny syndróm; malígna hypertermia
- Myoshiho distálna myopatia

CK-MM je predominantný izoenzým u myopatií.

Pri DMD, DM, PM, rhabdomyolýze - aj relatívne vysoké zastúpenie izoenzýmu CK-MB - imitujúce IM.

Je podmienené aktivitou regenerujúcich svalových vlákien – produkujú vyššie hodnoty izoenzýmu CK-MB ako zrelé myocyty.

Nejedná sa CK-MB kardiogénneho pôvodu.

# Myopatie s normálnou CK v sére

- nekróza svalových vl. a zvýšená priepustnosť sarkolemy – sú hlavnými zdrojmi ↑ CK v sére
- normálna sérova hodnota CK – neznamená automatické vylúčenie dg. myopatie !
- **Mitochondriálne myopatie**
  - nie sú spojené s deštrukciou svalových vlákien ani so ↑ priepustnosťou sarkolemy
  - CK v sére majú často v norme

# CK a idiopatické myozitídy

- pac. DM a PM ↑ CK v sére v rozmedzí 5-50x nad hornú hranicu normy
- 1/3 pac. s chronickou PM môže mať normálnu CK v sére
- Pac. s IBM majú ↑ CK mierne, nikdy nepresahuje 12-násobok hornej hranice normy (dg. kritérium); CK môže byť i v norme
- pri kortikoterapii je ↓ CK predzvest'ou klinického zlepšovania
- vzostup CK pri znižovaní dávok prednizonu a/alebo azatioprinu je predzvest'ou klinickej exacerbácie PM, DM
- ak sa u pac. s PM na dlhodobej kortikoterapii objaví zhoršovanie svalovej sily bez súčasnej zmeny (↑) CK
  - v.s. ide o steroidnú myopatiu

# CK a neurogénne ochorenia

Mierne zvýšenie CK (<5x) býva občas pri:

- amyotrofická laterálna skleróza
- spinálne svalové atrofie
- Guillain-Barré syndróm
- postpoliomyelitický syndróm

Obligátne asi 10x ↑ CK v sére je pri:

- spinobulbálna muskulárna atrofia viazaná na X-chromozóm - (Kennedyho choroba) - 4 pac.
- Spinálna muskulárna atrofia typ III - 3 pac.

Mechanizmus ↑ CK v sére pri neurogénnych ochoreniach nie je známy

# Farmakogénne indukované hyperCKémie

- **Fenacetín** - hypokaliémia - zvýšená priepustnosť sarkolemy - 73x ↑ CK v sére - 1 pac.
- ebrieta - **káliumdiuretické antihypertenzívum** - hypokaliémia - zvýšená priepustnosť sarkolemy - 45x ↑ CK v sére - 1 pac.

U oboch pac. - po korekcii hypokaliémie - pokles CK a klinicky úprava svalovej slabosti

- **CLAM (Cholesterol-Lowering-Agents Myopathy)**  
- 6 pac. (D. Richter, P. Špalek: Liekmi indukované myopatie)