



EFNS Guidelines on the Diagnostic Approach to Pauci- or Asymptomatic HyperCKemia
European Journal of Neurology 2010; 17: 767–73.

EFNS nuorodos dėl besimptomio ar nedaug simptomų sukeliančio kreatinkinazės kiekio padidėjimo kraujyje diagnostikos

T. Kyriakides
C. Angelini
J. Schaefer
S. Sacconi
G. Siciliano
J. J. Vilchez
D. Hilton-Jones

Santrauka. *Tikslas:* pateikti įrodymais pagrįstas nuorodas neurologams dėl pacientų su besimptomiu ar nedaug simptomų sukeliančiu kreatinkinazės kiekio padidėjimu ištyrimo.

Pagrindimas: nauji epidemiologiniai tyrimai rodo, kad iki 20% „sveikų asmenų“ nustatomas padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas serume (sCK). Dažnai tokiu atveju keliamas klausimas, ar nėra subklinikinės miopatijos, taip pat pacientams be reikalo neskiriamas gydymas statinais.

Paieškos metodika: ieškant egzistuojančių nuorodų, peržiūrėtos elektroninės duomenų bazės, įskaitant Medline, Cochrane bibliotekas ir Amerikos neurologijos akademijos. Buvo atrinkti ir peržiūrėti straipsniai, kuriuose aprašomi pacientai, tirti dėl besimptomio ar nedaug simptomų sukeliančio CK kiekio padidėjimo, ir straipsniai, kuriuose aprašomos miopatijos, prasidedančios besimptomiu CK kiekio padidėjimu.

Rezultatai: vienintelės rastos nuorodos buvo patvirtintos Italijos miologijos asociacijos komiteto, rasti tik IV klasės tyrimai.

Rekomendacijos: padidėjęs CK kiekis gali būti nustatomas tuomet, kai 1,5 karto ir daugiau viršija viršutinę normos ribą (kurią taip pat reikia tinkamai apibrėžti). Nedaug simptomų sukeliantis ar besimptomis CK kiekio padidėjimas, nesant aiškaus medicininio paaiškinimo, turi būti tiriamas atliekant raumens biopsiją, jei yra vienas ar daugiau iš šių kriterijų: sCK 3 kartus viršija normą, elektromiografiškai nustatomi miopatijai būdingi pokyčiai ar pacientui yra < 25 metų. Be to, moterims, kurių sCK < 3 kartus viršija normą, gali būti siūlomas DNR ištyrimas dėl galimo distrofinio mutacijos nešiojimo.

Raktažodžiai: besimptomis, CK kiekio padidėjimas, tyrimas, sukeliantis nedaug simptomų.
Neurologijos seminarai 2010; 14(45): 216–221

TIKSLAS

Pateikti įrodymais pagrįstas rekomendacijas dėl pacientų su besimptomiu ar nedaug simptomų sukeliančiu kreatinkinazės kiekio padidėjimu kraujyje ištyrimo.

Iš anglų kalbos vertė I. Sereikė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

PAGRINDIMAS

Normalias serumo kreatinkinazės (sCK) kiekio vertes pateikia tyrimo gamintojas. Šios normos nustatomos tiriant populiacijos serumo mėginius, tačiau jie tiksliai neatspindi visos populiacijos, nėra atsižvelgiama į labai svarbius rodiklius, galinčius turėti įtakos CK aktyvumui – lytį, etninę kilmę ir fizinio krūvio įtaką [1]. Dėl to daugybei sveikų asmenų bus klaidingai nustatomas padidėjęs CK kiekis, bus

1 lentelė. Serumo kreatinkinazės (CK) aktyvumo (U/l) 97,5 procentilės. Iš Brewster ir kt., 2007 m.

	Nejuodaodė moteris	Nejuodaodis vyras	Juodaodė moteris	Juodaodis vyras
CK (U/l)	217	336	414	801

2 lentelė. Sveikų asmenų su padidėjusiu kreatinkinazės aktyvumu, viršijančiu viršutinę normos ribą, procentas (asmeninė informacija, Brewster ir kt., 2007 m.)

	Nejuodaodė moteris	Nejuodaodis vyras	Juodaodė moteris	Juodaodis vyras
1,0 k. viršija normą	2,5	2,5	2,5	2,5
1,5 k. viršija normą	1,5 (325)	1,0 (504)	1,3 (621)	0,5 (1201)
2,0 k. viršija normą	0,2	0,8	0,5	0

Skaičius skliausteliuose – 1,5 karto viršijanti normą CK vertė.

atliekami nereikalingi tyrimai ar nebus skiriamas gydymas statiniais dėl galimos subklinikinės raumenų ligos [2].

PRAKTINIS PADIDĖJUSIO CK KIEKIO APIBRĖŽIMAS

Mes siekiame apibrėžti viršutinę kreatinkinazės (CK) normos ribą, nustačius didesnę CK kiekį būtų tikslinga tirti dėl subklinikinės miopatijos.

Diskutuojama dėl sCK tyrimo jautrumo ir specifiškumo. Jautrumas apibūdina tikimybę, kad pakitęs tyrimas nustatomas asmeniui su raumenų liga, t. y. padidėjęs sCK kiekis yra tikras teigiamas rezultatas. Specifiškumas apibūdina tikimybę, kai sveikam asmeniui nustatomas normalus CK kiekis – tikras neigiamas rezultatas. Žema viršutinė normalios vertės riba padidins tyrimo jautrumą specifiškumo sąskaita. Praktiškai tai reiškia, kad daugiau sveikų asmenų bus tiriama be reikalo. Jei viršutinė riba būtų didesnė, tai sumažintų jautrumą, bet padidintų specifiškumą. Dėl to mažiau sveikų asmenų būtų tiriama be reikalo, bet kai kuriems asmenims raumenų liga liktų nenustatyta. Nauji įrodymai rodo, kad siūlomos viršutinės normos ribos turi nedaug klinikinės praktinės naudos mažinant tyrimo jautrumą [3].

Dėl šių priežasčių siekiama nustatyti 97,5 procentilės vertę kiekvienai lyčiai ir etninei grupei. 1 lentelėje pateikiama kiekvienos vertės 97,5 procentilės pagal lytį ir etninę grupę. Šie duomenys neseniai publikuoti Olandijoje. Mes siūlome taikyti šiuos skaičius pateikiant viršutinę CK kiekio normą. Iki šios dienos tai yra didžiausias tyrimas, kuriame vertintas CK pasiskirstymas didelėje randomizuotoje populiacijoje po standartizuoto fizinio krūvio. Yra įrodymų, kad šie skaičiai gali būti taikomi pacientų populiacijoms kitose valstybėse [3]. Gamintojų pateikiamos viršutinės serumo CK vertės turėtų būti pakeičiamos šiais skaičiais pagal Brewster ir kt. [4].

Įprastinėje klinikinėje praktikoje laboratorinių tyrimų rezultatai, šiek tiek viršijantys apibrėžtą viršutinę ribą (97,5 procentilės), dažnai ignoruojami, tikriausiai dėl to, kad pagal apibrėžimą 2,5% sveikų asmenų pateks į šią kategoriją. Patirtis rodo, kad tokių verčių ignoravimas turi nedaug klinikinės reikšmės. Dėl to gali būti protinga be-

simptominių individų populiacijoje nustatyti lygį, kurį viršijus tikslingas tolimesnis ištyrimas, didesnę nei 97,5 procentilės. Brewster ir kt. (2007) [4], asmeniškai susisiekus, perskaičiavo ir šias vertes pateikė 2 lentelėje.

Jei kaip atskaitos taškas naudojamas 1,5 viršijus normą CK kiekis, o ne 97,5 procentilės, tuomet maždaug pusė žmonių būtų tyrinėjama toliau, ir tai tik nereikšmingai sumažina jautrumą.

3 lentelė. Padidėjusio CK kiekio, nesusijusio su neuroraumene liga, priežastys

Medikamentai
Energingi raumenų pratimai (ypač neįprasti)
Trauma (elektromiografijos tyrimai, injekcijos į raumenis)
Operacija
Toksinai (alkoholis, heroinas, kokainas)
Endokrininiai sutrikimai (hipotiroidizmas, hipoparatiroidizmas)
Virusiniai susirgimai
Metaboliniai sutrikimai (hipokalemija, hiponatremija)
„Idiopatinės“ (sporadinės ir šeiminės) priežastys
Rasė (juododžiai > nejuodaodžiai)
Lytis (vyrų > moterų)
Lėtinė širdies liga (CK-MB)
Obstrukcinė miego apnėja
Neuroakantocitozės sindromai
Makro-CK
Piktybinės hipertermijos sindromai

4 lentelė. Medikamentai, dažnai susiję su lėtiniu CK kiekio padidėjimu.

Statinai (HMG-CoA reduktazės inhibitoriai)
Fibratai
Kolchicinas
Vaistai nuo psichozės (įskaitant piktybinį neuroleptinį sindromą)
Zidovudinas
Tam tikri beta blokeriai
Izoretinoinas

NE MIOPATINIS CK KIEKIO PADIDĖJIMAS

Serumo CK aktyvumas dažnai, bet ne visada, būna padidėjęs pacientams, sergantiems skeleto raumenų ligomis. Taip pat žinoma, kad CK kiekis gali būti padidėjęs ir nesant pirminės raumenų ligos. Gali būti antrinis raumenų pažeidimas dėl neurogeninių priežasčių, pavyzdžiui, šoninės amiotrofinės sklerozės, III ir IV tipų paveldimos spinalinės raumenų atrofijos, popoliomielitinio sindromo, bulbospinalinės raumenų atrofijos ir kai kurių neuropatijų. Esant šioms būklėms, diagnostinių sunkumų dažniausiai neiškyla, anamnezės ir objektyvaus ištyrimo duomenys nurodo teisingą diagnozę. sCK kiekis taip pat gali būti padidėjęs pacientams su pirmine neuroraumenine liga (3 ir 4 lentelės).

Šios nuorodos pateiks rekomendaciją dėl asmenų su nedaug simptomų sukeliančiu ar besimptomiu CK kiekio padidėjimu, kuriems šis padidėjimas neturi medicininio paaiškinimo, ištyrimo. Vienas iš tikslų yra pateikti nuorodas, padėsiančias atrinkti pacientus, kuriems tikslinga atlikti raumens biopsiją.

PAIEŠKOS STRATEGIJA

Darbo grupės nariai susitiko 2009 m. kovo 21 d. ir aptarė paieškos strategiją. Buvo ieškoma visų egzistuojančių nuorodų ir straipsnių, kuriuose buvo aprašomi asmenys, tirti dėl besimptomio ar nedaug simptomų sukeliančio CK kiekio padidėjimo, taip pat straipsnių, kuriuose aptariamos miopatijos, pasireiškiančios besimptomiu CK kiekio padidėjimu. Buvo peržiūrėta 1966–2009 m. Medline duomenų bazė; naudoti šie raktažodžiai: CK, CK ir aukštas, CK ir padidėjimas, hiperCKemija ir idiopatinis, hiperCKemija ir besimptomis, CK padidėjimas ir biopsija, hiperCKemija ir ištyrimas, CK padidėjimas ir besimptomis, CK padidėjimas ir idiopatinė rbdomiolizė bei besimptomis.

Cochrane biblioteka peržiūrėta 2009 m. birželio 30 d., Amerikos neurologų akademijos nuorodos ieškotos 2009 m. liepos 7 d. Nuorodų apie padidėjusio CK kiekio ištyrimą nerasta. Vienintelės rastos Italijos miologijos asociacijos komiteto nuorodos [5].

5 lentelė. Genetinės miopatijos, galinčios pasireikšti izoliuotu CK kiekio padidėjimu

	Šaltiniai
Suaugusiųjų pradžios II tipo glikogenozė	[12]
Kaveolinopatija (kaveolinas-3)	[17–19]
Kalpainopatija (kalpainas-3)	[20, 21]
Desminopatija	[22, 23]
Disferlinopatija (GJRD ir Mijoši)	[9, 21, 24, 25]
Su fukutinu susijusio baltymo (FKRP) GJRD 2I	[25]
Distrofinopatija (taip pat ir moterys nešiotojos)	[26–29]
Sarkoglikanopatijos	[30]
2 tipo miotoninė distrofija	[31]

Pateikti tik pasirinkti literatūros šaltiniai.

Peržiūrėtos santraukos, atrinkti reikšmingi straipsniai ir pateikti darbo grupės nariams. Vertindami straipsnius, mes naudojome EFNS kritinės apžvalgos rekomendacijas [6]. Rasti tik IV klasės tyrimai. Buvo parengtas pirmasis juodraštis ir pateiktas darbo grupės nariams bendram sutarimui. Pirmasis juodraštis peržiūrėtas kelis kartus. Darbo grupės nariai pakartotinai susitiko 2009 m. rugsėjo 13 d. ir baigė rekomendacijas.

PACIENTAI IR APIBRĖŽIMAI

Atmetus ne miopatinės kilmės CK kiekio padidėjimą, pacientai, kuriems pasireiškia nedaug simptomų, apibrėžiami kaip asmenys, kuriems objektyvių raumenų ligos požymių, pavyzdžiui, raumenų silpnumo, atrofijos, hipertrofijos ar miotonijos, nenustatoma, bet kuriems būna nespecifinių neuroraumeninių simptomų, pavyzdžiui, mialgijos, išreikštas nuovargis, fizinio krūvio netoleravimas, mėšlungis ir sustingimas. Pacientai su besimptomiu CK kiekio padidėjimu – tai asmenys, kuriems nėra jokių neuroraumeninės ligos simptomų ar požymių. Pacientai su nedaug simptomų sukeliančiu ar besimptomiu CK kiekio padidėjimu yra heterogeninė grupė, kurioje tarp „normalių“ asmenų yra pacientų su subklinikine miopatija ir pacientų su „idiopatinio CK kiekio padidėjimu“. Pastarąjį terminą pradėjo vartoti Rowland ir kt. Tai gali būti asmenys su nuolatinio CK kiekio padidėjimu, bet be klinikinių, neurofiziologinių ar histopatologinių neuroraumeninės ligos požymių [7]. Yra įrodymų, kad „idiopatinis CK kiekio padidėjimas“ kartais gali būti šeiminis ar genetiškai nulemtas [8].

REZULTATAI

Pacientų su nedaug simptomų sukeliančiu ar besimptomiu CK kiekio padidėjimu raumenų biopsijos išvados

Kelios genetiškai nulemtos miopatijos gali pasireikšti izoliuotu CK kiekio padidėjimu, kaip parodyta 5 lentelėje.

Tačiau iš kelių retrospektyvinių tyrimų [9–16] galima apibendrinti duomenis apie įvairių miopatijų, diagnozuotų pacientams su nedaug simptomų sukeliančiu ar besimptomiu CK kiekio padidėjimu, dažnį. Šie duomenys pateikiami 6 lentelėje.

Į šiuos tyrimus neįtraukti pacientai su ne neuroraumeninėmis padidėjusio CK kiekio priežastimis ir (ar) su dokumentuota neuroraumeninės ligos šeimine anamneze. Nors nė vienas tyrimas nebuvo prospektyvus, pacientų įtraukimas atspindi kasdienę praktiką. Tikros ar galimos diagnozės pagal raumenų biopsijos rezultatus dažnis svyravo nuo 8 iki 63%.

Nepakitusio biopsijos, atliktos po visų laboratorinių tyrimų, dažnis svyravo nuo 8 iki 55%. Labiausiai pacientui ir gydytojui nerimą keliančių nespecifinių miopatinų poky-

6 lentelė. Pacientų su nedaug simptomų sukeliančiu ar besimptomiu CK kiekio padidėjimu

Diagnozės	Joy ir kt., 1989	Reijneveld ir kt., 2001	Prelle ir kt., 2002	Simmons ir kt., 2003	Fernandez ir kt., 2006	Dabby ir kt., 2006	Filosto ir kt., 2007	Malandrini ir kt., 2008	Iš viso
Specifinės miopatijos	12/19	6/37	21/114	6/20	55/104	3/40	15/105	3/37	121/460
Raumenų distrofijos									25
Distrofinopatija		2	5		9	3		1	17
Disferlinopatija			1		1				2
Kaveolinopatija					1				1
Kalpainopatija					1				1
Sarkoglikanopatija		1							1
GJRD, nepatikslinta			1						1
Su Fukutinu susijęs baltymas					2				2
Metabolinės miopatijos									50
CPT 2 def.			4	2					6
Miofosforilazė	1	1			15				17
Fosfofruktokinazės def.							1		1
1 gliukozidazės def.					9		5		14
Glikogenozės (nepatikslintos)					1				1
Fosforilazė-b kinazė				3					3
Adenilat deaminazė			1	1					2
Mitochondrinės	2		2		1		1		6
Uždegiminės miopatijos									20
Polimiozitas	5				6			1	12
Inkluzinis miozitas	1				2				3
Makrofaginis miozitas					5				5
Įgimta miopatija									8
Centrinės šerdies	1	1	1				2	1	6
Centronuklearinė							1		1
Daugybinių šerdies	1								1
Kita									14
Piktybinės hipertemijos miopatija			3						3
Tubulių agregantai		1	1				3		5
Miofibrilinė miopatija					2				2
Suskilusių skaidulų miopatija			1				2		2
Desminopatija			1						1
Sarkoidinė miopatija	1								1
Fluktuojanti miotonija			1						
Nespecifinė miopatija	3/19	24/37	18/114	3/20	26/104	19/40	68/105	29/37	190/460
Neurogeninė			13/114		2/104		8/105	2/37	25/460
Normali	4/19	7/37	62/114	11/20	15/104	18/40	14/105	3/37	134/460

čių, neleidžiančių suformuluoti diagnozės, dažnis svyravo nuo 16 iki 83%.

Yra keletas priežasčių, nulemiančių galutinės diagnozės netikslumus, įskaitant pacientų amžių, padidėjusio CK kiekio lygį ir raumenų biopsijos preparatuose atliktus tyrimus.

Kiekviename iš trijų didelių tyrimų dalyvavo daugiau nei 100 pacientų. Juose atlikti išsamūs raumens preparato tyrimai, ne tik įprastinė histologija ir histochemija, bet ir imunocitochemija, kvėpavimo grandinės ir glikolizės fer-

mentų tyrimai [9, 12, 13]. Iš visų 323 pacientų, dalyvavusių šiuose trijuose tyrimuose, specifinė diagnozė suformuluota 92 (28%), pakitusi nespecifinė miopatinė biopsija nustatyta 138 (43%), normali biopsija – 93 (29%).

Specifinės diagnozės suformuluotos 460 pacientų su nedaug simptomų sukeliančiu ar besimptomiu CK kiekio padidėjimu (žr. 6 lentelę). Iš 121 specifinės diagnozės, dažniausia buvo metabolinė miopatija (42%) ir subklinikinė raumenų distrofija (21%). Metabolinė miopatija buvo besimptomė ar sukėlė nedaug simptomų. Subklinikinė

raumenų distrofija dažniau diagnozuota pirmaisiais dviem dešimtmečiais, greičiausiai iki būdingo fenotipo susiformavimo. Kaip pateikiama 6 lentelėje, nors nedaug miopatijų turi specifinį gydymą, tiksliai nepagydomos būklės diagnozė gali būti naudinga pacientui ir jo šeimai aptariant prognozę, galimas komplikacijas (kurios gali būti gydomos, t. y. kardiomiopatija, kvėpavimo raumenų pažeidimas) ir genetiškai konsultuojant.

Veiksniai, didinantys diagnostinės raumenų biopsijos tikimybę

Pacientui geriausia, jei raumens biopsijos metu nustatoma specifinė diagnozė. Keliuose tyrimuose ieškota klinikinių ir laboratorinių rodiklių, padėsiančių nurodyti, ar raumenų biopsija suteiks informacijos apie specifinę diagnozę.

Padidėjusio CK kiekio lygis

Fernandez ir kt. nustatė, kad CK kiekis, > 10 kartų viršijantis normą buvo statistiškai reikšmingai susijęs su didesne specifinės diagnozės, nustatytos biopsijos metu, tikimybe [12]. Panašiai, jei CK > 5 kartus viršija normą ir pacientas yra mažiau nei 24 metų amžiaus, tai gali padėti nustatyti specifinę diagnozę (pagal Prella ir kt. [9]). Filosto ir kt. tyrimuose [13] 7 iš 105 nustatyta metabolinė miopatija: 5 miofosforilazės deficitas (V tipo glikogenozė), vienas – fosfofruktokinazės deficitas ir vienas – mitochondrinė miopatija. Visų 6 pacientų su glikogenoze CK > 7 kartus viršijo normą.

Elektromiografijos reikšmė

Su retomis išimtimis (pvz., miotoninė distrofija) nesitikiama, kad elektromiografija (EMG) padės nustatyti specifinę diagnozę. Gaunama informacijos tik apie motorinio vieneto fiziologiją. Yra keli tyrimai apie EMG jautrumą ir specifiškumą, bet informacija apie nedaug simptomų sukeliantį ar besimptomį CK kiekio padidėjimą gali būti gauta tik iš tam tikros pacientų grupės. Pagrindinis klausimas, į kurį reikia atsakyti, ar pakitusi EMG reiškia pakitusios biopsijos tikimybę, ir priešingai, ar normali EMG sumažina pakitusios biopsijos tikimybę?

Prella ir kt. [9] tyrime 100 pacientų buvo atlikta EMG ir biopsija. EMG jautrumas (dalis pacientų su pakitusia biopsija ir pakitusia EMG) buvo 73%. Taigi, pakitusi EMG didina tikimybę gauti pakitusios biopsijos atsakymą. EMG specifiškumas (dalis pacientų su normalia biopsija, kurių EMG normali) buvo tik 53%. Pakitusi EMG gali būti susijusi su normalia biopsija. Jei naudojami Prella ir kt. rezultatai, teigiama nuspėjamoji pakitusios EMG vertė, t. y. tikimybė, kad pakitusi EMG bus susijusi su pakitusia biopsija pacientams su besimptomiu CK kiekio padidėjimu, yra 51%. Neigiama nuspėjamoji normalios EMG vertė, t. y. tikimybė, kad normali EMG, susijusi su normalia biopsija, yra 74%.

Joy ir Oh tyrime nustatytas pakitusios EMG jautrumas buvo 92%, specifiškumas – 100% [14]. Teigiama nuspėjamoji pakitusios EMG vertė, numatant patologinę biopsiją, buvo 100%, o neigiama nuspėjamoji normalios EMG ver-

tė, nustatant normalią biopsiją, – 80%. Remiantis mūsų klinicine patirtimi, skaičiai iš šio mažesnio tyrimo (tik 19 pacientų) yra per daug optimistiški. Reikia pastebėti, kad abiejuose tyrimuose sutariama dėl didelės neigiamos normalios EMG nuspėjamosios vertės (74–80%).

Nė viename iš šių tyrimų kiekybinė EMG nebuvo vertinama, ir dėl to jos vertė, atrenkant pacientus, nėra žinoma.

Klinikiniai rodikliai

Amžius iki 15 metų buvo statistikai reikšmingai susijęs su didesne specifinės diagnozės tikimybe (Fernandez ir kt, 2006). Kiti rodikliai, susiję su didesne tikimybe, bet statistiškai nereikšmingi, buvo moteriška lytis (moterys – 63%, vyrai – 51%) ir nedaug simptomų sukeliantis CK kiekio padidėjimas, lyginant su besimptomiu (59% lyginant su 50%) [12]. Tarp nedaug simptomų turinčių pacientų su padidėjusiu CK kiekiu, tirtų Filosto ir kt. [13], visiems 6 pacientams su glikogenoze ir fizinio krūvio sukeltomis mišriomis nustatyta metabolinė miopatija. Tačiau nė vienas pacientui su izoliuotu skausmu ramybėje tokia miopatija nenustatyta.

Asmenų su besimptomiu ar nedaug simptomų sukeliančiu CK kiekio padidėjimu prognozė

Prella ir kt. pateikė 6 metų stebėjimo tyrimą, kuriame iš 93 pacientų su besimptomiu CK kiekio padidėjimu buvo stebimi 55 (38 išskrito iš stebėjimo) [32]. Daugumai pacientų (43/55 arba 78%) išliko nuolatinis CK kiekio padidėjimas, bet kiek žemesnis. CK normalizavosi 12/55 (22%). Statistinė analizė parodė koreliaciją tarp CK normalizavimosi ir normalios biopsijos. Vienam iš 55 pacientų buvo diagnozuota galūnių juosmens raumenų distrofija, viena buvo distrofinopatijos nešiotoja. Taigi, ilgalaikė visos grupės prognozė buvo palanki. Ankstesnis 23 iš 31 asmens su idiopatinio CK kiekio padidėjimu ilgalaikio stebėjimo tyrimas (vidutiniškai 7,2 metų) buvo palankus – nė vienas pacientui neišsivystė neurologinis sutrikimas, išskyrus vienam pacientui nustatyta aksoninė neuropatija [33]. Vidutinė CK vertė stebėjimo metu reikšmingai nesiskyrė.

Piktybinės hipertermijos rizika

Polinkis piktybinei hipertermijai (PH) gali būti stebimas sergant centrinės šerdies liga, kai kartu gali būti nustatoma miopatijos požymių, bet taip pat gali būti izoliuoti atvejai. Pastarojoje besimptomiu pacientų grupėje kai kuriems, bet ne visiems, gali būti nustatomas padidėjęs CK kiekis. Dėl to iškyla klausimas dėl padidėjusio jautrumo asmenims su besimptomiu CK kiekio padidėjimu, kuriems kita priežastis nenustatyta. Yra praktinių problemų – siekiant patvirtinti jautrumą PH, reikės atlikti antrą raumens biopsiją. Šis tyrimas atliekamas tik kai kuriuose centruose, ir net po tyrimų išlieka jautrumo ir specifiškumo apribojimų.

Atlikti keli dideli tyrimai. Weglinski ir kt. (1997) [34] pranešė, kad 24 iš 49 (49%) pacientų su besimptomiu CK

7 lentelė. Minimalūs raumens mėginio tyrimai

Histologija ir histochemija
• Hematoksilinas ir eozinas, modifikuotas Gomori trichromas, Oil red O, periodinis rūgštinis schiff, adenzino trifosfatas (9.4, 4.2, ir 4.6), sukcinato dehidrogenazė (SDH), Nikotinamido adenino dinukleotido hidrogenazė (NADH), citochromo c oksidazė, miofosforilazė, rūgštinė fosfatazė.
Imunohistochemija
• Distrofinas, , , ir sarkoglikanai, disferlinas, kaveolinas-3, MHC-1, -distroglikanas.

kiekio padidėjimu buvo nustatyti teigiami kontraktūrų mėginiai. Neseniai Malandrini ir kt. [16] atrinko vieną jautrų ir vieną abejotino jautrumo asmenį iš 37 pacientų su besimptomiu CK kiekio padidėjimu.

PH tyrimo galimybės reikšmingai skiriasi tarp valstybių ar neuroraumeninių ligų centrų. Mes rekomenduojame remtis vietinėmis nuorodomis, bet galima pasakyti pacientui su nepaaiškinamu CK kiekio padidėjimu, kad jis gali būti jautrus PH ir turėtų laikytis atitinkamų anestezijos rekomendacijų. Taip pat reikėtų įvertinti ir pasitarti su kitais šeimos nariais.

REKOMENDACIJOS

Rekomendacijos paremtos keliais esamais IV klasės tyrimais ir ekspertų nuomone. Nuorodos gali būti vertinamos kaip C lygio rekomendacijos. Jos nurodo žingsnius tiriant nedaug simptomų sukeltą ar besimptomį CK kiekio padidėjimą.

1. Padidėjęs CK kiekis – tai CK kiekis, > 1,5 viršijantis viršutinę normos ribą (vertės pateikiamos 2 lentelėje).
2. Įvertinkite visas galimas ne neuroraumenines priežastis, pateiktas 3 ir 4 lentelėse, bei kitas ne miopatines CK kiekio padidėjimo priežastis, galinčias paaiškinti didelį sCK kiekį.
3. Paklauskite apie neuroraumenines ligas, padidėjusį CK kiekį ar piktybinę hipertermiją šeimoje.
4. Prieš pradėdami ilgą ir brangų ištyrimą, rekomenduojama pakartoti CK kiekio tyrimą, atmetus galimą padidėjusio fizinio aktyvumo galimybę. Reikėtų patarti pacientui nesportuoti 7 dienas iki tyrimo ir paimiti bent 2 mėginius su vieno mėnesio pertrauka.

5. Jei padidėjęs CK kiekis patvirtinamas, reikia atlikti nervų laidumo ir EMG tyrimus.
6. Biopsiją galima atlikti pacientui su padidėjusiu CK kiekiu esant bent vienai šių sąlygų:
 - (i) Jei pakitusi EMG (miopatiniai pokyčiai).
 - (ii) Jei CK 3 kartus viršija normą.
 - (iii) Jei pacientas yra < 25 metų amžiaus.
 - (iv) Jei yra fizinio krūvio sukeltas skausmas ir fizinio krūvio netoleravimas.
 - (v) Moterims su padidėjusiu CK kiekiu, jei sCK < 3 kartų viršija normą (dėl galimo Diušeno / Bekerio mutacijos nešiojimo). Visgi iki biopsijos reikėtų atlikti kraujo limfocitų DNR analizę. Daugybinio ligacijos mėginio amplifikacijos metodu galima nustatyti apie 70% nešiotojų. Besivystančios technologijos pagerins šį skaičių. Tokie atvejai turėtų būti aptariamai su genetikais.
7. Vyrams su padidėjusiu CK kiekiu, jei sCK < 3 kartus viršija normą, gali būti siūloma raumens biopsija, jei jie nerimauja dėl galimos neuroraumeninės ligos, arba tokie vyrai gali būti stebimi neurologijos klinikoje.
8. Raumens mėginio ištyrimas gali skirtis, bet turi būti atliekami histologijos, histochemijos ir imunohistochemijos tyrimai (7 lentelė). Gali reikėti atlikti papildomus tyrimus, atsizvelgiant į biopsijos vaizdą – vesternblotą, fermentų tyrimus, mitochondrijų DNR analizę. Šaldytas mėginys turi būti saugomas, jei prireiktų tokių tyrimų.

Autoriai dėkoja profesorei Marianne de Visser už vertingus komentarus rengiant šias rekomendacijas.

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2010; 17: 767–73.