

## Hiper-CK-emia un proceso diagnóstico

Pablo Sánchez <sup>1</sup>, Luis Mellado <sup>1,2</sup>

1. Departamento de Neurología.  
Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Servicio de Neurología, Hospital Militar de Santiago de Chile

### Introducción

La medición de creatinquinasa, es el estudio más utilizado ante la sospecha de una enfermedad neuromuscular, sin embargo, niveles elevados de esta enzima pueden estar relacionados con factores fisiológicos, uso medicamentos así como también a otras patologías sistémicas.

Con el aumento en la utilización de exámenes tipo de tamizaje (screening), es cada vez más frecuente el hallazgo de hiper-CK-emias (aumento de creatinquinasa sobre valores normales) en pacientes asintomáticos y con un examen físico y neurológico normal, en quienes a pesar de ser sometidos a numerosos estudios no se encuentra un diagnóstico preciso. La hiper-CK-emia idiopática definida como una persistente elevación de la creatinquinasa sérica de origen muscular esquelético, sin manifestaciones clínicas de enfermedad neuromuscular y con un examen neurológico, electrofisiológico e histológico normales, fue descrita por primera vez por Rowland en 1980, constituyendo actualmente una entidad con importantes asociaciones clínicas (1).

El objetivo de la siguiente revisión es entregar herramientas básicas que orienten el estudio de un paciente con hiper-CK-emia, considerando un proceso que lleve a un posible diagnóstico.

### Creatinquinasa

Creatinquinasa (CK) es una enzima dimérica, fundamental en el transporte y almacenamiento de energía en las células musculares. Se encuentra en altas

concentraciones en el músculo esquelético, músculo cardíaco y encéfalo, con escasa presencia en intestino y pulmón.

La combinación de los monómeros M (Músculo) y B (Brain), genera tres tipos de isoenzimas: BB, MB y MM cuyas concentraciones varían en cada tejido. El músculo esquelético posee mayormente la isoenzima MM (97-98%) alcanzando la isoenzima MB apenas un 2 a 3 %, el músculo cardíaco concentra la isoenzima MM en un 75-80%, con un 20% de la fracción MB y el tejido encefálico posee casi exclusivamente la isoenzima BB.

Los niveles sanguíneos de CK, provienen mayoritariamente de la isoenzima MM del músculo esquelético, lo que se explica fundamentalmente por la diferencia de masa muscular (esquelética) en relación al músculo cardíaco, y además a la vida media corta de las isoenzimas MB y BB. (2).

### **Factores que modifican los niveles sanguíneos de CK**

La concentración sanguínea de CK depende de factores como el género, la raza, la edad, la masa muscular y la actividad física.

En general los hombres poseen niveles de CK más altos que las mujeres, mientras que individuos de raza negra mantienen niveles mayores que los de raza blanca, sin diferencias de estos últimos con otras razas.

Wong et al. consideraron en su estudio al género y la raza como factores independientes, estableciendo así los siguientes grupos en la población general (3).

- Grupo 1 Niveles altos de CK, compuesto por hombres negros.
- Grupo 2: Niveles intermedios, compuesto por hombres blancos y mujeres negras
- Grupo 3: Niveles bajos, compuesto por mujeres blancas.

Estudios posteriores confirman estos grupos y clasifican a los hispanos en el nivel intermedio (4).

Los niños poseen niveles superiores a los adultos, en tanto que las mujeres poseen fluctuaciones en el transcurso de su vida, considerados como fisiológicos.

Bundey et al, en un grupo de 442 mujeres de diferentes edades reportaron que los mayores niveles plasmáticos se observan durante la etapa prepuberal, disminuyendo con la edad particularmente en los embarazos, para luego presentar una nueva alza en el periodo post menopáusico (5).

En general los niveles de CK tienden a disminuir en la población geriátrica y en adultos sedentarios (6).

En cuanto a elevaciones transitorias de CK, las causas son múltiples y siempre deben ser descartadas en el enfrentamiento diagnóstico inicial. El ejercicio físico intenso, trauma, crisis convulsivas tónico clónico generalizada, psicosis aguda, procedimientos como inyecciones intra musculares y la realización de electromiografías se han descrito como posibles etiologías (Tabla).

Característicamente la magnitud de estas alzas transitorias, no supera cinco veces el valor normal, volviendo a rangos de normalidad en 2 a 3 días (6-8).

Un análisis especial merece el ejercicio físico. La elevación sérica de CK, en este caso, depende de la intensidad del ejercicio, su duración y el entrenamiento físico previo. Existe una mayor elevación de CK plasmática, en actividades deportivas intensas que involucren trauma muscular, como por ejemplo rugby; por otro lado, los niveles son menos acentuados en sujetos entrenados físicamente, lo que podría explicarse por un aumento del clearance sanguíneo de CK o una menor salida de la enzima desde la célula muscular.

El alza de CK post ejercicio se produce en pocas horas, llegando a su cenit en uno a cuatro días, para luego volver al nivel basal pasados los siete días. Sin embargo, atletas bien entrenados pueden mantener niveles elevados (1,5 veces el valor normal) simulando una enfermedad neuromuscular por periodos prolongados (10,11).

En el contexto de la salud ocupacional, y como forma de determinar posible daño muscular en trabajadores con actividades laborales que demandan grandes esfuerzos físicos, se postula la medición del nivel plasmático de CK, como un marcador útil (12).

Las causas exactas del aumento plasmático de CK (post ejercicio) son desconocidas, algunas teorías postulan la hipoxia tisular y el daño directo por trauma sobre el sarcómero (13).

### **Hiper-CK-emias secundarias**

#### *Enfermedades sistémicas*

Se incluyen en este grupo a las enfermedades del tejido conectivo, alteraciones sistémicas que resulten en un desbalance hidroelectrolítico como la insuficiencia renal o cardíaca, ciertas infecciones virales que cursan con miopatías (influenza, virus coxsackie, adenovirus), la acantocitosis, el cáncer de próstata avanzado y la enfermedad celiaca; para esta última sólo existen reportes en pacientes que además presentaron miopatía proximal o rabdomiolisis asociadas (14-17).

Lentini et al, realizan el primer reporte de hiper-CK-emia secundaria al síndrome de apnea obstructiva del sueño de tipo moderado y severo (SAOS), se postulan como posibles mecanismos causantes: la hipoxia muscular presente durante los episodios de apnea, y la hiperactividad de la musculatura inspiratoria. Se demostró además que estas elevaciones se revierten con el uso de dispositivos de presión positiva en vía aérea (CPAP) (18).

#### *Enfermedades endocrinológicas*

El hipotiroidismo es causa habitual de hiper-CK-emia. En un estudio prospectivo Hekimosoy et al. determinaron los niveles de CK en pacientes con hipotiroidismo sintomático y subclínico, demostrando que en ambos grupos existen alzas de la CK (57% de los pacientes con hipotiroidismo y 10% de los hipotiroideos subclínicos); el nivel promedio de CK en los pacientes con hipotiroidismo fue de 716 U/L. Ambos grupos normalizaron sus niveles de CK con un adecuado tratamiento hormonal (19).

Khaleeli et al. estudiaron los niveles promedio de pacientes hipotiroideos que presentaban una miopatía sintomática, comparándola con pacientes hipotiroideos sin evidencia de

compromiso muscular. El promedio de CK en los pacientes afectados por miopatía fue de 1339 U/L, el doble del promedio de aquellos sin compromiso muscular (20).

El hipoparatiroidismo, es otra de las causas endocrinológicas de hiper-CK-emia, esto se evidencia en un estudio que reportó pacientes que cursaban con niveles elevados de CK, sin síntomas de debilidad muscular y con biopsia muscular normal (21).

### *Medicamentos*

Una gran cantidad de fármacos, pueden inducir elevaciones en el nivel de CK, a través de daño muscular, entre los medicamentos reportados como causantes de hiper-CK-emia, destacan los betas bloqueadores, estatinas, antipsicóticos (Clozapina, Quetiapina) y antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de recaptura de serotonina.

Con el incremento actual en el uso de las estatinas, es importante considerar antes de la prescripción, los factores que incrementan el riesgo de una miopatía secundaria: edad, patologías asociadas, polifarmacia, periodo peri-quirúrgico, medicamentos específicos que interfieran con la metabolización de las estatinas. En este contexto, es recomendable por tanto la evaluación basal de los niveles de CK, lo que permitirá: detectar con anterioridad hiper-CK-emias secundarias que pudieran empeorar con el tratamiento y realizar un control en caso de síntomas musculares que orienten a una miopatía secundaria (22-24).

Dugue et al. realizaron un estudio prospectivo en pacientes hospitalizados para detectar reacciones adversas a fármacos. Detectaron 171 pacientes con hiper-CK-emia; luego de excluir otras causas, los autores concluyen que los fármacos responsables fueron las estatinas en un 46,4% de los casos, fibratos 14,3%, antirretrovirales 14,3%, antagonistas de la angiotensina II 10,7%, hidrocloroquina 7,1% e inmunosupresores en un 7 % (25).

### **CK en enfermedades neuromusculares**

CK es el estudio de laboratorio más solicitado en la evaluación de pacientes con sospecha de miopatía, existe una elevación de sus niveles en la mayoría de las enfermedades musculares, y en algunas de tipo neurogénico como el síndrome de Guillain-Barré y la esclerosis lateral amiotrófica.

Sin embargo, es necesario establecer un adecuado acercamiento diagnóstico de las hiper-CK-emias, considerando sus causas secundarias, y la posibilidad de estar frente a una alza idiopática.

#### *CK en miopatías*

La mayoría de los pacientes con miopatías, cursan con niveles elevados de CK, sin embargo, valores normales no la descartan, esta última situación se observa cuando la miopatía se asocia al uso de corticoides, hipertiroidismo, enfermedades del colágeno y alcoholismo. La magnitud de la elevación del nivel plasmático de CK en las miopatías depende de los siguientes factores:

- Severidad de la enfermedad: la distrofia muscular de Duchenne (DMD), la rabdomiolisis, hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno son las patologías que más elevan la CK (más de 50 veces el valor basal).
- Curso de la enfermedad: miopatías progresivas como DMD o polimiositis, se asocian a niveles de CK elevados, en cambio aquellas de curso lento y crónico, como la miositis por cuerpos de inclusión, poseen niveles menores.
- Masa muscular disponible: enfermedades devastadoras como DMD, que provocan disminución de la muscular, tienden en etapas avanzadas, hacia valores de CK plasmáticos normales.
- Presencia de necrosis: es un factor determinante en la elevación de CK, de modo que miopatías que no cursan con destrucción del sarcolema como las miopatías mitocondriales, frecuentemente cursan con niveles normales de CK.

La isoenzima CK-MM es la forma predominante en las miopatías, sin embargo, se reportan alzas de la forma CK-MB, en casos de polimiositis, rabdomiolisis, dermatomiositis e hipertermia maligna. La explicación sería la activa regeneración de las fibras musculares, que contienen mayores niveles de CK-MB que una fibra madura (26).

#### *CK en enfermedades neurogénicas*

Ropper y Shahari, en 1984 reportaron las primeras evidencias de niveles elevados de CK, en pacientes con síndrome de Guillain-Barré, usualmente la elevación de CK en patología neurogénica no sobrepasa 5 veces el valor normal, sin embargo, constituyen excepciones la atrofia bulboespinal o enfermedad de Kennedy y la atrofia muscular espinal T III, en cuyos casos las elevaciones superan en 10 veces el valor normal (27).

También se han descrito elevaciones de CK en enfermedades de la motoneurona como en la esclerosis lateral amiotrófica, poliomielitis aguda y el síndrome post- polio.

No está claramente establecido el mecanismo por el cual se eleva la CK, pero se ha postulado que se debe al daño muscular producto del esfuerzo físico que significa superar la debilidad muscular existente (28,29).

### **Hiper-CK-emia idiopática**

Este término fue introducido en la literatura por Rowland en 1980, y lo caracterizó como una elevación persistente del nivel sérico de CK, de origen músculo esquelético, sin manifestaciones clínicas y sin alteraciones en el estudio electromiográfico e histológico (1).

Algunos criterios adicionales propuestos:

- Brewster, en 1988 proponen descartar causas secundarias de hiper-CK-emia e historia familiar de enfermedad neuromuscular (30).
- Prella en el 2002 sostiene que para definir hiper-CK-emia idiopática debe haber una biopsia muscular que fracasa en la obtención del diagnóstico, recomendando además la inclusión del estudio genético que descarte el estado de portador de distrofinopatias (31).

En el caso de Hiper-CK-emia idiopática, los niveles fluctúan entre 5 y 10 veces el valor normal, siendo esta entidad más frecuente en hombres (80% de los pacientes) de todas las edades.

La mitad de los casos de hiper-CK-emia idiopática son del tipo familiar (HFI), constituyendo esta una entidad heterogénea de transmisión autosómico dominante y con mayor penetrancia en hombres. (31).

La hiper-CK-emia idiopática, posee importantes asociaciones clínicas, como las descritas para hipertermia maligna (HM), estado portador de DMD y mutaciones en el gen caveolin-3 (CAV3), conocida causa de distrofia de cintura y miopatía distal (32).

### **Hiper-CK-emia e hipertermia maligna**

Es conocida la susceptibilidad de pacientes portadores de hiper-CK-emia idiopática a desarrollar HM. La hipertermia maligna es una miopatía metabólica de herencia autosómico dominante, desencadenada por la succinilcolina y todos los anestésicos inhalatorios (excepto el N<sub>2</sub>O).

La susceptibilidad a HM, es estudiada a través del test de contractura halotano/cafeína y su realización tiene indicaciones establecidas como: historia familiar de HM, miopatía congénita central-core, Sd. King-Denborough e hiper-CK-emia idiopática.

El principio de este examen, que requiere de biopsia muscular, descansa en la medición de la contractura desarrollada por un fascículo muscular mantenido en un medio a temperatura adecuada, oxigenado y expuesto a concentraciones crecientes de cafeína y halotano. Este test ha sido estandarizado por grupos americanos y europeos, con alta sensibilidad y especificidad (99% y 94% respectivamente). Es importante considerar que se trata de un examen invasivo, disponible sólo en algunos centros de referencia internacional (seis centros acreditados en Estados Unidos).

Weglinski et al, estudiaron a 49 pacientes portadores de hiper-CK-emia idiopática, con el test de contractura halotano/cafeína, 24 de ellos (49%) presentaron un test positivo (33).

La importancia de conocer esta asociación radica en considerar la anestesia de pacientes portadores de hiper-CK-emia idiopática, con agentes que no gatillen HM (34).

### **Pronóstico de hiper-CK-emia idiopática**



Reijneveld et al., con el objetivo de establecer un pronóstico, realizaron un estudio y seguimiento de 31 pacientes con hiper-CK-emia asintomática (valor promedio de CK 495U/L), en quienes descartaron causas secundarias; se realizó evaluación neurológica, electromiografía y biopsia muscular (que incluía estudio histológico, bioquímico e inmunohistoquímico). Estos estudios no llevaron a diagnóstico en ninguno de los pacientes confirmando que el alza enzimática era idiopática y tampoco se evidenció deterioro clínico de los pacientes durante el seguimiento por un periodo de siete años. Concluyen que la hiper-CK-emia idiopática no es el prelude de una enfermedad neurológica y por tanto no amerita de un seguimiento a largo plazo, sin embargo, este pronóstico se cumple sólo si se realizan estudios completos de investigación diagnóstica: examen neurológico, estudio electromiográfico y biopsia muscular que incluya análisis histológico e inmunohistoquímico para distrofinas y sarcoglicanos (35).

#### **Evaluación diagnóstica en pacientes asintomáticos con hiper-CK-emia**

La evaluación de pacientes asintomáticos con hiper-CK-emia, requiere de un proceso que permitirá llegar a un diagnóstico sólo en un pequeño porcentaje de los casos. Altos niveles de CK se ven con frecuencia en portadores de defectos genéticos, principalmente en distrofinopatías ligadas al X, donde cobra valor el estudio con biopsia muscular, fundamentalmente orientado a mujeres en edad fértil, para realizar consejo genético.

Prelle et al. publicaron un análisis retrospectivo de 114 pacientes asintomáticos o minimamente sintomáticos con hiper-CK-emia persistente (rango 246 - 9082 U/l). Todos fueron estudiados con biopsia muscular, llegando a un diagnóstico definitivo o probable en 21 de ellos (18.4%), mientras que sólo se obtuvieron hallazgos inespecíficos en 57 (50%). El autor concluye que la biopsia muscular es una herramienta diagnóstica básica en el estudio de pacientes con hiper-CK-emia asintomática (31).

Fernández et al. analizaron el rendimiento diagnóstico de la biopsia muscular en 104 pacientes con hiper-CK-emia asintomática o minimamente sintomáticos, la biopsia muscular incluyó una rutina histológica, histoquímica y en caso de no llegar a diagnóstico con ello, estudios inmunohistoquímicos, western blot y estudio genético para distrofias. La

biopsia llegó a un diagnóstico probable o definitivo en 57 pacientes (55%), siendo las patologías más diagnosticadas las enfermedades de depósito de glicógeno, distrofinopatías y miopatías inflamatorias.

Se identificaron dos variables asociadas a un aumento en la probabilidad de obtener un diagnóstico: edad menor de 15 años y niveles elevados de CK, especialmente sobre 2.000U/L (36).

Un algoritmo diagnóstico parece adecuado para el estudio de pacientes asintomáticos con hiper-CK-emia persistente, sin historia familiar de enfermedades neuromusculares y que presentan además un examen neurológico normal. Morandi et al. ofrecen un flujograma diagnóstico basado en la evidencia actual, y su experiencia personal (Esquema) (37).

De acuerdo a la experiencia de los autores en las mujeres de edad fértil con leve elevación de CK, la biopsia debe ser realizada siempre para valorar distrofinopatías ligadas al cromosoma X. En hombres y mujeres en edad no fértil, con aumento leve es prudente realizar un seguimiento neurológico, realizando la biopsia sólo si el paciente busca tranquilidad descartando alguna enfermedad neuromuscular. Se debe informar al paciente que el resultado de la biopsia puede no ser diagnóstico.

En casos de hiper-CK-emia con aumentos moderados o altos, se recomienda un estudio extenso que incluya análisis histológico, histoenzimático y un análisis ultraestructural. Además se sugiere obtener una muestra de sangre para análisis de ADN.

El diagnóstico de hiper-CK-emia idiopática, sólo es posible de realizar si todos estos exámenes son normales.

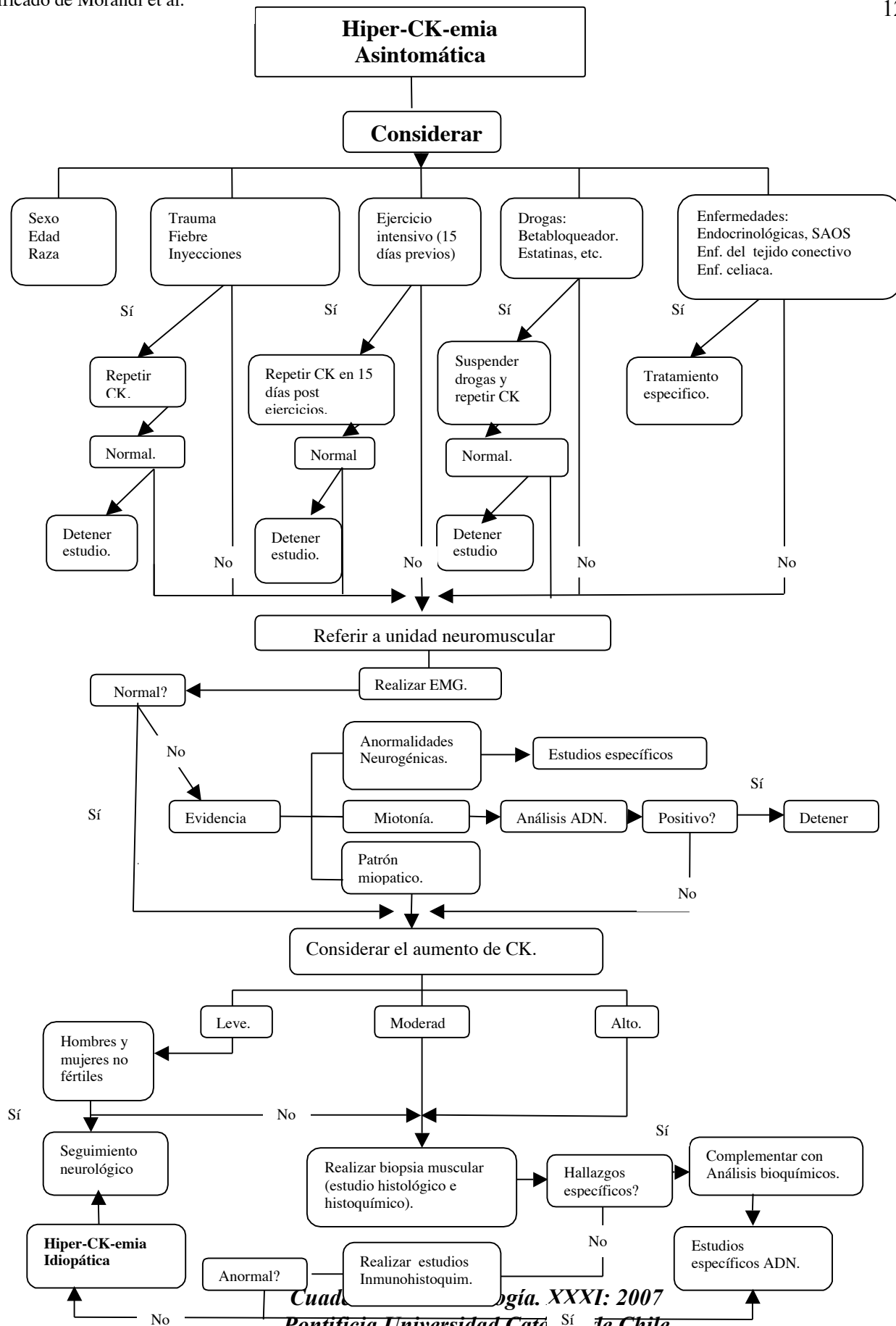
**Tabla**

Causas de elevaciones transitorias de CK
Ejercicio intenso
Inyecciones IM y SC
EMG con aguja
Cirugías
Síndrome compartimental
Convulsiones
Psicosis aguda
Miositis bacteriana
Trauma muscular

EMG: Electromiografía

IM: Intramuscular

SC: Subcutánea



## Referencias

1. Rowland L, Willner J, Cerri C. Approaches to the membrane theory of muscular dystrophy. En: Angelini C, Danieli GA, Fantanari D (Eds). *Muscular Dystrophy Advances and New Trends*. Amsterdam. Excerpta Medica, 1980: 3-13.
2. Nanji A. Serum creatine kinase isoenzymes: a review. *Muscle Nerve*. 1983; 6: 83-90.
3. Wong D, Coob C, Umehara M, Wolf G, Haywood L, Greenberg T, et al. Heterogeneity of serum creatine kinase activity among racial and gender groups of the population. *J Am Clin Pathol*. 1983; 79: 582-6.
4. Johnston J, Lloyd M, Mathews J, Hawthorne S. Racial variation in serum creatine kinase levels. *JR Soc Med*. 1996; 89: 462-4.
5. Bunday S, Crowley J, Edwards J, westhead R. Serum creatine kinase levels in pubertal, mature, pregnant and postmenopausal women. *J Med Genet*. 1979; 16: 117-21.
6. Meltzer H. Factors affecting serum creatine phosphokinase levels in the general populations: the role of race, activity and sex. *Clin Chim Acta*. 1971; 33: 165-72.
7. Chesson A, Kasarkis E, Small V. Post ictal elevation of serum creatine kinase level. *Ann Neurol*. 1983; 40: 315-7.
8. Hermesh H, Stein D, Manor I, Shechtman T, Blumensohn R, Meged S, et al. Serum creatine kinase levels in untreated hospitalized Adolescents during acute Psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41: 1045-53.
9. Levin R, Pascuzzi R, Bruns D, James C, Travis M, Lawrance H. The time course of creatine kinase elevation following concentric needle EMG. *Muscle Nerve*. 1987; 10: 242-5.
10. Noakes T. Effects of exercise on serum enzyme activities in humans. *Sports Med*. 1987; 4: 245-67.
11. Siegel A, Silverman L, Holman B. Elevated creatine kinase MB in marathon runners. *JAMA*. 1981; 246: 2049-53.
12. Mats H, Michaelson G, Ortelius A. Serum Creatine Kinase as an indicator of local muscular strain in experimental and occupational work. *Internacional Archives of Occupational and Enviromental Health* .1982; 50: 377-86.
13. Grffitts P. Serum levels of ATP: creatine kinase. The normal range and effect of muscular activity. *Clin Chim Acta*. 1966; 13: 413-20.

14. Nuñez G, Alvarez-Rodriguez E, Garcia M, Braña A, Diaz L, Garcia R. Miositis viral aguda del adulto. *An Med Interna* 2006; 23: 96-8.
15. Swash M, Schwartz S, Carter N, Heat R, Leak M, Rogers K. Benign X- linked Myopathy with. Acanthocytes . *Brain*. 1983; 106: 717-33.
16. Kozanoglu E, Basain S, Gouco M. Proximal myopathy as an unusual presenting feature of celiac disease. *Clin Rheumatol*. 2005; 24: 76-8.
17. Feld R, Witte D. Presence of creatine kinase BB isoenzyme in some patient with prostatic carcinoma. *Clin Chem*. 1977; 10: 1930-2.
18. Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, Stoffel-Wagner B, Lüderitz B, Tasci S. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006; 129: 88-94.
19. Hekimosoy Z, Kovali I. Serum creatine kinase levels in overt and sub clinical hypothyroidism. *Endocrine Res*. 2005; 31: 171-5.
20. Khaleeli A, Griffith D, Edwards R. The clinical presentation of hypothyroid myopathy and its relationship to abnormalities in structure and function of skeletal muscle. *Clin Endocrinol*. 1983, 19: 365-76.
21. Shane E, Mclean K, Olarte M, Bilezikian J. Hypoparathyroidism and elevated muscle enzymes .*Neurology*. 1980; 30: 192-5.
22. Rabus S, Izzehin F, Rabus M, Bilici M. Severe creatine kinase increase during quetiapine and mirtazapine treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 185: 263-4.
23. Miller J. Statins challenges and provocations. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18: 494-6.
24. ACC/AHA/NHLB/ Clinical Advisory on statins. *Stroke*. 2002; 33; 2337-41.
25. Dugué A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Tournamille J, Sailer L, Deslieu G, et al. Detection and incidence of muscular adverse drug reaction: a prospective analysis from Laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 60: 285-92.
26. Katirji B, Al- Jaber M. Creatine kinase Revisited. *J Clin Neuromusc Dis*. 2001; 2: 158-63.

27. Ropper A, Shahani B. Pain in Guillain Barré Syndrome. *Arch Neurol.* 1984; 41: 511-4.
28. Rudnick-Schoneborn S, Lutzenrath S, Borkowke J. Analysis of creatine kinase activity in 504 patients with proximal muscular atrophy types I-III. *Eur Neurol.* 1998; 39: 154-62.
29. Waring W, Davidoll G, Werner R. Serum creatine kinase in the post-polio population. *Am Phys Med Rehabil.* 1989; 68: 86-90.
30. Brewster L, De Visser M. Persistent hiperckemia fourteen parents studied in retrospect. *Acta Neurol Scand.* 1988; 77: 60-3.
31. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, et al. Retrospective study of a large population of patient with asymptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol.* 2002; 249: 305-11.
32. Capasso M, De Angelis M, Di Muzio A, Scorciolla O, Pace M, Stuppia L, et al. Familial idiopathic hyper-CK-emia: an underrecognized condition. *Muscle Nerve.* 2006; 33: 760-5.
33. Weglinski M, Bedel D, Engel A. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg.* 1997; 84: 1038-41.
34. Litman R, Rosenberg H. Malignant hyperthermia update on susceptibility testing. *JAMA.* 2005; 293: 2918-24.
35. Reijneveld J, Notermans N, Linssen W, Wokke J. Benign prognosis in idiopathic hyperckemia. *Muscle Nerve.* 2000; 23: 575-9.
36. Fernadez C, Maves de Paula A, Figarella- Branger D, Giorgi R, Chabrol B, Monfort M, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hiperckemia. *Neurology.* 2006; 66: 1585-7.
37. Morandi L, Angelini C, Prella A, Pini A, Grassi B, Bernardi G, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci.* 2006; 27: 303-311.

