

HiperCKemia en Pediatría



Javier López Pisón

Exjefe de Sección Neuropediatría y Metabolismo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

Se define la hiperCKemia como las cifras de la enzima muscular creatinquinasa (CK) 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad; en recién nacidos y lactantes se pueden aceptar cifras algo mayores; las personas de raza negra presentan concentraciones mayores (aproximadamente un 30 %) que las de raza blanca.

La hiperCKemia plantea el diagnóstico de distrofias musculares, miopatías inflamatorias y otras miopatías. Sin embargo, la causa más frecuente de elevación de CK en niños es una miositis viral.

La hiperCKemia en edades pediátricas es una situación que, aunque no frecuente, puede tener una gran trascendencia porque, aun siendo asintomática, puede ser signo de diversos problemas hereditarios que precisan identificación para asesoramiento genético y que pueden asociar una cardiopatía que puede marcar el pronóstico funcional y vital. Además, algunas enfermedades pueden tener tratamiento específico y pueden asociar riesgo de rabdomiólisis y riesgos anestésicos.

En los últimos años se ha producido un radical cambio en la orientación diagnóstica y opciones terapéuticas de las enfermedades neuromusculares que debutan en la infancia. Las terapias génicas en la forma grave de atrofia muscular espinal (AME) están cambiando de forma drástica la historia natural de los pacientes, y han abierto el camino para otras enfermedades como la distrofia muscular de Duchenne (DMD), otras distrofias musculares, la enfermedad de Pompe y algunas miopatías congénitas, con resultados prometedores. Los resultados son mejores cuanto más precozmente se inicie el tratamiento (“tiempo es motoneurona”), idealmente en el periodo presintomático, por lo que el diagnóstico lo antes posible es de vital importancia, y se está imponiendo la inclusión del AME en el cribado neonatal. Todo esto es extrapolable, de forma inexora-

ble, a la enfermedad de Duchenne y a otras enfermedades de la unidad neuromuscular, de forma que hoy en día el estudio de una posible enfermedad neuromuscular, por clínica, antecedentes familiares o signos como la hiperCKemia, debe hacerse de forma rápida, casi urgente, si la posibilidad es de DMD, especialmente en niños sin o con poca afectación funcional muscular.

POSIBLES ENFERMEDADES HEREDITARIAS EN PACIENTES CON HIPERCKEMIA

De transmisión vertical

- **Ligadas a X:** distrofinopatías y enfermedad de Danon.
- **Autosómica dominante:** distrofia facioescapulohumeral, distrofia muscular distal, déficit de caveolina y distrofia miotónica (que también puede tener discreta hiperCKemia).
- **Transmisión materna, por herencia mitocondrial** (las enfermedades mitocondriales también pueden ser de herencia nuclear AD, AR o ligada a X).

Una leve hiperCKemia en una niña puede deberse a estado de portadora de enfermedad de Duchenne u otra distrofinopatía; su identificación implica un amplio asesoramiento familiar que incluye el estudio de todas las potenciales portadoras, de los potenciales afectos y de diagnóstico prenatal.

De herencia autosómica recesiva

La mayoría de las distrofias musculares, miopatías, enfermedades mitocondriales de herencia nuclear y miastenias congénitas

La hiperCKemia se puede dar en heterocigotos de distrofias musculares de herencia autosómica recesiva (disferlina, calpaína), miopatías metabólicas (trastornos de los depósitos de glucógeno, CPT2 deficiencia, AMPDA deficiencia) y otras miopatías

Cómo citar este artículo: López Pisón J. HiperCKemia en Pediatría. Form Act Pediatr Aten Prim. 2024;17(1):46-51.

hereditarias: *central core*, enfermedad de Danon, hipertermia maligna, miopatía miofibrilar, miopatía con agregados tubulares, miotonía congénita y distrofia miotónica tipo 2.

RIESGO DE CARDIOPATÍA

Pueden asociar miocardiopatía, que puede ser el mayor determinante del pronóstico: distrofinopatías, enfermedad de Danon, enfermedades mitocondriales y defectos de la β -oxidación mitocondrial, miopatías lipídicas, enfermedad de Pompe, distrofia de Emery-Dreifuss, desminopatía y miopatía miofibrilar, entre otras enfermedades neuromusculares,

La cardiomiopatía también puede ser la presentación inicial de diversas miopatías.

La hiperCKemia asintomática y las miopatías pueden asociar cardiopatía a lo largo de la evolución, y, con o sin diagnóstico, precisan de **control cardiológico**.

HIPERCKEMIA Y OPCIONES DE TRATAMIENTO

- **Miopatías inflamatorias** (polimiositis, dermatomiositis) tienen **tratamiento específico**: corticoides, inmunosupresores, terapias biológicas. Habitualmente manifiestan debilidad muscular y fatigabilidad, con o sin dolores musculares.
- Alguna muy rara enfermedad con opciones de tratamiento específico, como la enfermedad de Pompe, las miastenias congénitas y los defectos de la β -oxidación mitocondrial. Se deben considerar tratamientos de prueba de las miastenias congénitas (no suelen asociar hiperCKemia importante), solo si son sintomáticas.
- Como ya hemos señalado, la DMD y, cada vez más, otras distrofias musculares, enfermedad de Pompe y otras miopatías, tienen actualmente **opciones de terapias génicas**, cuyo resultado es mejor cuanto antes se administran, por lo que deben identificarse lo antes posible.

Riesgo de rabdomiólisis

La rabdomiólisis es la elevación de las enzimas musculares (CK), habitualmente con valores superiores a 1000 UI, y la presencia de síntomas musculares como debilidad, dolor y tumefacción. En muchas ocasiones es impredecible. La rabdomiólisis se produce por el daño del tejido muscular y la liberación de las sustancias del interior de las células del músculo (CK, mioglobina, potasio,

fósforo...) a la sangre. Puede asociar insuficiencia renal aguda y graves alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas (**Anexo I**, hoja de información de la rabdomiólisis).

RIESGOS ANESTÉSICOS

Casos de hiperCKemias asintomáticas y miopatías con o sin diagnóstico establecido pueden asociar mayor riesgo de desarrollar hipertermia maligna (contractura muscular generalizada asociada a una subida de la temperatura del cuerpo) durante la anestesia, por lo que es recomendable tratar de evitar los anestésicos inhalados y algunos relajantes musculares durante los procedimientos anestésicos.

MIOSITIS AGUDA Y MIOSITIS VIRAL

La **miositis aguda** es un proceso inflamatorio muscular de diverso origen: fármacos y drogas (corticoides, estatinas, colchicina, antipalúdicos, alcohol, cocaína...), autoinmune e infeccioso. En la mayoría de los casos se asocia a una infección vírica. La manifestación clínica principal es el dolor muscular, que suele ser de instauración brusca y simétrica, con predominio en los miembros inferiores, dificultando la deambulación.

La **miositis viral aguda** es un cuadro clínico muy típico diferenciado de las mialgias transitorias propias de la infección respiratoria o gastrointestinal. Se presenta frecuentemente a la edad de 3-7 años. Es de instauración brusca y consiste en mialgias de predominio en los miembros inferiores, lo que dificulta la deambulación. El tono, la fuerza, la sensibilidad y los reflejos permanecen conservados. Suele ir precedido (5-7 días) de infección de las vías respiratorias o gastrointestinales, cefalea y malestar general, habitualmente acompañados de fiebre. El estado general es bueno y en el momento de la presentación no siempre se acompaña de fiebre. En la exploración física a la inspección no se observarán signos inflamatorios y la palpación de las masas musculares suele ser dolorosa. Algunos pacientes caminan de puntillas porque la flexión dorsal es intensamente dolorosa.

El diagnóstico precisa de la constatación de CK elevadas.

La incidencia posiblemente sea mucho mayor de lo detectada, por lo que es importante tenerla como primera opción diagnóstica en el cortejo epidemiológico estacional.

En la mayoría de los casos se asocia a infección por influenza B (62%) e influenza A (25%), aunque también se ha descrito asociada a coxsackie, parainfluenza, herpesvirus, citomegalovirus, virus Epstein Barr, adenovirus, virus de la rubéola,

parvovirus B19, arbovirus, retrovirus (HIV), virus de la parotiditis, hepatitis C, *Campylobacter* y más recientemente al COVID-19.

En general, los pacientes afectados de miositis por COVID-19 presentan clínica respiratoria concomitante, pero la miositis viral aguda puede ser la única manifestación de infección por COVID-19, sin síntomas respiratorios. Al igual que en otras complicaciones de la COVID-19, la miositis puede persistir más tiempo, hasta 1 mes. En raras ocasiones, las miositis virales pueden ocasionar una rabdomiólisis severa con riesgo de fallo renal e incluso fallo multiorgánico.

Ante una miositis aguda se debe plantear el diagnóstico diferencial con rabdomiólisis secundaria a enfermedades metabólicas (trastornos del metabolismo energético muscular), reacciones a fármacos o abuso de drogas como heroína o cocaína o, raramente, como consecuencia de alteraciones tiroideas, tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, frecuentemente desencadenadas tras una infección viral. Todos estos casos pueden ser de mayor gravedad que la miositis viral, pudiendo aparecer complicaciones locales, como síndrome compartimental secundario a hinchazón muscular, y sistémicas, como coagulopatía intravascular diseminada, arritmias cardíacas, hipovolemia, *shock*, fallo respiratorio y, especialmente, fallo renal agudo; pueden asociarse signos de afectación del SNC, incluso coma. La liberación de electrolitos y ácidos orgánicos puede ocasionar hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia o hipercalcemia y acidosis metabólica, potencialmente fatal, especialmente en presencia de fallo renal.

También se debe plantear el diagnóstico diferencial con el inicio o descompensación de una miopatía, especialmente distrofias musculares o enfermedades musculares inflamatorias como dermatomiositis y polimiositis.

Ante la sospecha de miositis aguda, además de CK, conviene determinar transaminasas y troponina en sangre y mioglobina en orina, y realizar un ECG. Se debe valorar fundamentalmente la presencia de extrasístoles ventriculares y signos de isquemia (elevación del ST en precordiales izquierdas).

La evolución en general es favorable, casi siempre autolimitada, y mejora con el tratamiento sintomático antiinflamatorio. La resolución completa de la sintomatología se produce generalmente en 24-72 horas, aunque la normalización analítica ocurre en 15-30 días. El riesgo que vigilar ante elevada hiperCKemia, que se acompañaría de mioglobinuria, es la insuficiencia renal prerrenal, cuya prevención y tratamiento es la hidratación y el mantenimiento de diuresis.

Durante el periodo epidémico de la gripe, y si presenta buen estado general y los niveles de CK no son muy altos, el trata-

miento puede ser domiciliario: reposo relativo, hidratación abundante e ibuprofeno a dosis de 10 mg/kg.

Se debe valorar ingreso hospitalario ante:

- Ausencia de periodo epidémico gripal.
- Antecedente de cuadro previo similar no estudiado: miositis o rabdomiólisis.
- Afectación del estado general.
- Imposibilidad para la deambulaci3n.
- Síntomas atípicos.
- CK muy elevadas, aunque sea en periodo epidémico gripal.
- Mioglobinuria (hematuria en Labstix® y ausencia de hemáties en sedimento).
- Elevaci3n de troponina y/o alteraci3n del ECG. Indicadas ecocardiografía y determinaci3n de ProBNP.

Es necesario comprobar la normalizaci3n de las CK tras 4-6 semanas del cese de la clínica (Anexo II, hoja de informaci3n de miositis).

INDICACIONES DE DETERMINACI3N DE CK

La determinaci3n de CK es una técnica sencilla de gran rentabilidad diagn3stica, puesto que su elevaci3n orienta claramente a un número limitado de enfermedades musculares. Se debe realizar ante:

- Sospecha de miositis.
- Control analítico de una miositis.
- Estudio del recién nacido o lactante hipotónico. Especialmente los recién nacidos pueden tener cifras más elevadas de CK, no indicativas de patología. La elevaci3n persistente significativa de las CK orienta a miopatía, y si es moderada o intensa, a distrofia muscular congénita.
- Estudio del recién nacido o lactante con sospecha de enfermedad neuromuscular por persistentes dificultad respiratoria, estridor, trastornos de la succi3n o degluci3n y/o frecuentes atragantamientos.
- Artrogriposis y deformidades articulares en recién nacidos.
- Deformidades de columna y/o pies, especialmente cavos.
- Mialgias.
- Sospecha de mioglobinuria por orinas oscuras.
- Debilidad.
- Fatigabilidad.
- Torpeza motriz.
- Alteraciones de la marcha, especialmente marcha de puntillas.

- Hipertransaminasemia. Las transaminasas pueden ser de origen muscular, en cuyo caso siempre habrá hiperCKemia. Es frecuente el diagnóstico de niños con enfermedad de Duchenne en etapa presintomática a partir de una hipertransaminasemia.
- Retraso psicomotor y trastornos del neurodesarrollo. Las distrofinopatías pueden asociar trastornos del neurodesarrollo, habitualmente presentes antes de la clínica muscular, con variables como discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista y trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad. La enfermedad de Danon es otra enfermedad de herencia ligada a X que asocia discapacidad intelectual, hiperCKemia y miocardiopatía en varones, y también en mujeres, especialmente la miocardiopatía.
- Miocardiopatías. Diversas miopatías pueden asociar miocardiopatía o arritmias cardíacas, que pueden ser el mayor determinante pronóstico: distrofinopatías y enfermedad de Danon en afectos y portadoras, miopatías mitocondriales y defectos de la β -oxidación mitocondrial, miopatías lipídicas, enfermedad de Pompe, distrofia de Emery-Dreifuss, desminopatía, miopatía miofibrilar... La cardiomiopatía puede ser la presentación inicial.

LA HIPERCKEMIA PUEDE ENCONTRARSE EN LAS SIGUIENTES CIRCUNSTANCIAS EN NIÑOS

- Paciente asintomático, hallazgo relativamente frecuente al determinar CK por clínica inespecífica o tras encontrar elevación de transaminasas. La ausencia de síntomas neuromusculares no excluye una distrofia muscular o miopatía.
- Miositis aguda.
- Clínica sugestiva de distrofia muscular u otras miopatías, incluidas las miopatías inflamatorias y metabólicas: mialgias con o sin calambres, fatigabilidad, rigidez y debilidad musculares, reversibles e inducidas por ejercicios.
- Cifras oscilantes de CK, que se pueden encontrar en trastornos del metabolismo energético muscular con intolerancia al ejercicio en mayor o menor grado. Es aconsejable en estos casos repetir las determinaciones tras el ejercicio si el niño colabora, y tras el reposo relativo: vida normal sin realizar ningún deporte o ejercicio físico durante 3-4 días.
- Niño con retraso psicomotor global o discapacidad intelectual. Es obligado descartar distrofinopatía, especialmente la enfermedad de Duchenne y también la enfer-

medad de Danon, ambas de herencia ligada a X. La discapacidad intelectual, dada su alta prevalencia, puede deberse a otra alteración genética diferente a la causal de la hiperCKemia.

- Asociada a enfermedades sistémicas, colagenosis, neoplasias, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo...
- Rabdomiólisis en individuos sanos por ejercicio intenso, infecciones, algunos fármacos y drogas, intoxicaciones y traumatismos. En niños se puede producir como consecuencia de muchas condiciones adquiridas como frío, golpe de calor, traumatismos, viriasis (influenza A, SIDA, enterovirus) e infecciones bacterianas (sepsis por gramnegativos o por estafilococos). En estos casos deberemos establecer un control-seguimiento clínico-analítico para tratar de descartar que no hay una patología de base muscular que favorezca la situación de rabdomiólisis. La rabdomiólisis también se produce ante alteraciones metabólicas (cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, hipernatremia, hipocaliemia), cocaína y otros estimulantes, tóxicos y venenos, estatus asmático, anestesia general y actividad muscular excesiva (convulsiones, ejercicio extremo, posturas distónicas y espásticas). A destacar la frecuente e inespecífica elevación de las CK como consecuencia de convulsiones prolongadas o repetidas o de excesiva actividad muscular ante grave espasticidad o distonía.

ESTUDIO, INFORMACIÓN Y SEGUIMIENTO ANTE HIPERCKEMIA/SOSPECHA DE ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR

Como ya se ha comentado, se ha producido un radical cambio en la orientación diagnóstica y en las opciones terapéuticas de las enfermedades neuromusculares que debutan en la infancia por las opciones de terapias génicas, con resultados mejores cuanto más precozmente se inicie el tratamiento (“tiempo es motoneurona”), por lo que la identificación de una enfermedad muscular a partir de una hiperCKemia debe hacerse de forma rápida, casi urgente, si la posibilidad es de DMD, especialmente en niños menores de 5 años sin o con poca afectación funcional muscular.

Con frecuencia convendrá comprobar la elevación de la CK en una segunda y tercera determinación, separadas en 2-4 semanas. Si existe posibilidad de DMD en un niño asintomático, por cifra de CK mayor de 10 veces la cifra normal en un niño menor de 5 años, se debe ir lo antes posible al estudio genético.

- Debe informarse de la posibilidad de un problema hereditario y riesgo de repetición. Agilizar el estudio si la madre está embarazada. En los demás casos, se debe aconsejar evitar el embarazo hasta finalizar el estudio.
- Es aconsejable informar sobre rabdomiólisis (Anexo I).
- Estudio cardiológico e informar acerca de la necesidad de vigilancia cardiológica, si existe enfermedad neuromuscular identificada o posible. El ECG puede tener un patrón muy característico, como en las enfermedades de Danon y Pompe.
- Anamnesis personal y exhaustiva familiar. Preguntar por fatigabilidad, debilidad y calambres, y si el ejercicio desencadena síntomas. Preguntar por episodios de rabdomiólisis y, si aparecen, consultar si existe algún desencadenante: fiebre, ejercicio, ayuno o anestesia.
- Exploración minuciosa y, si es necesario, también de padres u otros familiares.
- Estudio genético realizado según el protocolo establecido por Genética y Neuropediatría. Habitualmente se realiza en primer lugar el análisis del gen de la distrofina mediante la técnica MLPA, que identifica grandes deleciones (65% de los varones afectados) o duplicaciones (6% de varones afectados), en ocasiones de varios exones, del gen de la dis-

trofina. Si el estudio es negativo se realizará el estudio de secuenciación orientado a distrofias musculares (incluidas las mutaciones puntuales causa de distrofinopatías), enfermedad de Pompe, enfermedades mitocondriales de herencia mitocondrial y nuclear, y otras miopatías.

Los estudios genéticos han revolucionado completamente el estudio de sospecha de la enfermedad neuromuscular y de hiperCKemia significativa. Hoy día se pueden evitar extensos estudios neurometabólicos (ionograma, glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, LDH, GOT, GPT, aldolasa, carnitina libre, lactato, piruvato, amonio, calcio, fósforo, magnesio, mioglobina, aminoácidos en plasma, acilcarnitinas en orina, test de isquemia más esfuerzo ante sospecha de trastornos del metabolismo energético muscular, estudio de actividad enzimática de enfermedad de Pompe en gota de sangre seca).

Si el estudio genético establece el diagnóstico, con frecuencia se podrán evitar el estudio neurofisiológico (EMG) y la resonancia magnética muscular para el estudio de miopatías. Raramente se realiza hoy día una biopsia muscular en el estudio de las enfermedades de la unidad neuromuscular.

En niños asintomáticos y estudios normales pueden ser aconsejables controles periódicos anuales o bianuales, especialmente cardiológicos.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- El pediatra de Atención Primaria (AP) debe conocer que la hiperCKemia en ausencia de miositis viral orienta a enfermedad muscular hereditaria.
- Las enfermedades musculares hereditarias pueden ser de herencia autosómica recesiva y de transmisión vertical (ligada a X, dominante o materna mitocondrial), de forma que el asesoramiento genético puede exceder al núcleo familiar primario.
- El pediatra de AP debe conocer las indicaciones de determinación de CK, incluidas la hipertransaminasemia y las miocardiopatías sin causa conocida y el estudio de retraso psicomotor patológico.
- El pediatra de AP tiene una gran responsabilidad en el control y estudio de una hiperCKemia.
- Ante una hiperCKemia sintomática y/o con historia familiar, se debe derivar a estudio sin demora.
- Una hiperCKemia obliga a vigilar la existencia de miocardiopatías, que pueden ser el primer signo de algunas enfermedades neuromusculares.
- Existen raras enfermedades neuromusculares con opción de tratamiento específico, que pueden asociar hiperCKemia: miopatía inflamatorias, enfermedad de Pompe y algunas miastenias congénitas.
- Se ha producido un radical cambio en la orientación diagnóstica y opciones terapéuticas de las enfermedades neuromusculares que debutan en la infancia por las opciones de terapias génicas, con resultados mejores cuanto más precozmente se inicie el tratamiento (“tiempo es motoneurona”), por lo que la identificación de una enfermedad muscular a partir de una hiperCKemia debe hacerse de forma rápida, casi urgente, si la posibilidad es de distrofia muscular de Duchenne, especialmente en niños menores de 5 años sin o con poca afectación funcional muscular.
- Los estudios genéticos han revolucionado completamente el estudio de sospecha de enfermedad neuromuscular y de hiperCKemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Beecroft SJ, Lamont PJ, Edwards S, Goullée H, Davis MR, Laing NG, *et al*. The Impact of Next-Generation Sequencing on the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hereditary Neuromuscular Disorders. *Mol Diagn Ther*. 2020;24(6):641-52.
- Cassim F, Soni AJ, Murphy S. Severe acute inflammatory myositis and rhabdomyolysis in paediatric SARS-CoV-2-associated MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children). *BMJ Case Reports*. 2021;14(8):e243112.
- Fernandez C, Maues de Paula A, Figarella- Branger D, Krahn M, *et al*. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology*. 2006; 66(10):1585-7.
- Gupta L, Lilleker JB, Agarwal V, Chinoy H, Aggarwal R. COVID-19 and myositis-unique challenges for patients. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021;60(2):907-10.
- Katzberg H, Karamchandani J, So YT, Vogel H, Wang CH. End-stage cardiac disease as an initial presentation of systemic myopathies: case series and literature review. *J Child Neurol*. 2010;25(11):1382-8.
- Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, Hilton-Jones D; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol*. 2010;17:767-73.
- Magee H, Goldman RD. Viral myositis in children. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):365-8.
- Oskoui M, Servais L. Spinal Muscular Atrophy. *Continuum (Minneapolis)*. 2023; 29(5):1564-84.
- Pradhan S, Das A, Anand S. Benign Acute Childhood Myositis: A Benign Disease that Mimics More Severe Neuromuscular Disorder. *J Pediatr Neurosci*. 2018;13(4):404-9.
- Ministerio de sanidad. Protocolo farmacoclinico del tratamiento con onasemnogén abeparvovec (zolgensma[®]) en *pacientes con atrofia muscular espinal en el Sistema Nacional de Salud*. Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia. En: Ministerio de Sanidad [en línea] [consultado del 12/03/2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/docs/20220408_Protocolo_farmacoclinico_Zolgensma_AME.pdf
- Querin G, Colella M. Gene therapy for primary myopathies: literature review and prospects. *Arch Pediatr*. 2023;30:8S18-23.
- Sabouraud P, Cuisset JM, Cances C, Chabrier S, Antoine JC, Richelme C, Chabrol B, Desguerre I, Rivier F; Commission Maladies Neuromusculaires de la Société Française de Neurologie Pédiatrique. Diagnostic approach of hyperCKemia in childhood. *Arch Pediatr*. 2009;16(6):678-80.
- Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):63.
- Walker RH, Jung HH, Danek A. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology*. 2007;68(7):535.