

Enfermedades musculares en la infancia y adolescencia (IX)

Abordaje diagnóstico clínico y neurofisiológico de las enfermedades musculares



S.I. Pascual Pascual
Profesor Asociado U. Autónoma de Madrid
Servicio de Neurología Pediátrica
Hospital U. "La Paz". MADRID

Madrid 22 marzo, 2012

ENFERMEDADES MUSCULARES.

Sospecha

- Hipotonía
- Debilidad
- ROT abolidos o atenuados
- Fatigabilidad
- Atrofia muscular. Distribución.
- Sin signos de afectación SNC

Enfermedades asociadas a HIPOTONIA

SNC + SNP

- Leucodistrofias (Krabbe, metacromática)
- Citopatías mitocondriales
- Distrofia muscular congénita (Fukuyama)
- Distrofia neuroaxonal infantil
- Enfermedades peroxisomales (Zellweger..)

SNC

- Encefalopatías agudas (ictus, hipoxia, infección..)
- Tóxicas (bilirrubina, fenobarbital, fenitoina, sedantes..)
- Encefalopatías traumáticas
- Hidrocefalias
- Parálisis cerebral (atónica, atáxica..)
- Cromosomopatías (Down...)
- Otras enfermedades genéticas (Prader-Willi, ..)
- Enfermedades metabólicas (Tay-Sach, hiperamoniemia, hiperglicinemia, manosidosis, fucosidosis..)

Enfermedades asociadas a HIPOTONIA, cont..

SNP: Médula (asta anterior)

- Malformaciones
(espina bífida, siringomielia, ..)
- Tumores medulares
- Degeneración de asta anterior:

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Tipo I (Werdnig-Hoffman)

Tipo II (forma intermedia)

Tipo III (Kugelberg-Welander)

Tipo IV (Adultos)



2 casos AME III

Enfermedades asociadas a HIPOTONIA, cont..

SNP: Neuropatías periféricas

- **Adquiridas**

 - Polineurorradiculoneuritis aguda (Guillain-Barré)**
 - Polineuritis crónica inflamatoria desmielinizante**

- **Hereditarias (Charcot-Marie-Tooth y variantes)**

ENFERMEDADES MUSCULARES

- **Distrofias musculares**

 - Congénitas

 - Distrofinopatías (Duchenne, Becker, Hiper CPK)

 - Miopatías de cinturas

 - Miopatias distales

 - Distrofia miotónica de Steinert

- **Miopatías congénitas**

- **Miotonías congénitas**

- **Miopatías metabólicas**

 - Mitocondriales

 - Glucogenosis

- **Miastenia gravis**

- **Miopatías adquiridas**

DEBILIDAD.

Escala de fuerza muscular MRC

(Medical Research Council)

- 0 Sin contracción visible**
- 1 Contracción muscular sin movimiento**
- 2 Movimiento de la articulación sin
oponerse a la gravedad**
- 3 Movimiento activo contra la gravedad**
- 4 Movimiento contra la gravedad y
contra resistencia**
- 5 Fuerza normal**

ENFERMEDADES MUSCULARES.

Diagnóstico

- Distribución de atrofia y debilidad.
- Modo de presentación:
 - aguda/crónica
 - signos acompañantes (mialgias..)
 - edad
- Historia familiar
- CPK
- EMG-ENG
- Estudios genéticos
- Biopsia muscular

ENFERMEDADES MUSCULARES.

Diagnóstico

- Distribución de atrofia y debilidad.
- **Modo de presentación:**
 - aguda/crónica**
 - signos acompañantes**
 - edad
- CPK
- EMG-ENG
- Historia familiar
- Estudios genéticos
- Biopsia muscular

Trastorno episódico o constante

☿ Episódico:

SNC: Estado postcrisis epiléptica

Ataque isquémico transitorio

Descompensación hidrocefalia

Ataxia

Músculo: Parálisis periódica (canalopatía sodio, calcio..)

Miopatía metabólica (Glucogenosis..)

☿ Constante

Debilidad muscular de comienzo agudo

☞ Trastorno general, extraneurológico

☞ Trastorno del SNC

☞ Trastorno neuromuscular:

- nervio
- de la transmisión neuromuscular
- muscular

Debilidad muscular de comienzo agudo

Exploración

☞ **Objetivable a esfuerzos mínimos**

Ver signos acompañantes: tono, atrofia, ROT, mialgias, consciencia..

- SNC
- Raíces, nervios periféricos o miopatías

☞ **Objetivable a esfuerzos mayores o prolongados (fatigabilidad)**

- Enf de transmisión neuromuscular (miastenia)
- Enf. Médica extraneurológica (cardiaca, respiratoria, suprarrenal, tras infección aguda..)

☞ **No objetivable en la exploración**

- Astenia (suprarrenal, diabetes,..)
- Psiquiátrica (depresión, trast. somatomorfo)
- Simulación

MIALGIAS

☉ M. inflamatorias:

viral, polimiositis, M. parasitaria, dermatomiositis, M. Granulomatosa, M. intersticial, M. Nodular localizada, Vasculitis, fascitis eosinofílica

☉ M. Tóxicas: alcohol, fármacos

☉ M. Endocrinológicas: hipotiroidismo, osteomalacia, hiperparatiroidismo.

☉ M. Hereditarias: Glucogenosis, Déficit CPT, déficit mioadenilato deaminasa, mitocondrial, distrofinopatías, miotonías canal sodio, hipertermia maligna.

☉ Otras: fibromialgia, polimialgia reumática, mialgia postviral, agregados tubulares, ..

Trastornos musculares tóxicos farmacológicos

- 🌀 **mialgia:** sulfametonio, clofibrato, salbutamol, litio, captopril, colchicina, procainamida, citotóxicos, zidovudina, cimetidina, penicilamina, enalapril, rifampicina, nifedipina.
- 🌀 **Miotonía:** betabloqueantes, beta-agonistas (fenoterol..), clofibrato, diuréticos (furosemida, etacrínico, acetazolamida)
- 🌀 **Miopatía necrotizante:** alcohol, gemfibrozil, estatinas, clofibrato, ciclosporina, zidovudina, cocaína, emetina.
- 🌀 **Miopatía mitocondrial:** zidovudina
- 🌀 **Miopatía inflamatoria:** penicilamina
- 🌀 **Miopatía autofágica:** cloroquina, vincristina, colchicina, amiodarona
- 🌀 **Atrofia fibras tipo II:** corticoides

Diferencia miopatía-no miopatía

ENFERMEDADES MUSCULARES.

Diagnóstico

- Distribución de atrofia y debilidad.
- Modo de presentación:
 - aguda/crónica
 - signos acompañantes (mialgias..)
 - edad
- **CPK**
- **EMG-ENG**
- Historia familiar
- Estudios genéticos
- Biopsia muscular

CPK sérica

Marcador bioquímico más fiable de enfermedad muscular.

Máxima elevación (más de 10 veces) en:

**rabdomiolisis aguda
miopatía inflamatoria
miopatía por fármacos
Distrofinopatías en estadio ambulante**

También está elevada en:

**miopatías metabólicas
(hipotiroidea, hipokalemia)**

Moderadamente elevada (3 a 10 veces) en:

**Trast. neurógenos crónicos.
Personas normales (Hiper CK aislada)
Riesgo de hipertermia maligna
Tras ejercicio extenuante
Tras trauma muscular, inyecciones, EMG.**

Levemente elevada o normal en:

**miopatías congénitas
síndromes miotónicos
miopatía tiroidea y corticoidea.**

OTRAS ENZIMAS MUSCULARES

Son de menor valor: GOT, GPT, LDH, Aldolasa

Pero hay que tener en cuenta que:

la hipertransaminasemia puede ser de origen muscular.

Pompe de inicio tardío

Pompe.- Casuistica-2

	Sandra N	Mauricio H	Miguel B	Alejandra I
CK	600-900	700-11.000	300-400	400-800
GOT/CPK	1/2. A 1/5.	1/2. A 1/5.	1/2. A 1/5.	1/3 a 1/4
EMG	Miopático Descargas repetitivas	Miopático muy activo	Neurógeno crónico	-
VCM y S	Normales	Normales	Normales	-
Biopsia muscular	Pompe	Pompe	Pompe	-
Actividad GAA	15% (músculo) 35%(linfocitos)	2% (linfocitos)	26-42% fibroblastos 3,5-7,5% linfocitos	10% (linfocitos)
Gen GAA	Heterozigoto compuesto	Heterozigoto compuesto	Heterozigoto compuesto	Heterozigoto compuesto
Padres	Heterozigotos	Heterozigotos	Heterozigotos	Heterozigotos
Hermanos heterozigotos	1/1	2/2	1/1	0/0

LACTATO VENOSO

Elevado en reposo y con poco ejercicio en:

trastornos mitocondriales
isquemia

Disminuido en metabolopatías con defecto de glucogenolisis:

miofosforilasa
fosfofructokinasa
fosfogliceromutasa
fosfoglicerokinasa

TEST DE EJERCICIO

Tras ejercicio isométrico repetitivo de los flexores del carpo (en isquemia o sin isquemia):

basal 1' 2' 4' 6' 10'

**láctico
amonio**

normal: aumento x 2 ó x 5

normal: aumento x3

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

☉ **EMG**

☉ **Estudios de conducción nerviosa
(ENG)**

☉ **Estudios de la transmisión muscular**

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

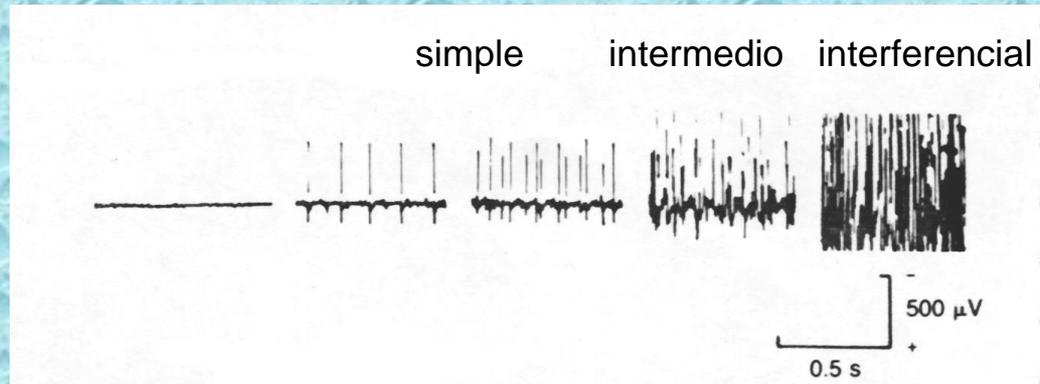
Indicaciones de la Electroneurografía y electromiografía.

- 1. Diferenciar la debilidad de **origen central y periférico**.
- 2. Diferenciar entre la alteración periférica de **origen neurógeno y miógeno**.
- 3. **Localización de la lesión neurógena:**
asta anterior, radiculopatía pre ganglionar o postganglionar, plexopatía, mononeuropatía, multineuropatía o polineuropatía.
- 4. **Indicar el tipo de polineuropatía:** motora o sensitiva, desmielinizante o axonal.
- 5. Determinación del **pronóstico** en las neuropatías.
- 6. Estudio de los trastornos de la unión neuromuscular (pre o postsinápticos).
- 7. Estudio de miopatías: grado de actividad de la lesión.

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

EMG

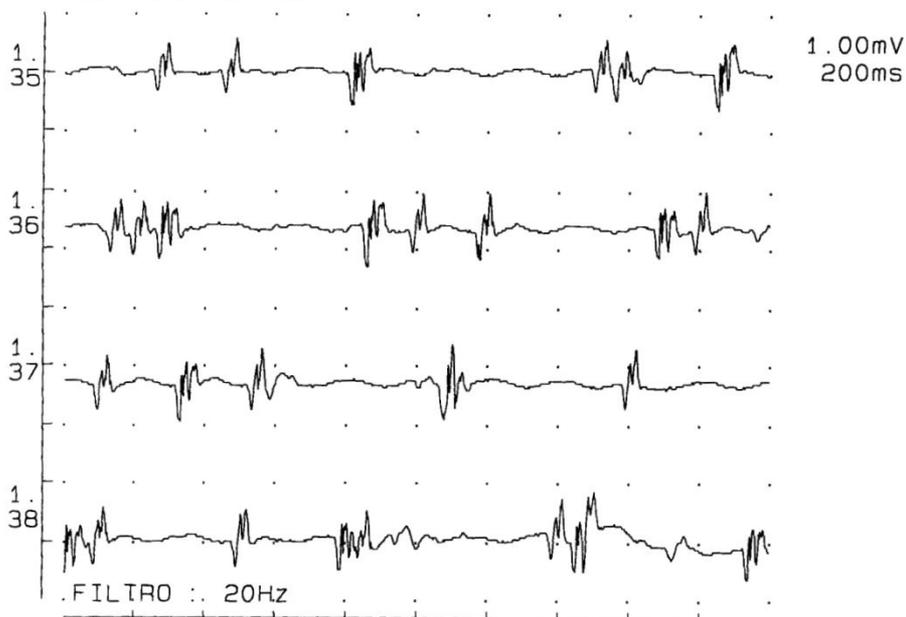
Patrón de reclutamiento



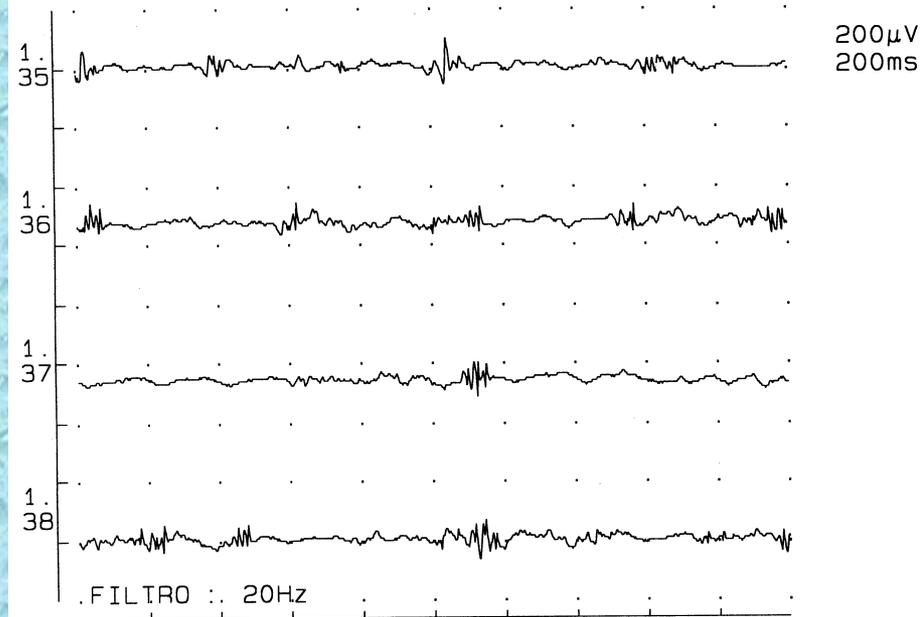
PUM polifásicos neurógenos

PUM polifásicos miopáticos

11 Spontaneous EMG



11 Spontaneous EMG



ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

EMG

PATRON EMG NEUROGENO

Duración media de los PUM aumentada
Amplitud media de los PUM aumentada
Aumento de la polifasia y presencia de potenciales satélites.

Patrón de reclutamiento con interferencia incompleta, reducida incluso a esfuerzos máximos.

Presencia de actividad espontánea:

- Fibrilaciones y ondas positivas.
- Descargas repetitivas.

PATRON EMG MIOPATICO

Duración media de los PUM disminuida
Amplitud media de los PUM disminuida
Aumento de la polifasia

Patrón de reclutamiento con interferencia precoz, a esfuerzos submáximos

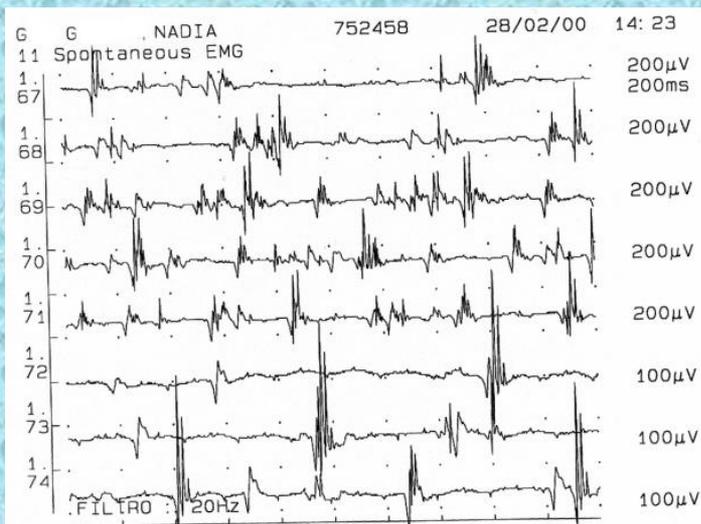
Presencia de actividad espontánea:

- Fibrilaciones y ondas positivas en casos de necrosis muscular
- Descargas miotónicas
- Descargas repetitivas complejas.

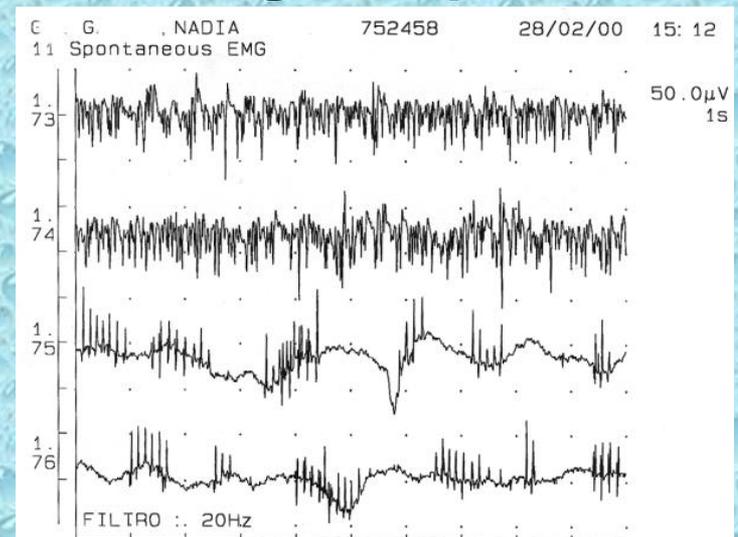
Dermatomiositis



Polifásicos miopáticos

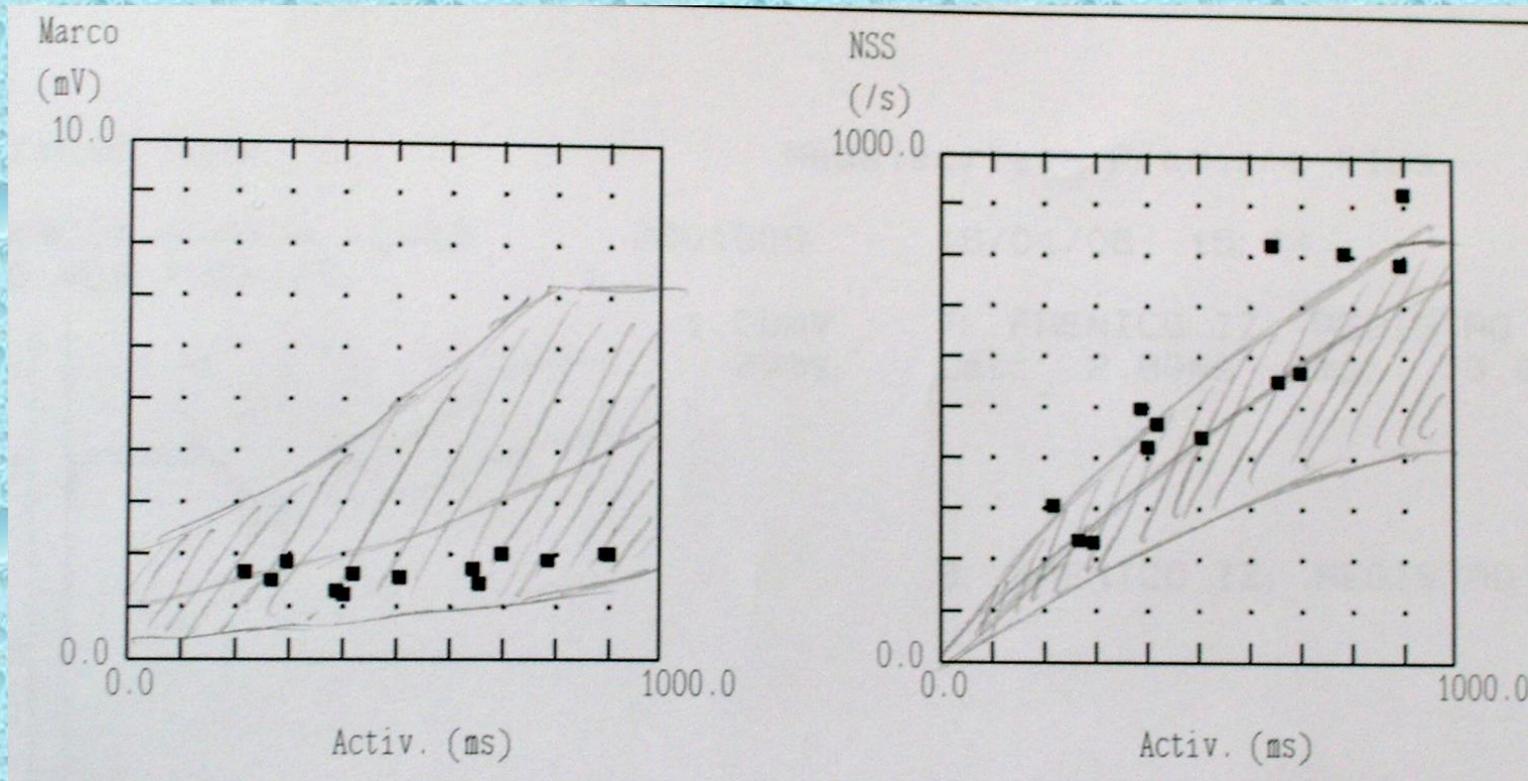


Descargas repetitivas



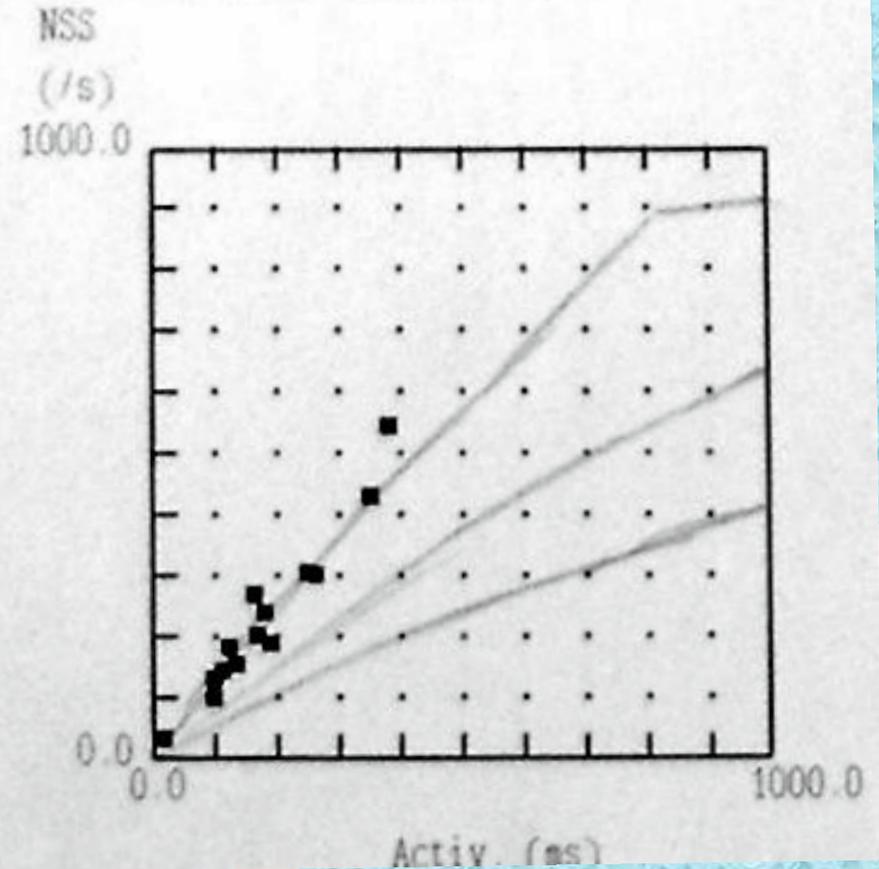
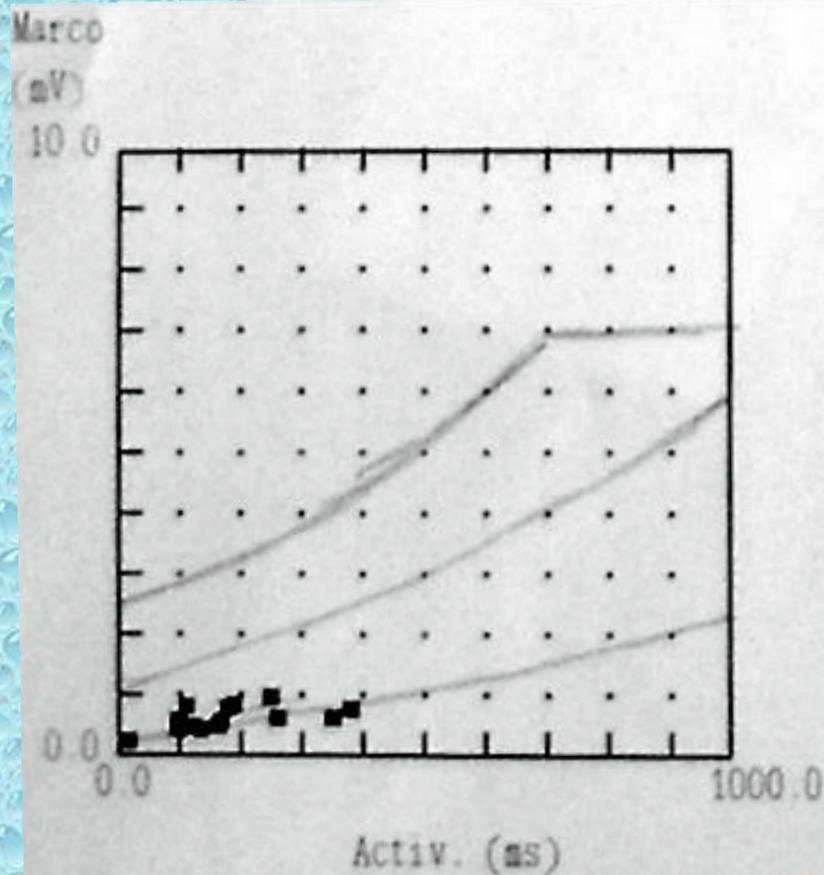
EMG análisis automático del patrón de interferencia

Miopatía nemalínica



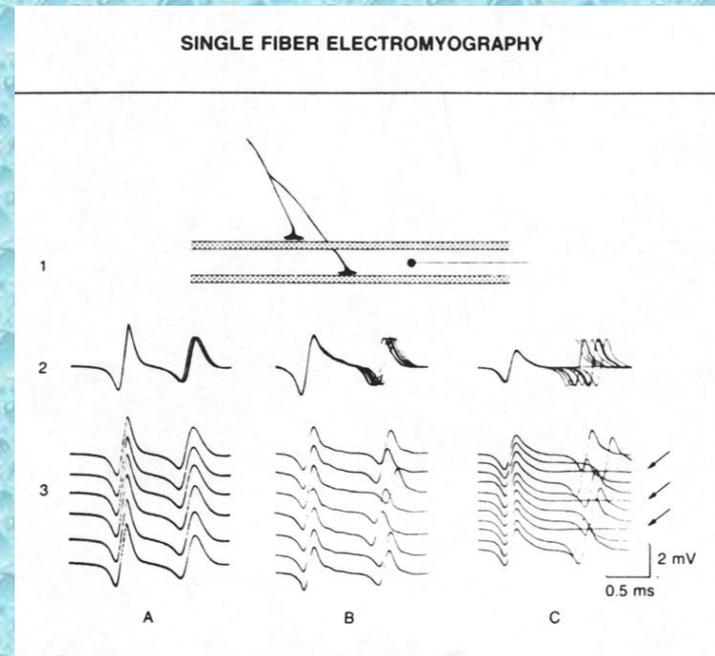
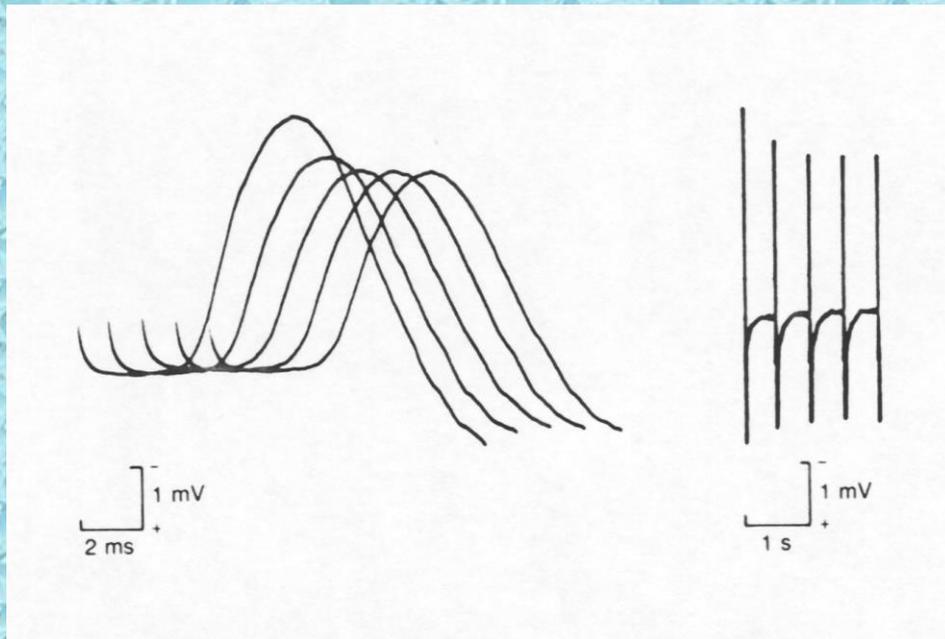
EMG análisis automático del patrón de interferencia

DM Duchenne



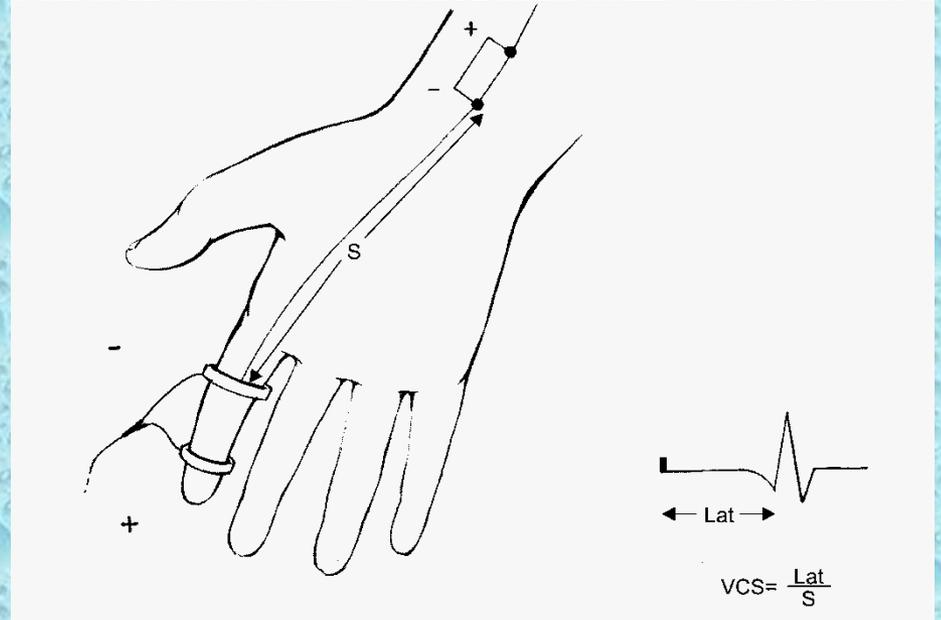
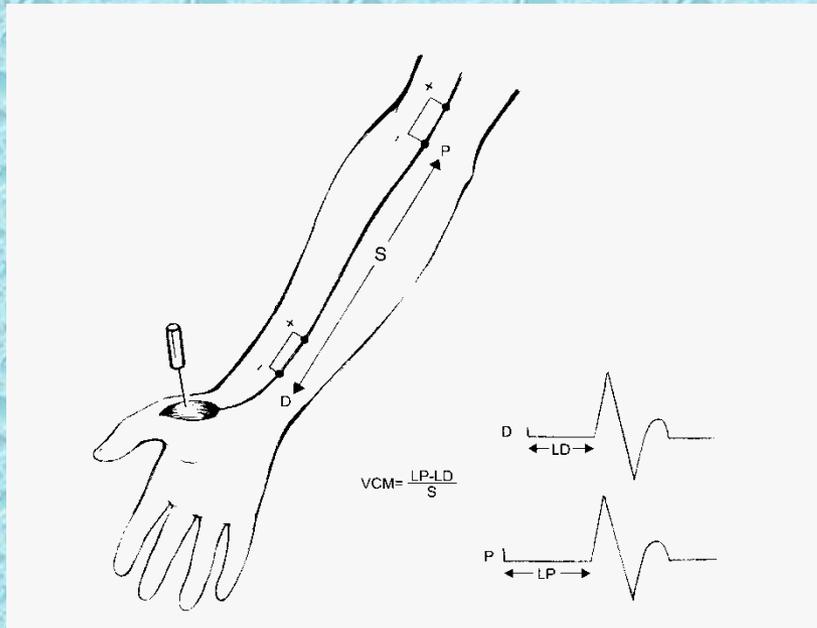
EMG estimulación repetitiva

EMG.- Jitter



ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

Velocidades de conducción



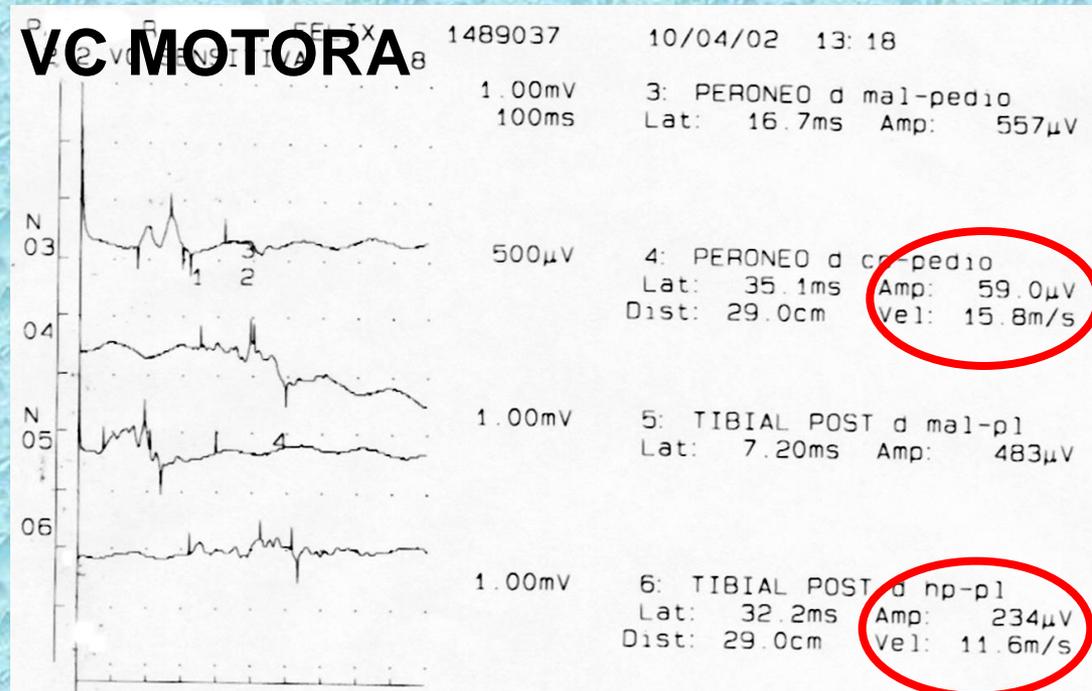
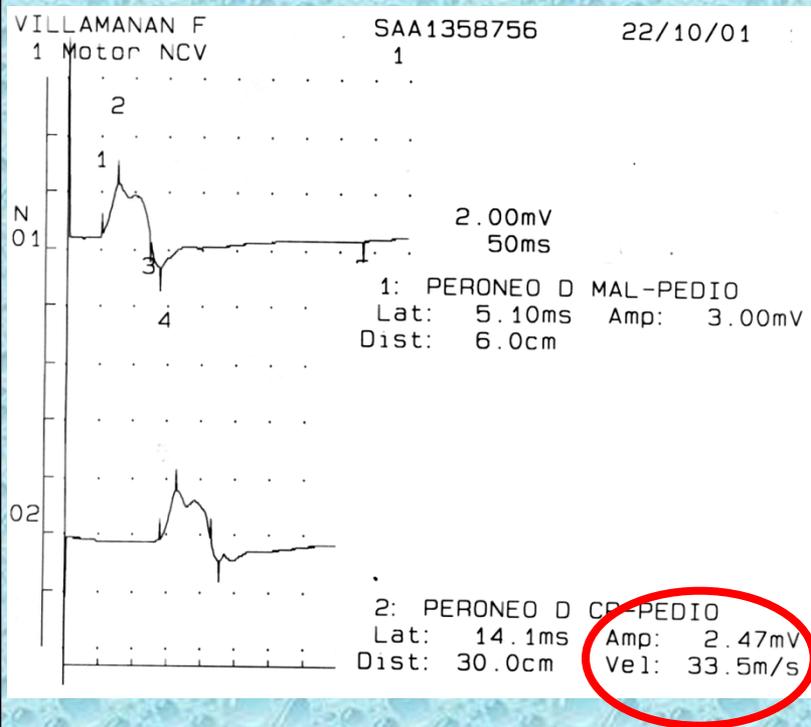
ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

Velocidades de conducción

		Degeneración axonal	Desmielinización
CONDUCCIÓN DEL NERVILO MOTOR	amplitud	disminuida	Normal o disminuida
	duración	Normal	dispersión
	morfología	Normal	Normal o multifásico
	Latencia distal	Normal	elevada
	velocidad	Normal o ligeramente disminuida	disminuida
CONDUCCIÓN DEL NERVILO SENSITIVO	amplitud	Disminuida o ausente	Normal, disminuida o ausente
	duración	Normal	aumentada
	morfología	Normal	Normal o anormal
	velocidad	Normal o ligeram. disminuida	disminuida

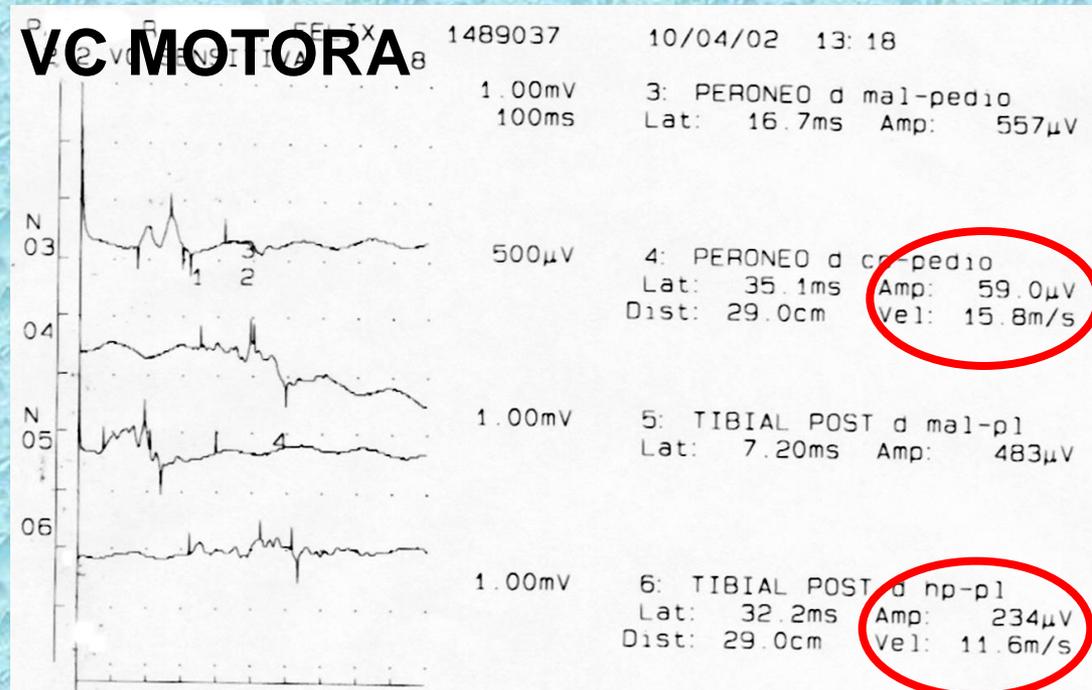
ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

Velocidades de conducción



ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

Velocidades de conducción



POLINEUROPATIA CRÓNICA

INFLAMATORIA DESMIELINIZANTE

DISTRIBUCION PROXIMAL vs DISTAL

Proximal → más probable miopatía

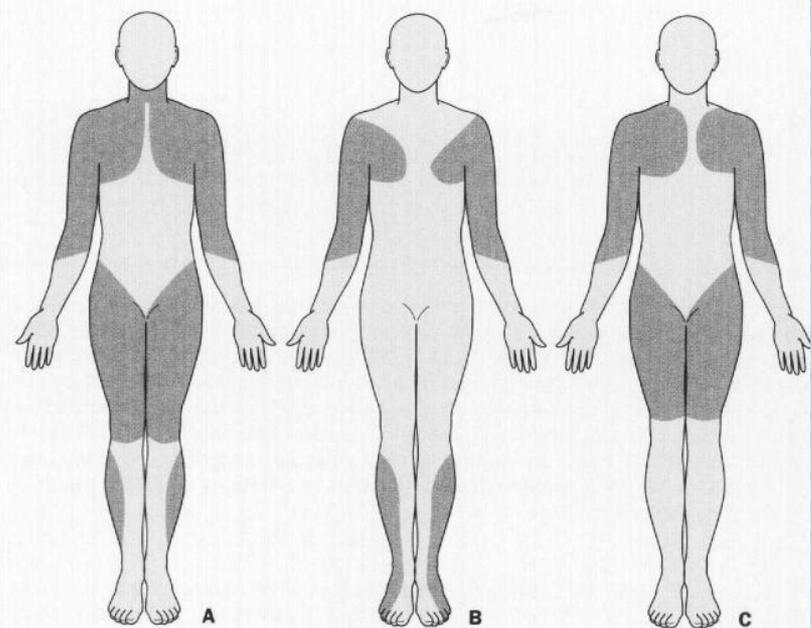
Distal → más probable neuropatía

CMT



Distrofias musculares

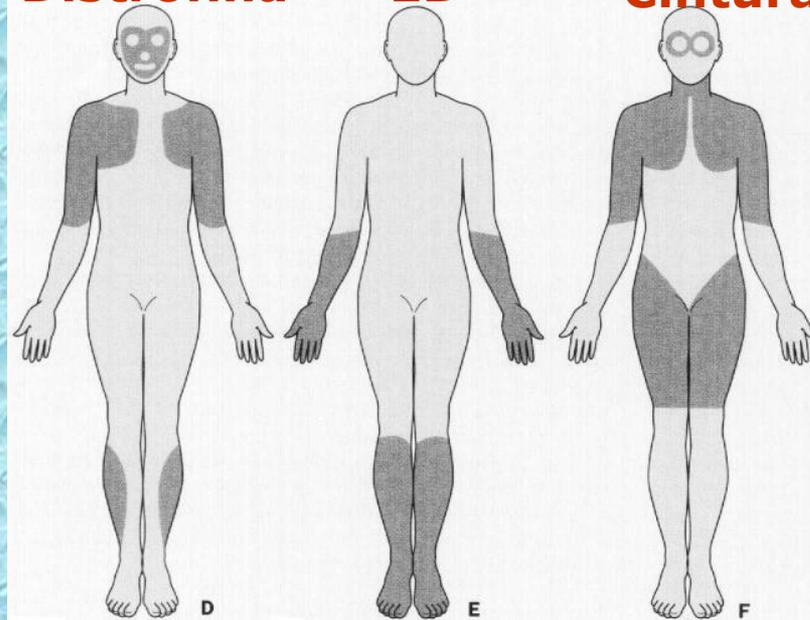
Distribución
debilidad



Distrofina

ED

Cinturas



FSH

Distal

OF

ENFERMEDADES MUSCULARES

- **Distrofias musculares**

 - Congénitas

 - Distrofinopatías (Duchenne, Becker, Hiper CPK)

 - Miopatías de cinturas

 - Miopatias distales

 - Distrofia miotónica de Steinert

- **Miopatías congénitas**

- **Miotonías congénitas**

- **Miopatías metabólicas**

 - Mitocondriales

 - Glucogenosis

- **Miastenia gravis**

- **Síndromes miasténicos congénitos**

- **Miopatías adquiridas**

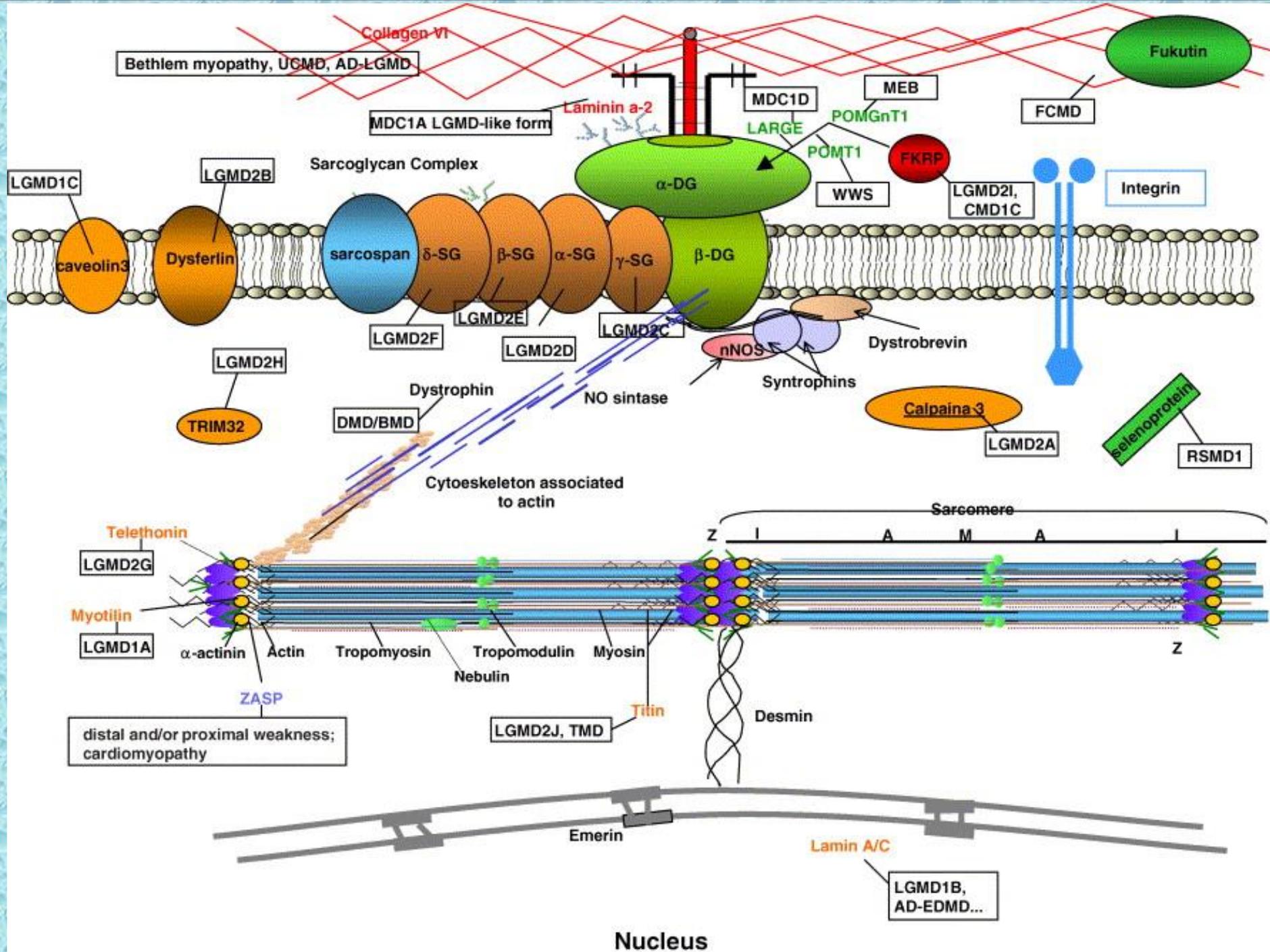
EDAD DE INICIO

CURSO

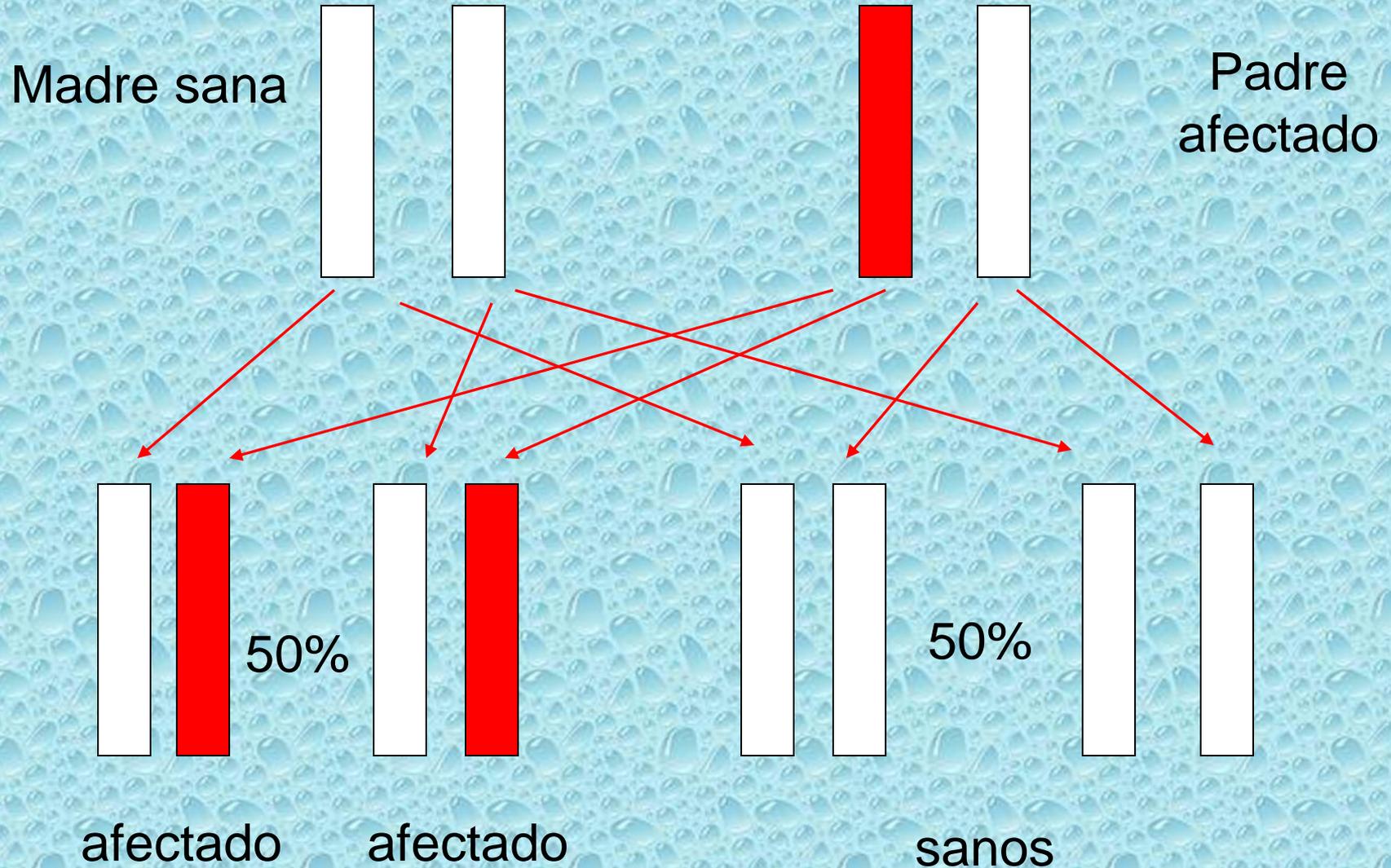
DISTRIBUCION DEBILIDAD

FATIGABILIDAD

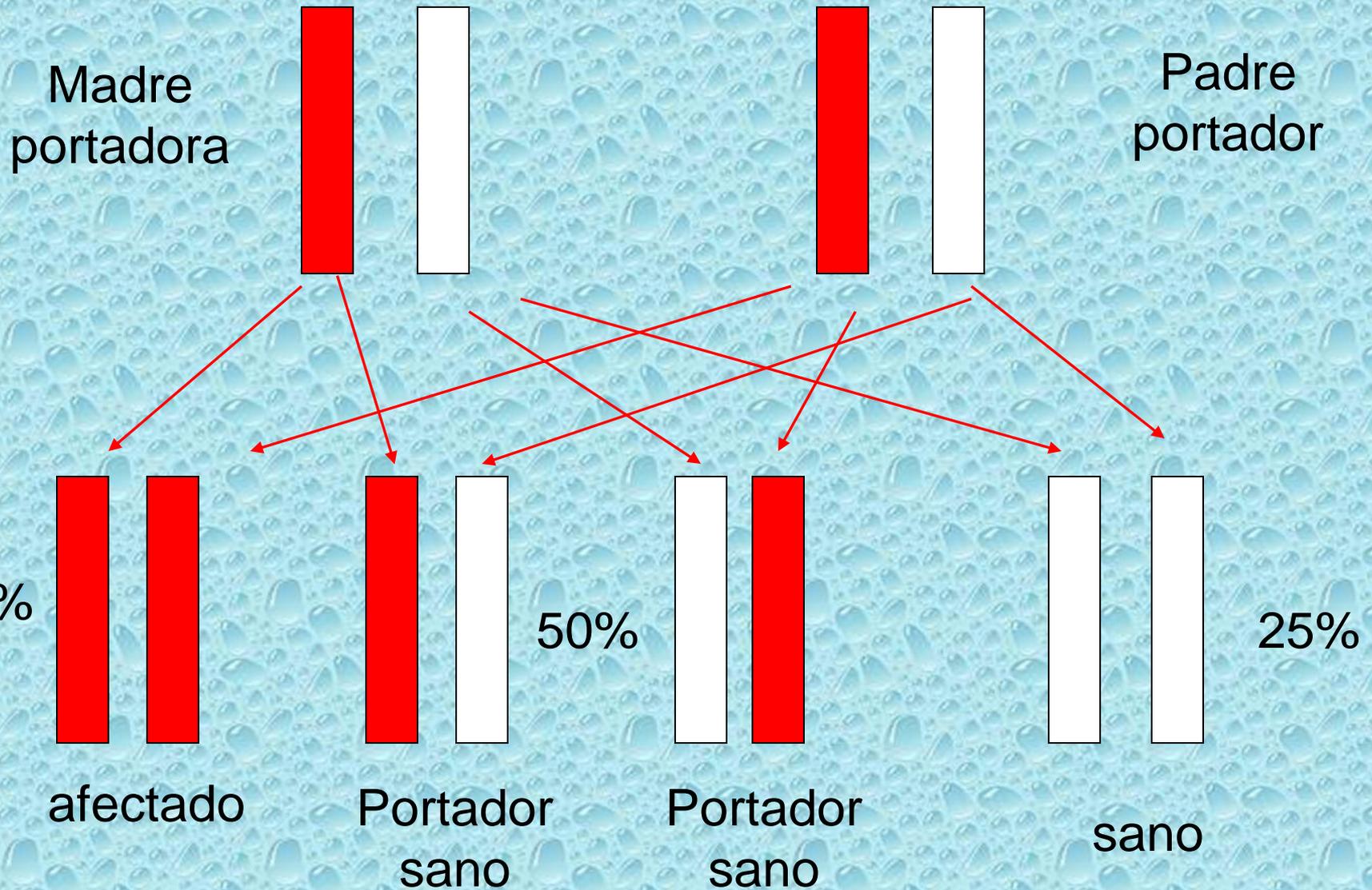
SIGNOS ACOMPAÑANTES



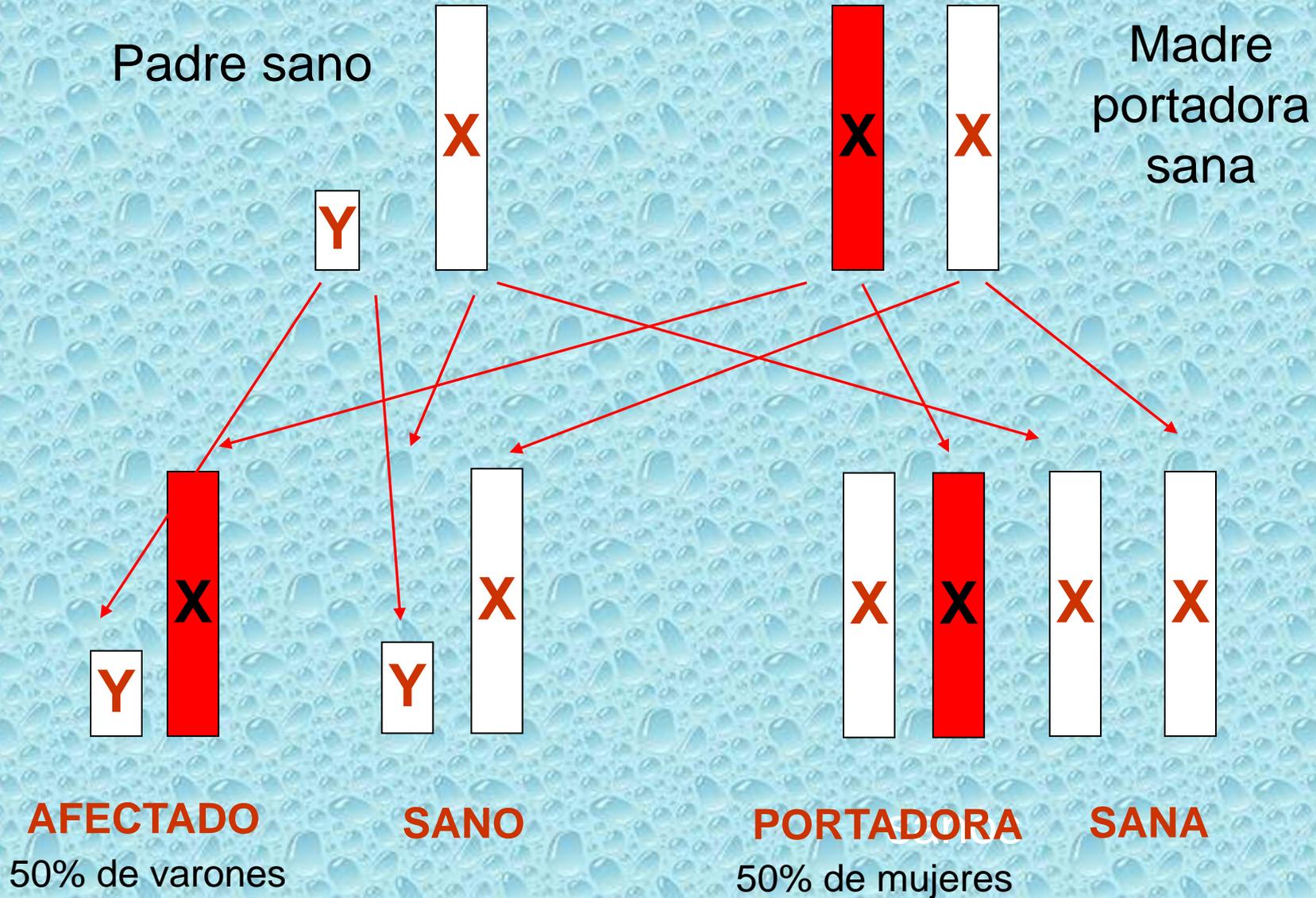
Transmisión autosómica dominante



Transmisión autosómica recesiva

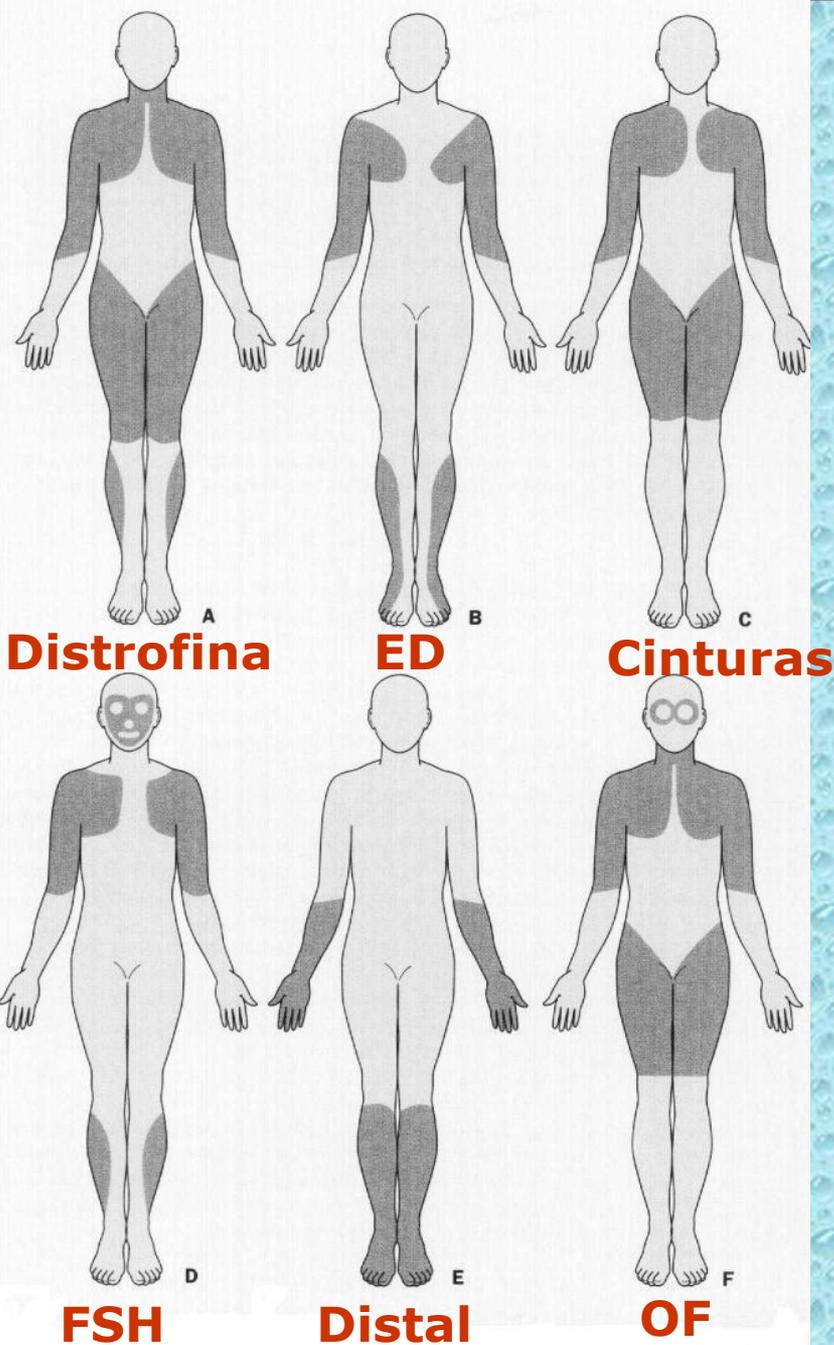


Transmisión recesiva ligada a X



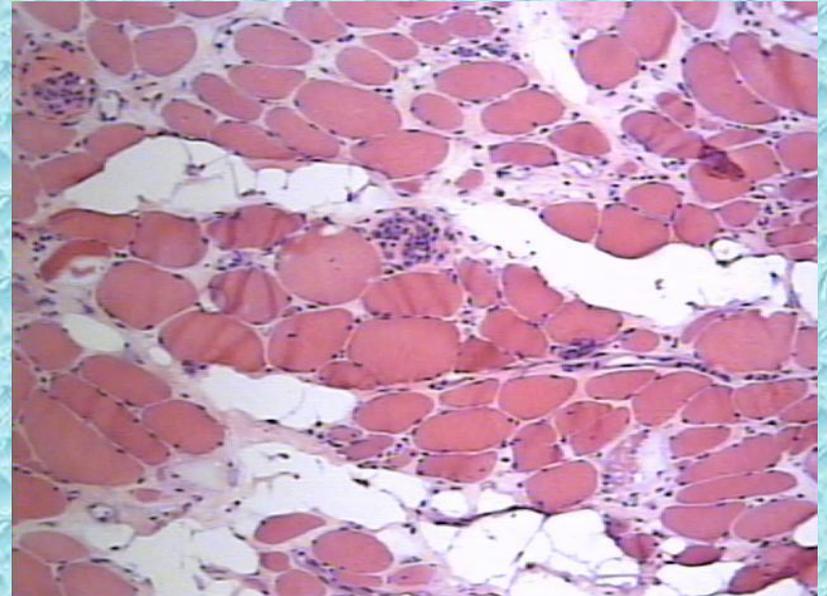
Distrofias musculares

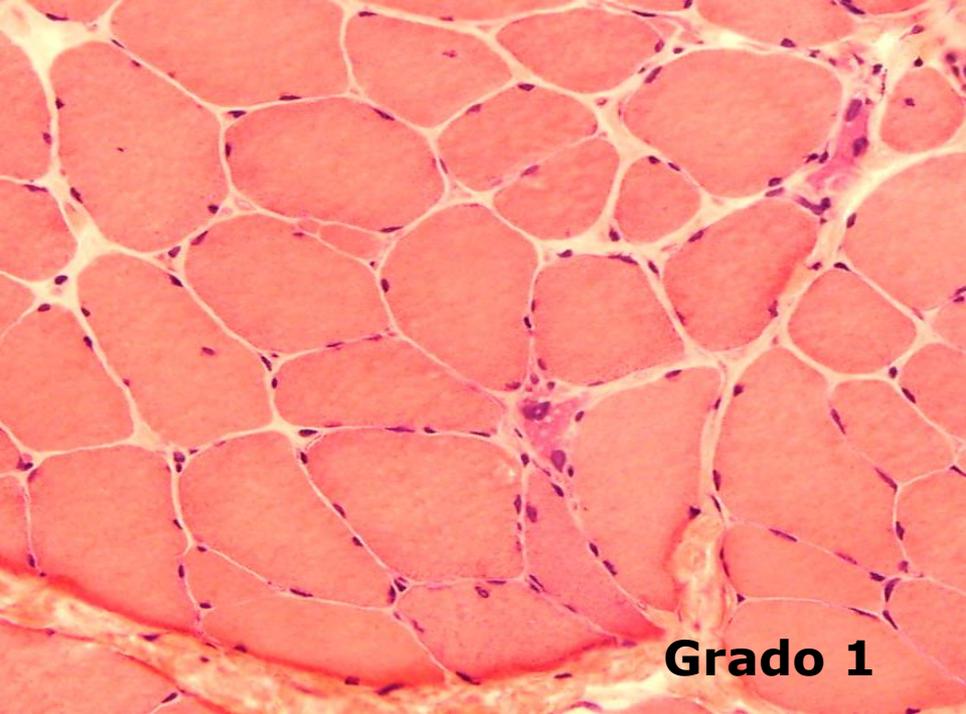
Distribución
debilidad



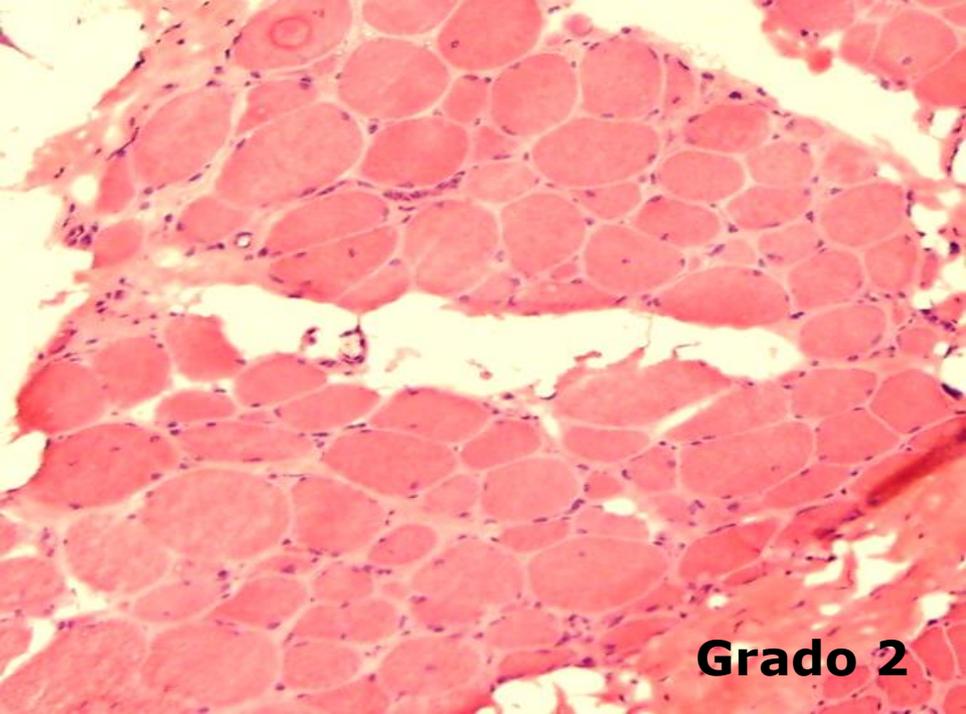
Biopsia Muscular-Patrón distrófico

- aumento de conectivo y grasa
- variabilidad en tamaño de fibras
- necrosis y regeneración de fibras.
- Núcleos Centrales, fibras apolilladas, espirales o lobuladas, vacuolas tapizadas, etc.

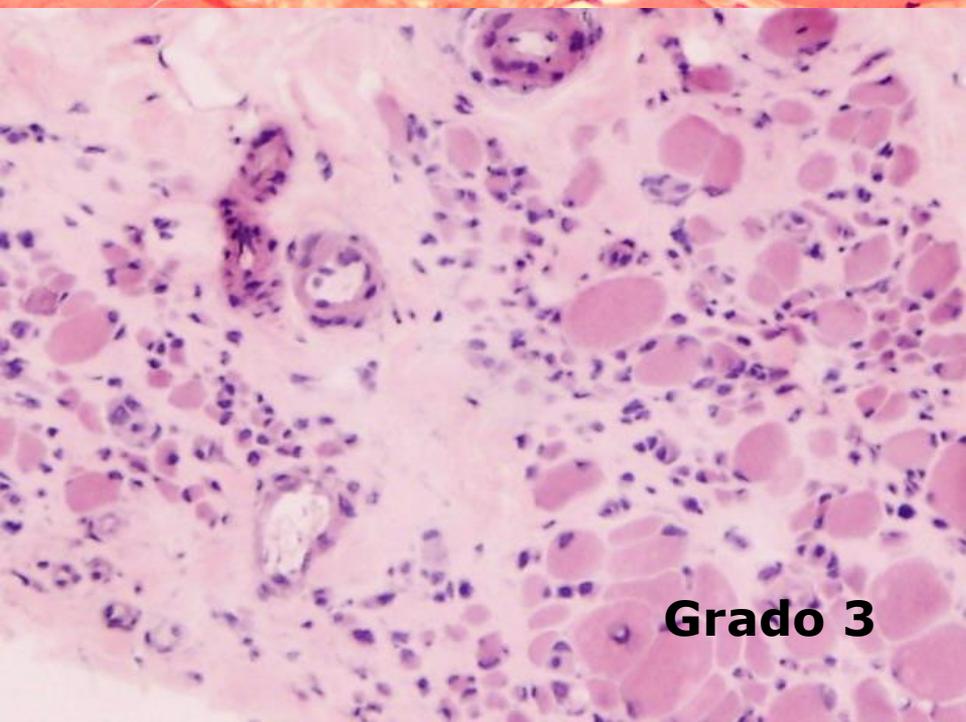




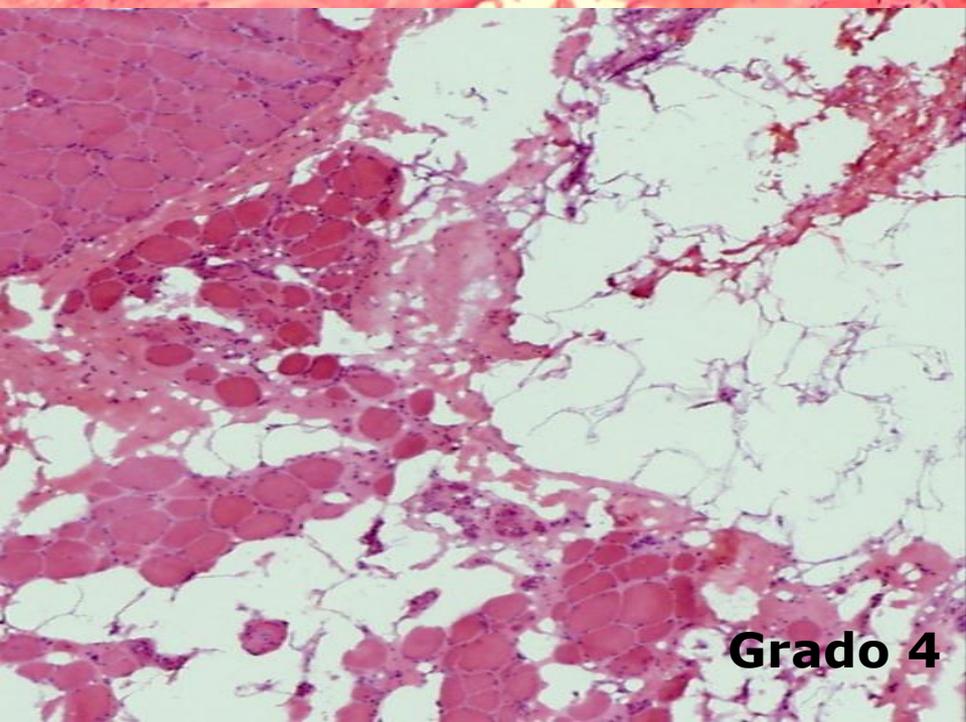
Grado 1



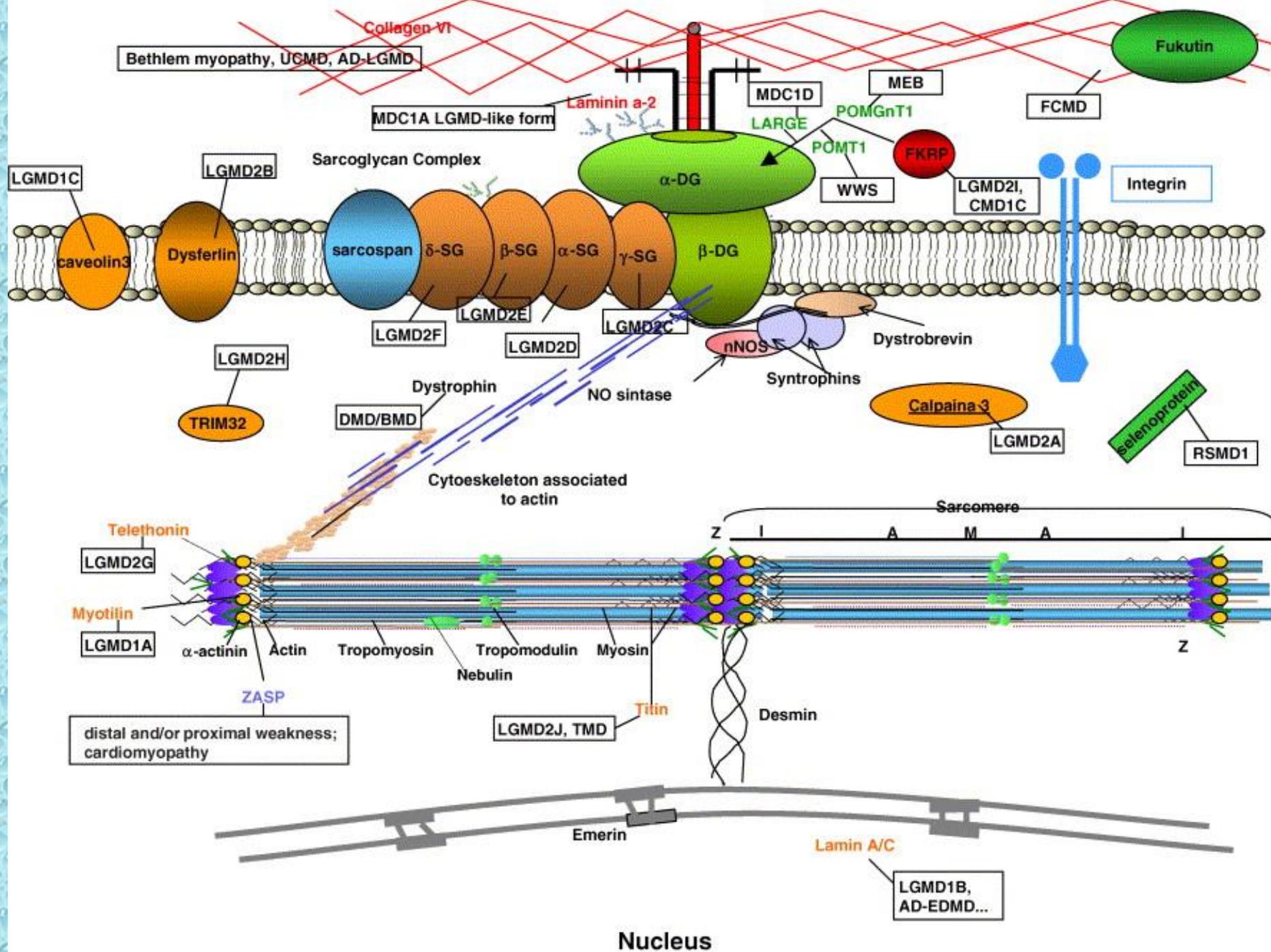
Grado 2



Grado 3



Grado 4



Disease	Mode of inheritance	Gene locus	Gene product
X-linked muscular dystrophies			
Duchenne/Becker muscular dystrophy	XR	Xp21	Dystrophin
Emery-Dreifuss muscular dystrophy	XR	Xq28	Emerin
Emery-Dreifuss muscular dystrophy	AD	1q11	Lamin A/C
Limb-girdle muscular dystrophy			
LGMD 1A	AD	5q22–q34 ¹²	
LGMD 1B	AD	1q11–21 ^{20,128}	Lamin A/C
LGMD 1C	AD	3p25	Caveolin-3
LGMD 1D	AD	6q22 ⁹⁴	
LGMD 1E	AD	7	
LGMD 2A	AR	15q15	Calpain-3
LGMD 2B	AR	2p13	Dysferlin
LGMD 2C	AR	13q12	γ -Sarcoglycan
LGMD 2D	AR	17q12–q21	α -Sarcoglycan
LGMD 2E	AR	4q12	β -Sarcoglycan
LGMD 2F	AR	5q33–q34	δ -Sarcoglycan
LGMD 2G	AR	17q11–q12	Telethonin (TCAP)
LGMD 2H	AR	9q3–q34	
Distal muscular dystrophy			
Miyoshi myopathy	AR	2p13	Dysferlin
Tibial muscular dystrophy	AD	2q31	Titin?
Congenital muscular dystrophy (CMD)			
"Classic" or "pure" CMD	AR	6q22	Lamimin α 2
Fukuyama CMD	AR	9q31–q33	Fukutin
α 7 integrin congenital myopathy	AR	12q13	α 7 Integrin
Rigid spine CMD	AR	1p35–36	
Muscle-eye–brain disease	AR	1p32–p34	
Other forms of muscular dystrophy			
Bethlem myopathy	AD	21q22	Collagen VI α 1
	AD	21q22	Collagen VI α 2
	AD	2q37	Collagen VI α 3
Epidermolysis bullosa and MD	AR	8q24–qter ¹¹⁵	Plectin
Oculopharyngeal muscular dystrophy	AD	14q11.2–q13 ²²	Poly A binding protein 2
Facioscapulohumeral muscular dystrophy	AD	4q35 ¹³³	
Myotonic dystrophy	AD	19q13 ²⁴	Myotonin-protein kinase?

The various proteins involved in different types of muscular dystrophy and their subcellular localization.*

Subcellular localization	Protein	Type of muscular dystrophy
Nucleus	Emerin	X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy
	Lamin A/C	Autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy
Cytosol	Calpain-3	Limb-girdle muscular dystrophy type 2A
	Fukutin (?)*	Fukuyama congenital muscular dystrophy
Cytoskeleton	Dystrophin	Duchenne/Becker muscular dystrophy
	Telethonin	Limb-girdle muscular dystrophy 2G
Sarcolemma	α -, β -, γ -, δ -Sarcoglycan	Limb-girdle muscular dystrophy 2C-F
	Caveolin-3	Limb-girdle muscular dystrophy 1C
	α 7 Integrin	Congenital myopathy
	Dysferlin	Limb-girdle muscular dystrophy 2B/Miyoshi myopathy
Extracellular matrix	Laminin α 2	Congenital muscular dystrophy
	Collagen VI	Bethlem myopathy
	Fukutin (?)*	Fukuyama congenital muscular dystrophy

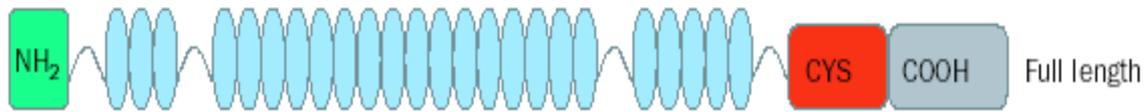
*The precise localization of fukutin, the protein involved in Fukuyama congenital muscular dystrophy, has not yet been determined.

DISTROFINOPATIAS

DISTROFINA

Peso molecular: 427 kDa.

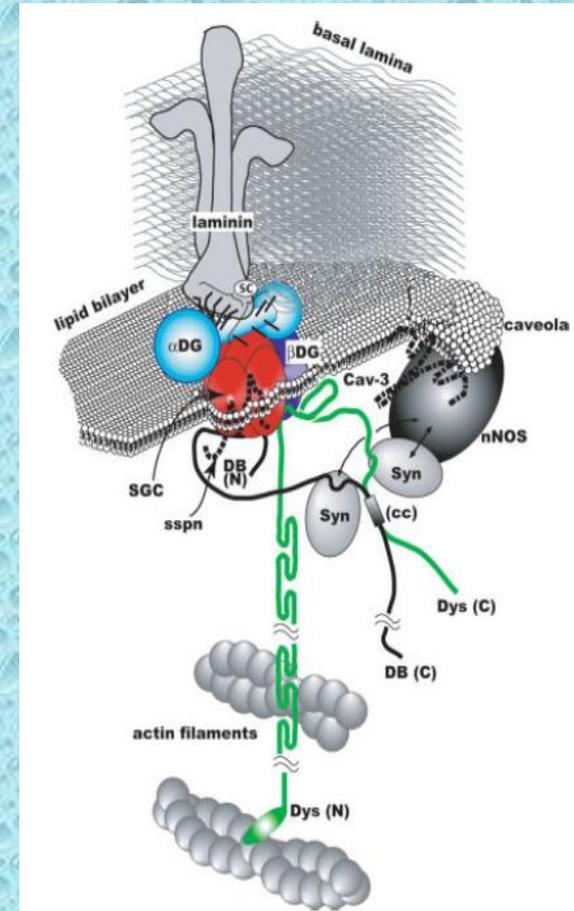
Secuencia de 3.685 aminoácidos.



Ligada al sarcolema con las miofibrillas.

Esencial para la protección del sarcolema del estrés de contracciones repetidas.

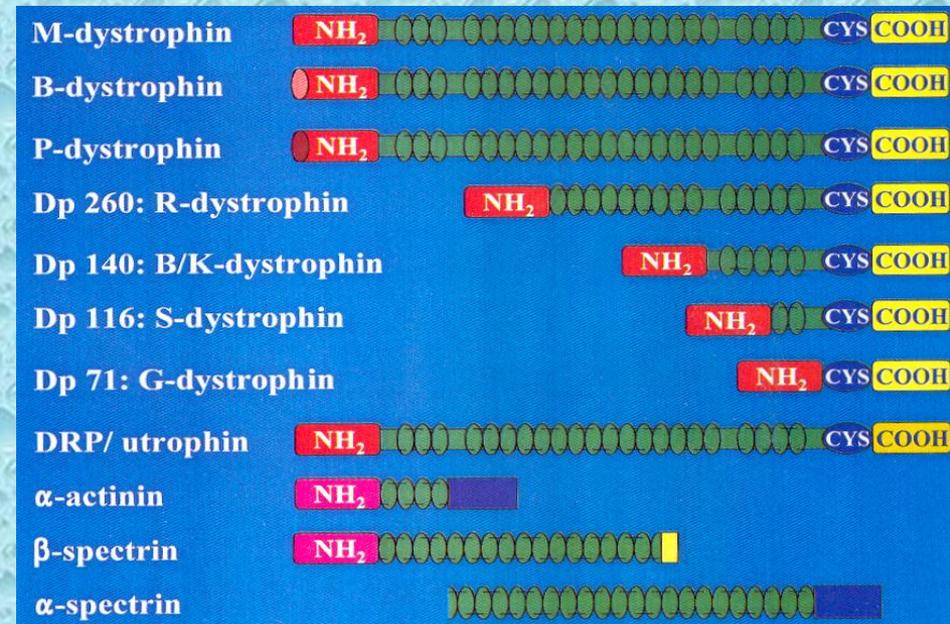
Posible control de las moléculas de señal como oxido nítrico sintasa neuronal y homeostasis del calcio intracitoplásmico



ISOFORMAS DE DISTROFINA

Proteínas de varios tamaños, conteniendo diferentes segmentos de la distrofina.

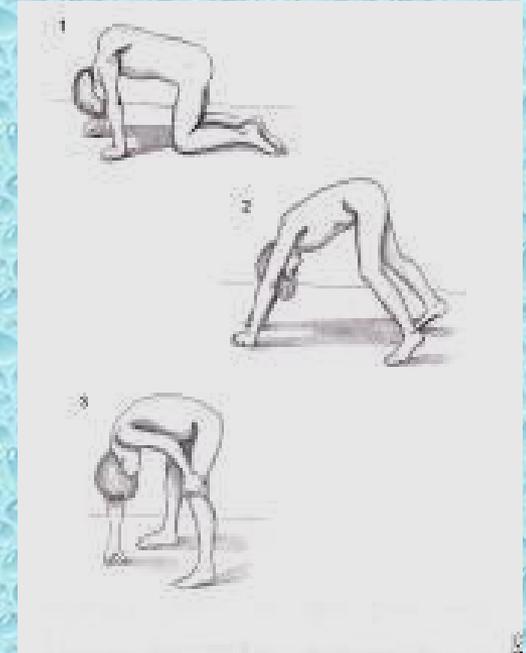
- **427 kDa:**
 - **Muscular:(M):** Músculo esquelético/cardíaco. Cels Gliales.
 - **Cortical: (B):** Neuronas corticales. Músc esquelético/cardíaco.
 - **Células Purkinje: (P):** Neuronas Cerebelosas Purkinje.
- **260 kDa:** Retiniana: (**R**).
- **140 kDa:** Cerebro (Fetal) & Riñón : (**B-K**).
- **116 kDa:** Cels Schwann: (**S**).
- **71 kDa:** Glial: (**G**): (Cerebro, hígado, Músculo cardíaco).



DISTROFINOPATIAS

- Enfermedades con deficiencia de distrofina.
- Gen distrofina, crom Xp21
- Fenotipos:
 - DMD, (1/3.300 varones nacidos vivos).
 - DMB,(1/18.000 a 1/31.000 varones nacidos vivos).
 - Formas intermedias o “outliers” entre DMD y DMB.
 - Otras distrofinopatías:
 - (XLDCM) Cardiomiopatía dilatada ligada cromosoma X.
 - Miopatía aislada del cuádriceps.
 - Mioglobinuria con calambres musculares.
 - Elevación asintomática de enzimas musculares.
 - Mujeres portadoras de DMD o DMB.

Distrofia muscular Duchenne



Ligada al X, recesiva
CPK x10-100
Debilidad desde 1-3 años, progresiva
Pérdida de marcha a los 10-12 años
Fallecimiento: 15-20 años.
Miocardiopatía, frecuentemente leve
Inteligencia límite o Retraso Mental Leve

Madre portadora en 2/3, con:
Hiper-CK (no siempre)
Asintomática (95%)

Distrofia muscular Becker

Más leve. Mantienen la marcha hasta adultos.
Miocardiopatía

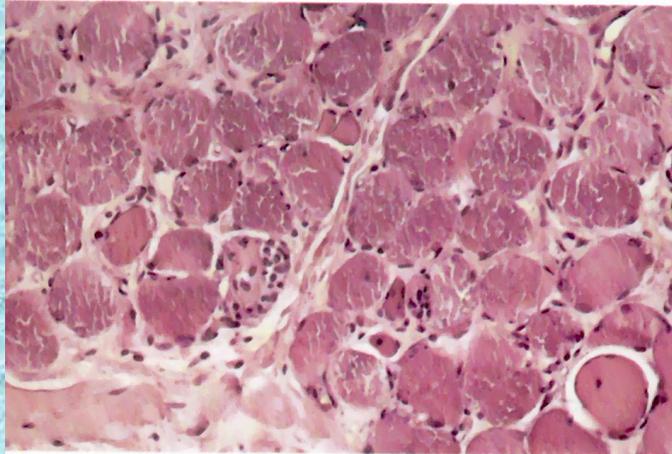
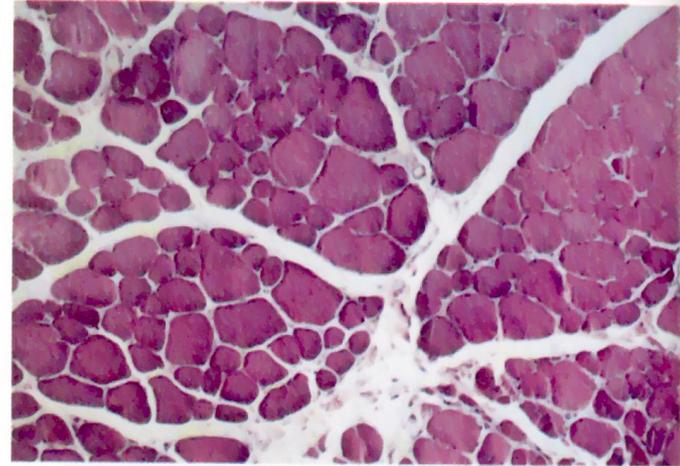


Distrofia muscular Duchenne

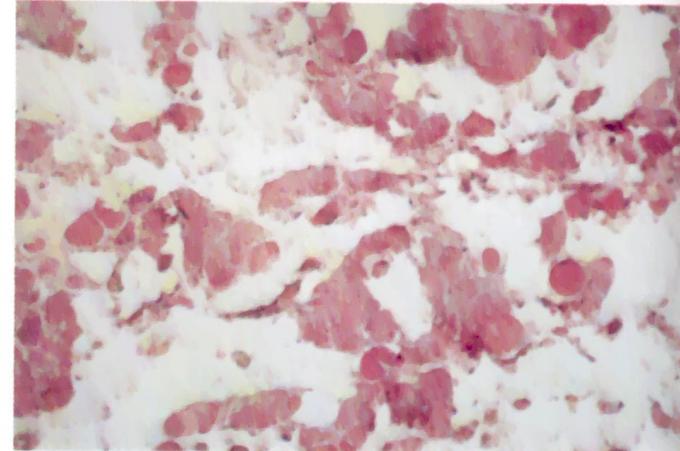
Biopsia

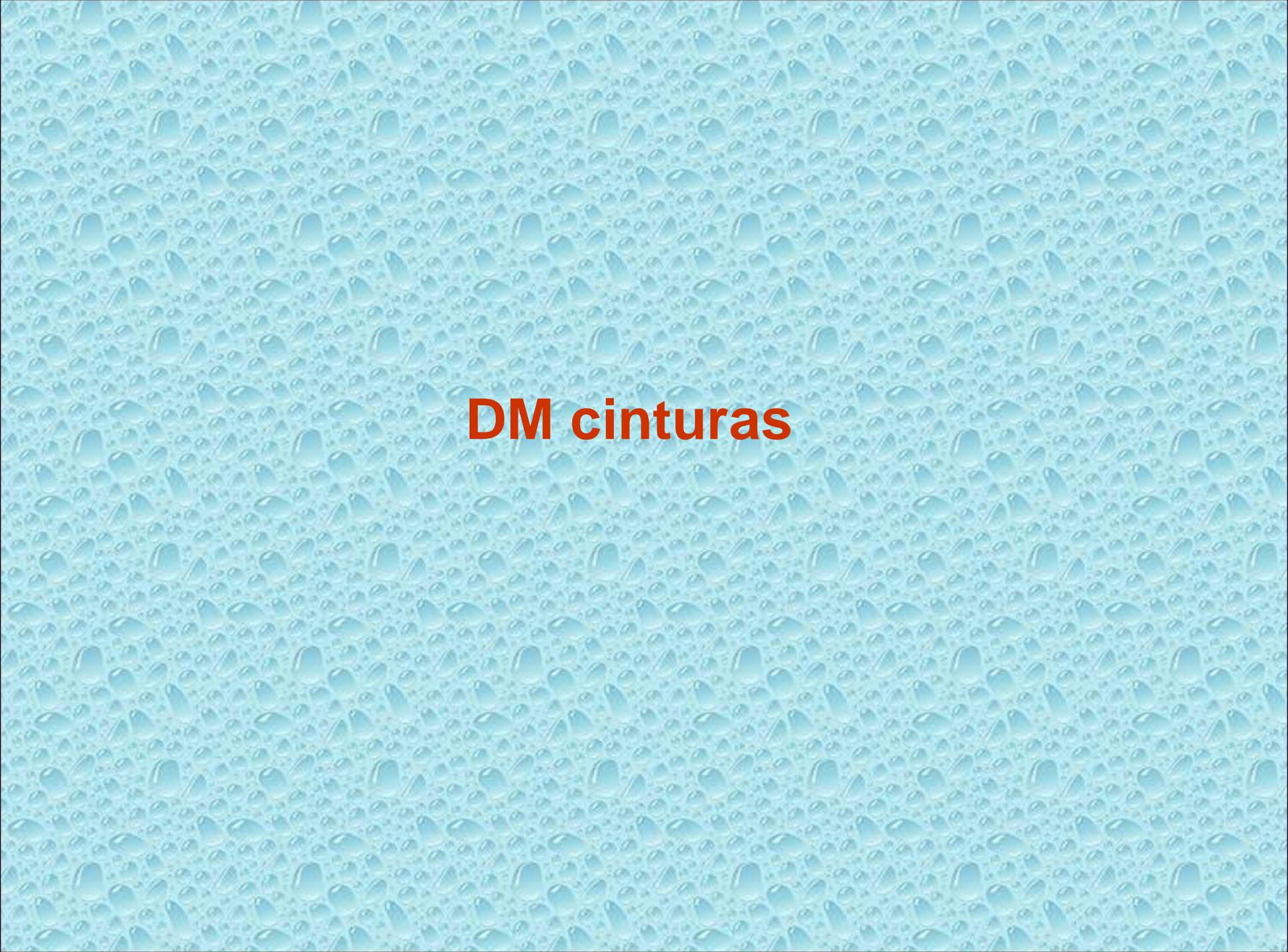


Ba



Bc

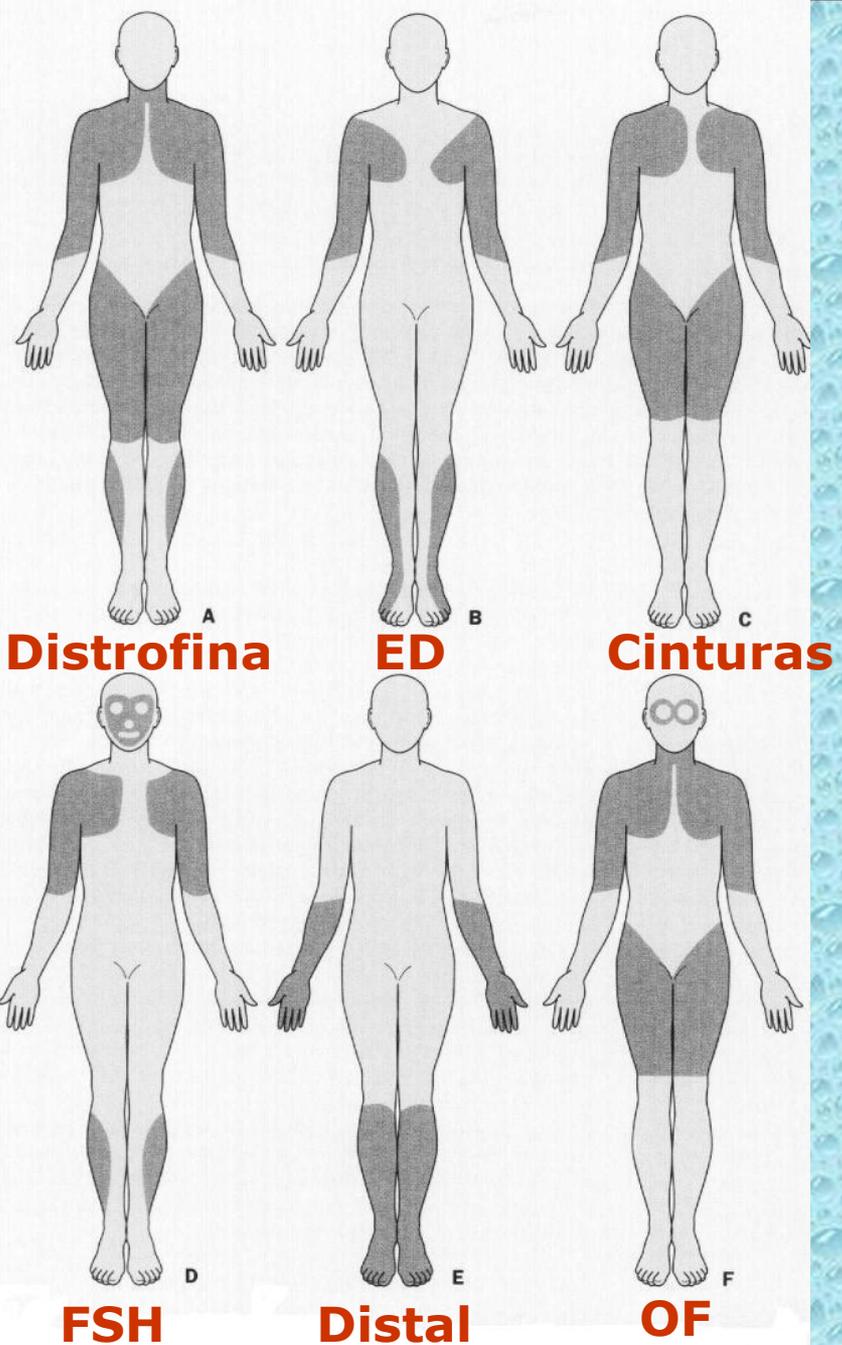




DM cinturas

Distrofias musculares

Distribución
debilidad



DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS

- Término introducido por Walton y Nattrass, 1954.
- Clasificación basada en distribución de la debilidad y en el tipo de herencia.
- Muy heterogénea
- Prevalencia conjunta 1/ 15.000 (Emery, NMD 1991)
- Años 90: conocimiento de nuevos genes y proteínas->nueva clasificación genética

DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS

- Grupo de miopatías progresivas, genéticas. Herencia AD o AR.
- Afectación inicial o predominante de cinturas. Otros músculos se pueden afectar posteriormente
- Respetan músculos faciales y extraoculares.
- Cardiomiopatía frecuente.
- Debut cualquier edad pero no congénito.
- Progresión debilidad con ritmo muy variable.
- CPK elevada (AR); poco o normal (AD).
- EMG miopático
- **Biopsia muscular con hallazgos distróficos.**
- Exclusión otras causas síndrome de cinturas.

CLASIFICACIÓN GENÉTICA

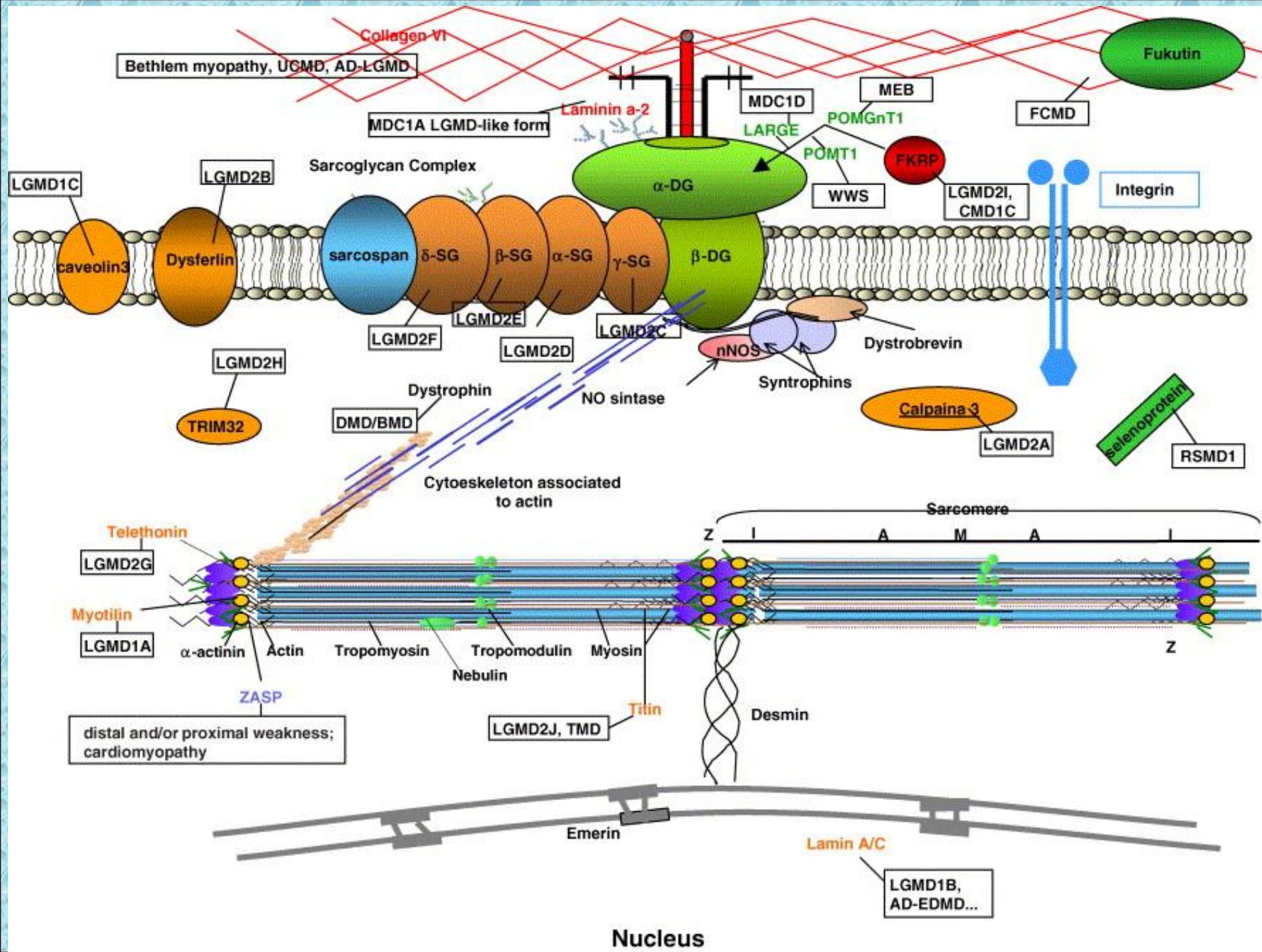
- 7 defectos genéticos AD (LGMD1 A-G)
 - Representan el 10%.
- 14 AR (LGMD2 A-N)
 - Las más frecuentes 2 A, 2B, 2I y sarcoglicanopatías
- La letra que sigue al número indica el orden cronológico de su descripción.

DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS: Dominantes (LGMD1)

Subtipo	Proteína	Localización	Locus genético
1A	Miotilina	Sarcómero	5q31
1B	Lamina A/C	Nuclear	1q21.2
1C	Caveolina-3	Membrana	3p25
1D	?	?	7q
1E	?	?	6q23
1F	?	?	7q32.1-32.2
1G	?	?	4p21

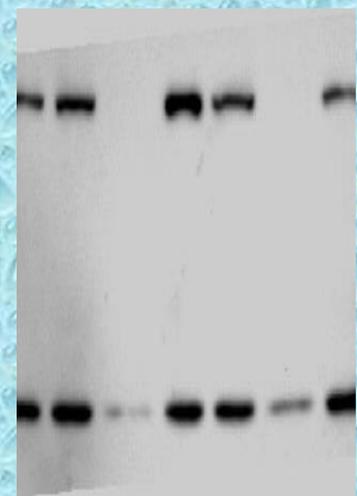
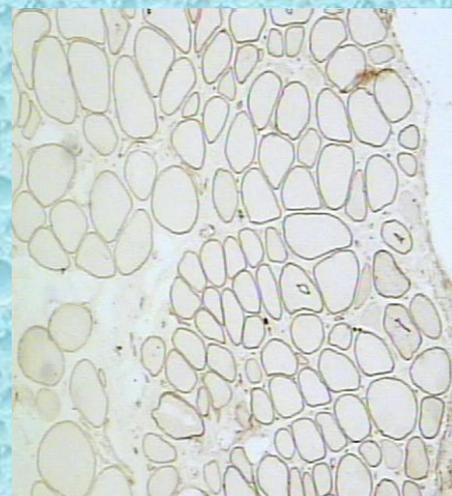
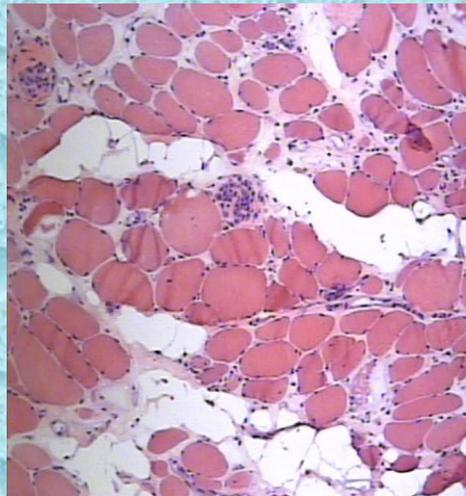
DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS: Recesivas (LGMD2)

Subtipo	Proteína	Localización	Locus
2A	Calpaina-3	Citosol	15q15.1-q21.1
2B	Disferlina	Membrana	2p13.1-p13.3
2C	γ -Sarcoglicano	Membrana	13q12-q13
2D	α -Sarcoglicano	Membrana	17q12-q21.33
2E	β -Sarcoglicano	Membrana	4q12
2F	δ -Sarcoglicano	Membrana	5q33-q34
2G	Teletonina	Sarcómero	17q11-q12
2H	TRIM32	Citosol	9q33.1
2I	FKRP	Golgi	19q13
2J	Titina	Sarcómero	2q24.3
2K	POMT1	Retículo endoplásmico	9q34.1
2L	Fukutina	Matriz extracelular	9q31-q33
2M			11p13-1-p12



Diagnóstico

- Clínico
- RM muscular
- Biopsia muscular
 - InmunoHistoquímico
 - Wester-blot
- Genético



Diagnóstico: clínica

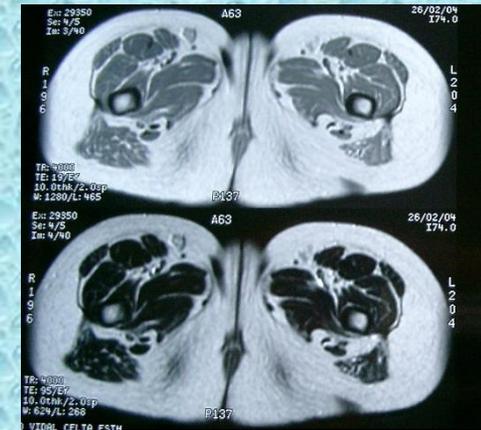
- Historia familiar: clínica muscular y cardiaca.
- Árbol genealógico
- Examen físico de familiares
- Edad de inicio y curso
 - Infancia precoz y curso grave (=Duchenne)
 - Sarcoglicanopatías, FKRP
 - Infancia tardía y curso moderado
 - Calpainopatía, FKRP
 - Inicio juvenil-adulto joven
 - Disferlinopatía, FKRP, calpainopatía
 - Las DMC dominantes suelen ser más leves, más tardías y con escaso o nulo aumento de CPK.
- Examen clínico

Distrofias musculares Diagnóstico

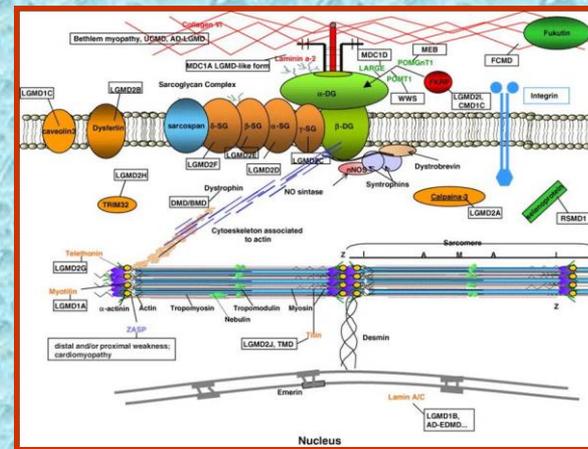
- **Miocardopatía**
 - AR: Sarcoglicanopatías, 2I (FKRP) y 2G (teletonina). Caveolinopatía recesiva
 - AD: 1B (lamina A/C), 1C (caveolina)
- **CPK: N a >x50**
 - AD: nula o escasa elevación
 - > x50: sarcoglicanos, FKRP y disferlina
- **TAC o RM muscular ayuda en calpainopatías y disferlinopatías.**
- **EMG: habitualmente miopático, poco activo**

LGMD-2A: Calpainopatía

- AR
- Una de las más prevalentes
- Mutaciones del gen de la calpaina-3 (CAPN3), proteína que junto a otras esta implicada en la génesis de miofibrillas.
- Comienzo en niñez o adolescencia
- **Debilidad glúteos, isquiotibiales y aductores cadera** (RM) y brazos. Escápula alada. Cuadriceps respetado. Pero fenotipo variable.
- **No afectación facial ni cardíaca**
- Pérdida deambulación: 21-40 años
- CPK: N a **x50**.
- Estudio genético. Más de 150 mutaciones en 15p15 (4 fundacionales vascas).
- Si sospecha por fenotipo → directamente estudio genético



LGMD 2C-F: sarcoglicanopatías



- 20% de LGMD y 68% de formas graves (infantiles)
- Las más frecuentes en nuestro medio:
 - alfa (2D) y
 - Gamma (2C), gitanos.
- Menos frecuentes: beta (2E) y delta (2F)
- Fenotipo grave(DMD),moderado(DMB),leve.
 - alfa: moderado y leve
 - beta, gamma: grave, moderado
 - delta: grave

alfa (LGMD-2D)

LGMD 2C-F: sarcoglicanopatías

- 20% de LGMD y 68% de formas graves (infantiles)
- Las más frecuentes en nuestro medio:
 - alfa (2D) y
 - Gamma (2C), gitanos.



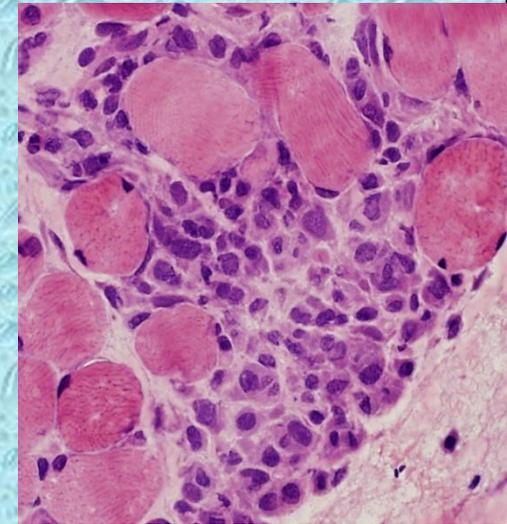
alfa (LGMD-2D)



gamma (LGMD-2C)

LGMD 2C-F: sarcoglicanopatías

- Inicio 2-15 años.
- Distribución debilidad **como DMD o DMB pero afectación escapular precoz.**
- A más precoz, más grave y rápida. Gowers +
- Hipertrofia pantorrillas y lengua.
- CK muy elevada, pero más variable que DMD/B
- Retracción aquilea, hiperlordosis. Escoliosis tardía.
- Afectación respiratoria tardía.
- **Miocardiopatía dilatada 30%** pero suele ser tardía y subclínica en la mayoría.
- **No afectación intelectual.**
- Diagnóstico:
biopsia, inmunohistoquímica (defectos 2os en distrofina), genética.



Biopsia: Necrosis y regeneración

Table 2 Muscular dystrophies (MDs) presenting with limb girdle distribution of weakness, and some of their allelic variant phenotypes

Muscular dystrophy	Protein	Gene	Age of onset (years)	CK level (\times upper limit of normal)	Pattern of weakness	Muscle hypertrophy	Contractures	Respiratory	Cardiac	Clinical clues
Becker MD	Dystrophin	BMD	Late 1st-3rd decade (5-50)	5-50 \times	Proximal>>>distal	Prominent feature	TA	Rare	CM	Cramps, myoglobinuria; at times learning difficulties; cardiomyopathy may be severe; beware of rhabdomyolytic myoglobinuric crisis with halogenated inhaled anaesthetics
LGMD1B	Lamin AC	LMNA	3-30 (earliest case in 1st year)	N-10 \times	Proximal and distal esp in legs	Often atrophic phenotype	Prominent in elbows, long finger flexors, TA	Yes	CM and Ary	"Atrophic contracted" phenotype often present, leading to description as autosomal dominant Emery-Dreifuss; cardiomyopathy in most all by 3rd decade
L-CMD	Lamin AC	LMNA	1st year	3-12 \times	Limbs and axial	No	Talipes, spinal stiffness	Yes	CM and Ary	Floppy infant and congenital MD phenotypes may occur; cardiac complications may be life threatening
LDMD1C	Caveolin-3	CAV-3	1st-5th decade	5-25 \times	Proximal (rarely distal onset)	Calf hypertrophy in some cases	No	No	No	Muscle rippling, or, percussion induced rapid muscle contractions; additional phenotypes: myalgia, myoglobinuria and idiopathic hyper-CKaemia
LGMD2A	Calpain	CAPN3	1st-2nd decade (2-40)	10-20 \times	Proximal>distal	Some cases	TA contractures and toe walking may be prominent	No	No	Relative preservation of hip abductor strength; posterior thigh muscle atrophy clinically and on muscle MRI; toe walking secondary to tendo-Achilles contractures
LGMD2B	Dysferlin	DYSF	2nd-3rd decade	10-100 \times	Proximal and distal, legs>arms	May occur in thighs; lower leg thinning	No	No	No	Distal weakness in legs, with difficulty standing on toes; "myositis-like" onset with muscle pain and swelling described
Miyoshi myopathy	Dysferlin	DYSF	3rd-4th decade	10-100 \times	Distal: gastrocnemius and soleus initially	Uncommon	Secondary to weakness	No	No	Difficulty standing on toes; muscle imaging shows early gastrocnemius and soleus, and occasionally paraspinal muscle involvement

Muscular dystrophy	Protein	Gene	Age of onset (years)	CK level (\times upper limit of normal)	Pattern of weakness	Muscle hypertrophy	Contractures	Respiratory	Cardiac	Clinical clues
LGMD2D	α Sarcoglycan	SGCA	1st decade (3–40)	10–100 \times	Proximal>distal	Often prominent	Develop mainly when non-ambulant	Yes	CM	Presentation may be of DMD severity, with calf hypertrophy; scapular winging
LGMD2I	Fukutin-related protein	FKRP	1st–2nd decade (1–40)	10–100 \times	Proximal>distal	Prominent feature	Not prominent	yes	CM	Mimics DMD and BMD very closely
LGMD2J	Titin	TTN	1st decade (5–20)	N–25 \times	Proximal>distal	\pm Calf and thighs	May occur	No	CM may be fatal	Autosomal recessive, early onset; muscle biopsy may show (secondary) calpain reduction
Tibial MD (Udd myopathy)	Titin	TTN	3rd–6th decade	1–4 \times	Distal>>proximal		Not a primary feature	No	Rare	Autosomal dominant, late onset; “hanging big toe;” distal gene mutation mild, upstream mutations more severe phenotype; rimmed vacuoles on muscle biopsy in early stages

Ary, arrhythmia; BMD, Becker muscular dystrophy; CK, creatine kinase; CM, cardiomyopathy; DMD, Duchenne muscular dystrophy; TA, tendon achilles.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;**80**:706–714. doi:10.1136/jnnp.2008.158329

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies

F. Norwood^{a,b}, M. de Visser^c, B. Eymard^d, H. Lochmüller^{a,e}, K. Bushby^a and Members of EFNS Guideline Task Force

Disease	Mode of inheritance	Gene location	Gene symbol (gene product)
Limb-girdle MD, dominant	AD	5q22–q34	LGMD1A (= MYOT) (myotilin)
	AD (AR)	1q11–21	LGMD1B (= LMNA) (lamin A/C)
	AD (AR)	3p25	LGMD1C (= CAV3) (caveolin-3 ^a)
	AD	6q23	LGMD1D (CMD1F)
	AD	7q	LGMD1E
Limb-girdle MD, recessive	AR	15q15.1–q21.1	LGMD2A (= CAPN3) (calpain 3)
	AR	2p13	LGMD2B (= DYSF) (dysferlin)
	AR	13q12	LGMD2C (= SGCG) (γ -sarcoglycan)
	AR	17q12–q21.33	LGMD2D (= SGCA) (α -sarcoglycan)
	AR	4q12	LGMD2E (= SGCB) (β -sarcoglycan)
	AR	5q33–q34	LGMD2F (= SGCD) (δ -sarcoglycan)
	AR	17q11–q12	LGMD2G (= TCAP) (telethonin)
	AR	9q31–q34.1	LGMD2H (= TRIM32)
	AR	19q13.3	LGMD2I (= FKRP) (fukutin related protein)
	AR	2q	LGMD2J (= TTN) (titin)
	AR	9q34	LGMD2K (=POMT1)
	AR	9q31	LGMD2L (=FCMD) (fukutin)
	AR	11p13	LGMD2M
	AR	19q13	LGMD2N (=POMT2)

^aRare recessive cases have been described for 1B and 1C.

EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies

F. Norwood^{a,b}, M. de Visser^c, B. Eymard^d, H. Lochmüller^{a,e}, K. Bushby^a and Members of EFNS Guideline Task Force**Table 2** Predominant clinical features for the more frequently occurring LGMD

Disease	Age of onset ¹	Weakness ²	CK level ³	Muscle hypertrophy ⁴	Contractures ⁵	Special features ⁶	Respiratory ⁷	Cardiac ⁸
LGMD1A	c,d	Proximal/distal	A	No	No	Dysarthria	No	Yes
LGMD1B	a,b	Proximal/distal	A	No	Yes		Yes	Yes A, CM
LGMD1C	a–d	Proximal/distal	B/C	Some cases	No	PIRCs, RMD	No	No
LGMD2A	a–c	Proximal	B/C	Some cases	Yes		No	No
LGMD2B	b,c	Proximal/distal	C	No	No		No	No
LGMD2C-F	a,b	Proximal	B/C	Yes	Secondary		Yes	Yes CM
LGMD2I	a–d	Proximal	B/C	Yes	No		Yes	Yes CM

¹Range of age of onset in majority of patients: a, age < 10 years; b, 10–20 years; c, 20–40 years; d, age > 40 years.

²Pattern of distribution of weakness in limb muscles.

³Range of creatine kinase (CK) level at diagnosis: A, normal or mildly elevated at < 5× upper limit of normal; B, 5–10× upper limit of normal; C, > 10× upper limit of normal.

⁴Presence of muscle hypertrophy in limb muscles may occur.

⁵Presence of early fixed joint contractures may occur.

⁶Percussion-induced rapid muscle contractions (PIRCs); Rippling muscle disease (RMD).

⁷Presence of frequent respiratory complications.

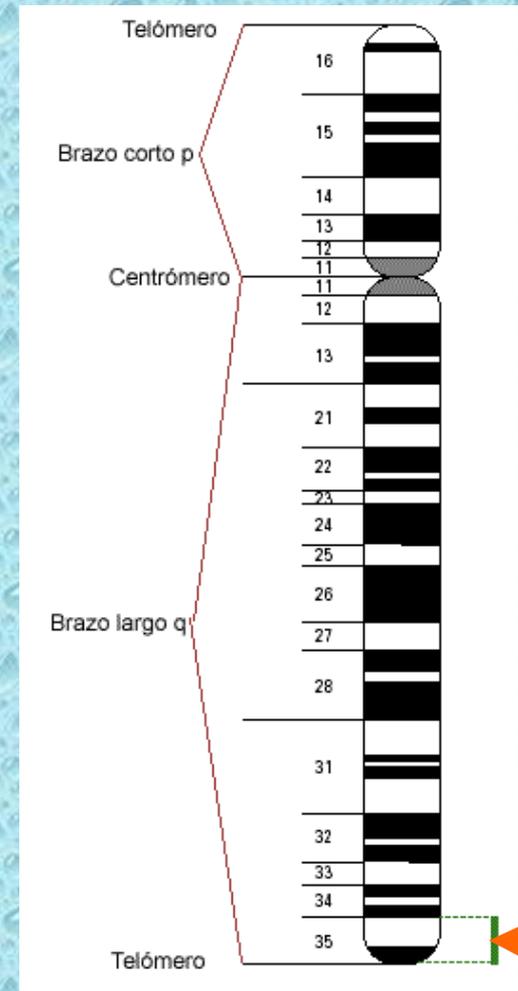
⁸Presence of frequent cardiac complications: A, arrhythmia; CM, cardiomyopathy.

Distrofia muscular facioescápulohumeral

- Descrita en 1884 por Landouzy y Déjèrine
- Incidencia 1/20000
- La 3^a distrofia muscular más frecuente.

FSH-Genética

- Autosómica dominante
- 95% de casos: deleción subtelomérica en crom 4q35.
 - Normal: 11-150 repeticiones de 3,3 kb
 - DMFSH: menos de 11 repet (<38kb)
- En < 5% no se detecta deleción en 4q35.
- 70-90% tienen antecedentes familiares
- 10-30 % casos esporádicos:
 - nuevas mutaciones
 - mosaicismo padres



DISTROFIA MUSCULAR EMERY-DREIFUSS

TRIADA CARACTERISTICA

- 1) Debilidad muscular lentamente progresiva de distribución escápulo-humeral
- 2) Contracturas tempranas de codos, tobillos y cuello posterior
- 3) Defectos de conducción cardiaca

Herencia

- **Dominante lig X**, gen *EMD* (*emerina*), proteína de membrana nuclear
- **Autosómica Dominante**, gen *LMNA* (*lamina A y C*, crom 1), proteínas filamentosas de la membrana interna nuclear
- **Autosómica recesiva (rara)**, también el gen *LMNA* (*lamina A y C*)



Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy

Antoine Muchir, PhD, and Howard J. Worman, MD

Corresponding author
Howard J. Worman, MD
Department of Medicine, College of Physicians and Surgeons,
Columbia University, 630 West 168th Street, 10th Floor,
Room 509, New York, NY 10032, USA.
E-mail: hfw14@columbia.edu
Current Neurology and Neuroscience Reports 2007, 7:78-83

History
The first report of muscular dystrophy associated with
contractures was published in
Lejonne [10]. They described
and 13 years of age with a m
with severe contractures of the

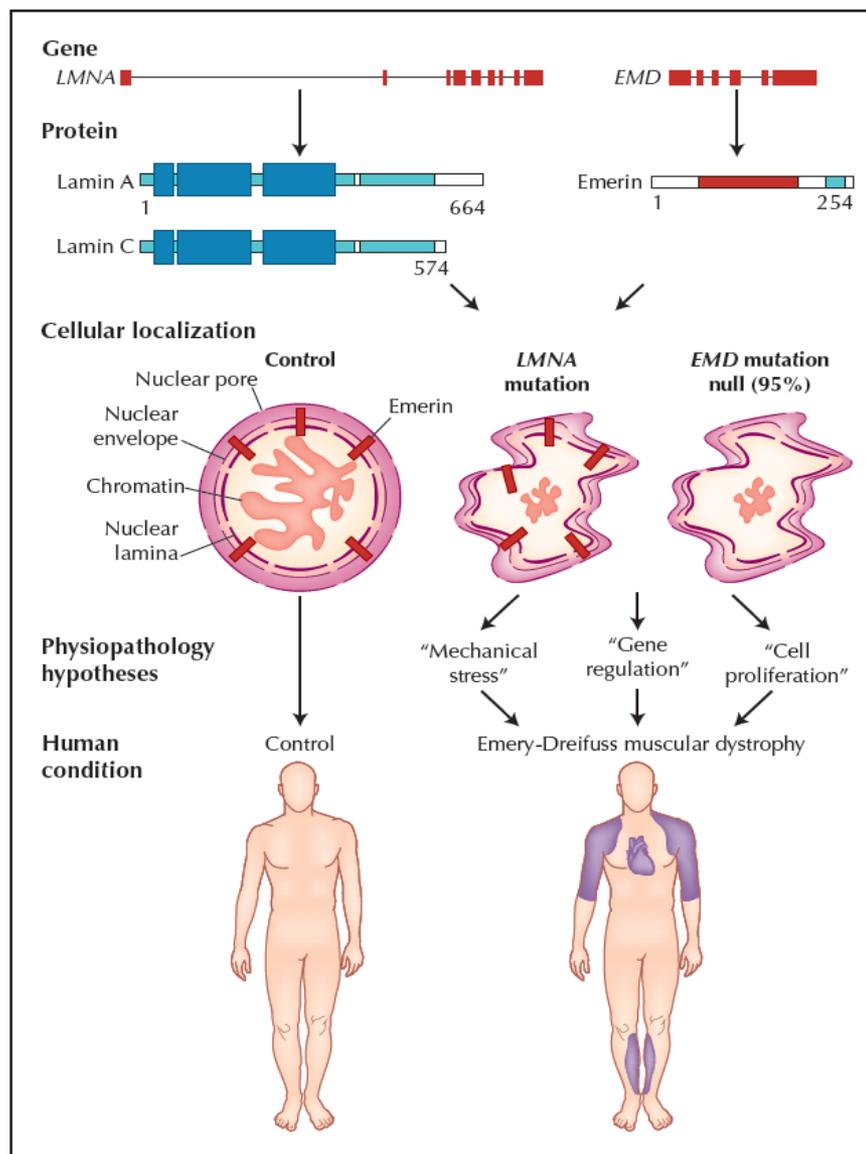
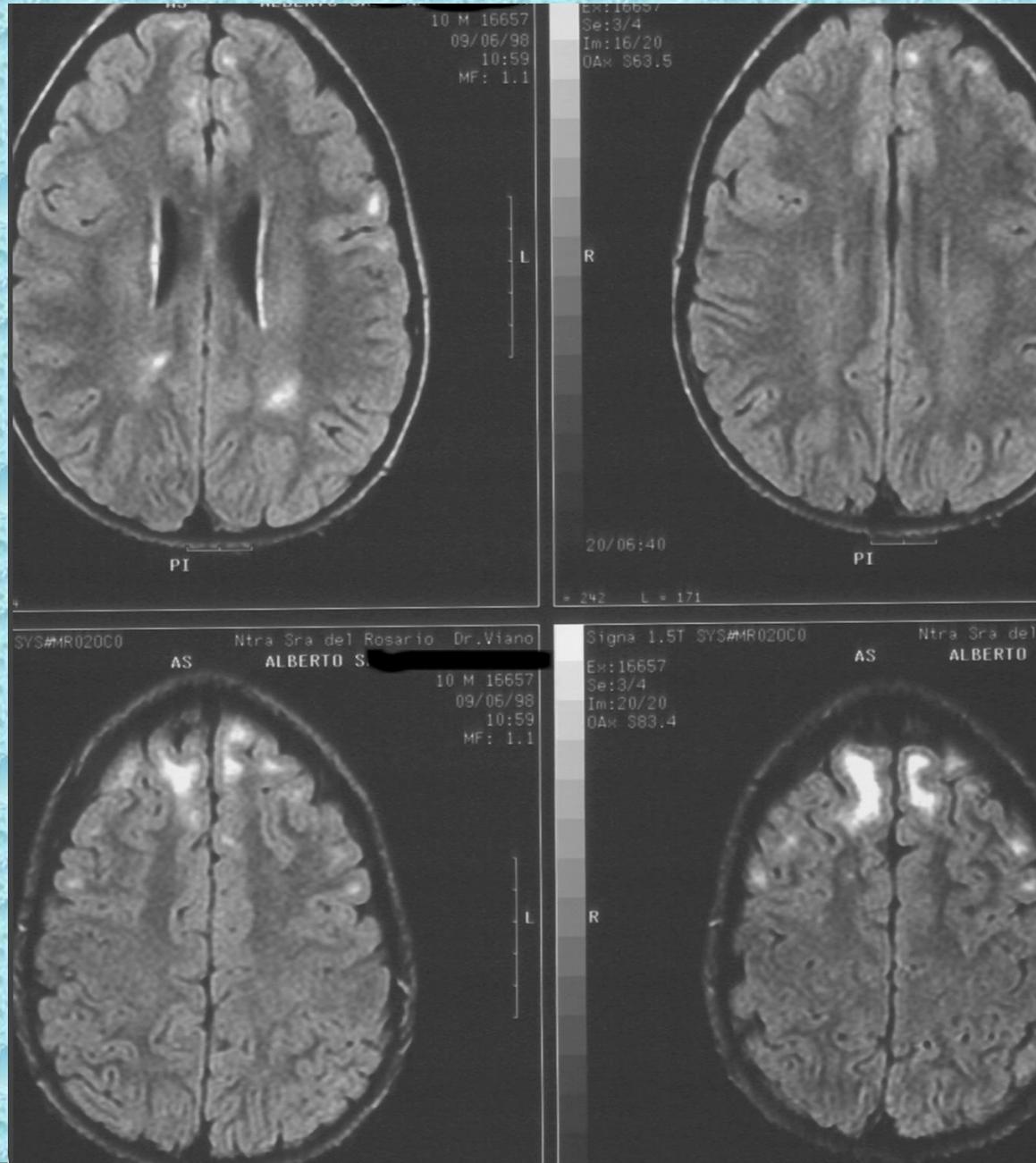


Figure 1. Diagram of relationships between cellular and organism phenotypes in healthy controls and affected subjects with Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) caused by mutations in *LMNA* or *EMD*. At the top of the figure are schematic diagrams showing the structural organizations of the *LMNA* and *EMD* genes. Exons are represented by rectangular solids and introns are represented by the lines in between them. Below each gene are shown the major encoded proteins. Lamin A and lamin C are generated by alternative splicing of RNA encoded by *LMNA* and emerin is encoded by *EMD*. Emerin interacts with A-type lamins via a domain between amino acids 70-188 (black area on exon). Lamin A and C have alpha-helical rod domains that are conserved among intermediate filament proteins (dark gray area on exon). Lamins A and C are components of the nuclear lamina (gray circle), a meshwork of intermediate filaments with a cellular localization at the inner aspect of the inner nuclear membrane. The nuclear lamina is anchored to the inner nuclear membrane via interactions with integral proteins such as emerin (black bars in circle). Mutations in *LMNA* and *EMD* induce changes in nuclear architecture (nuclear envelope distortion and chromatin condensation). To explain how the mutations in *LMNA* encoding A-type lamins and *EMD* encoding emerin can lead to a tissue-specific diseases such as EDMD, three main hypothesis have been proposed: 1) the "mechanical stress hypothesis"; 2) the "gene expression hypothesis"; and 3) the "cell proliferation and differentiation hypothesis." These hypotheses are not necessarily mutually exclusive. The schematic diagrams at the bottom of the figure show the muscles affected in EDMD.

distrofia muscular congénita, déficit de merosina



Distrofia muscular congénita,





Miopatías congénitas

Miopatías congénitas

conceptos

- Enfermedades hereditarias
- Comienzo neonatal o lactante
- Curso generalmente benigno, no progresivo
- Rasgos morfológicos característicos
- Genética no totalmente bien definida

Miopatías congénitas

Rasgos generales

- Debilidad generalizada, incluida facial.
- Hipotonía
- Hiporreflexia
- Hipotrofia muscular
- Deformidades osteoarticulares
- CKP normal o poco elevada
- EMG normal o rasgos miopáticos leves.
- Biopsia: **sin alteraciones distróficas**

Miopatias congenitas

Table 1 Disease genes identified for congenital myopathies in the classification of Goebel [2]

Congenital myopathy	Protein	Gene
Actin aggregate myopathy	Alpha-skeletal actin	<i>ACTA1</i>
Cap myopathy	Beta-tropomyosin	<i>TPM2</i>
Central core disease	Ryanodine receptor 1	<i>RYR1</i>
Centronuclear myopathy	Dynamin-2	<i>DNM2</i>
	Ryanodine receptor 1	<i>RYR1</i>
Congenital fibre type disproportion	Alpha-skeletal actin	<i>ACTA1</i>
	Selenoprotein N	<i>SEPN1</i>
Intranuclear rod myopathy	Alpha-skeletal actin	<i>ACTA1</i>
Mallory body myopathy	Selenoprotein N	<i>SEPN1</i>
Multiminicore disease	Ryanodine receptor 1	<i>RYR1</i>
	Selenoprotein N	<i>SEPN1</i>
Myosin storage myopathy (hyaline body myopathy)	Slow-skeletal/beta-cardiac myosin	<i>MYH7</i>
Myotubular myopathy	Myotubularin	<i>MTM1</i>
Nemaline myopathy	Alpha-skeletal actin	<i>ACTA1</i>
	Cofilin	<i>CFL2</i>
	Nebulin	<i>NEB</i>
	Tropomyosin-β	<i>TPM2</i>
	Tropomyosin: slow α	<i>TPM3</i>
	Troponin T: slow	<i>TNNT1</i>
Sarcotubular myopathy	Tripartite motif-containing protein 32	<i>TRIM32</i>
Spheroid body myopathy	Myotilin	<i>MYOT, TTID</i>
X-linked autophagic vacuolar myopathy (Danon disease)	Lysosome-associated membrane protein-2	<i>LAMP2</i>
Zebra body myopathy	?Alpha-skeletal actin	? <i>ACTA1</i>

Miopatía congénita por cuerpos centrales (Central core disease)

Estudio clínico-genético de una familia de seis casos.

S.I. Pascual Pascual (1)

A. Bravo Oro (1)

A. Cabello (2)

J Lunardi (3)

1- Neuropediatría, H. La Paz. Madrid.

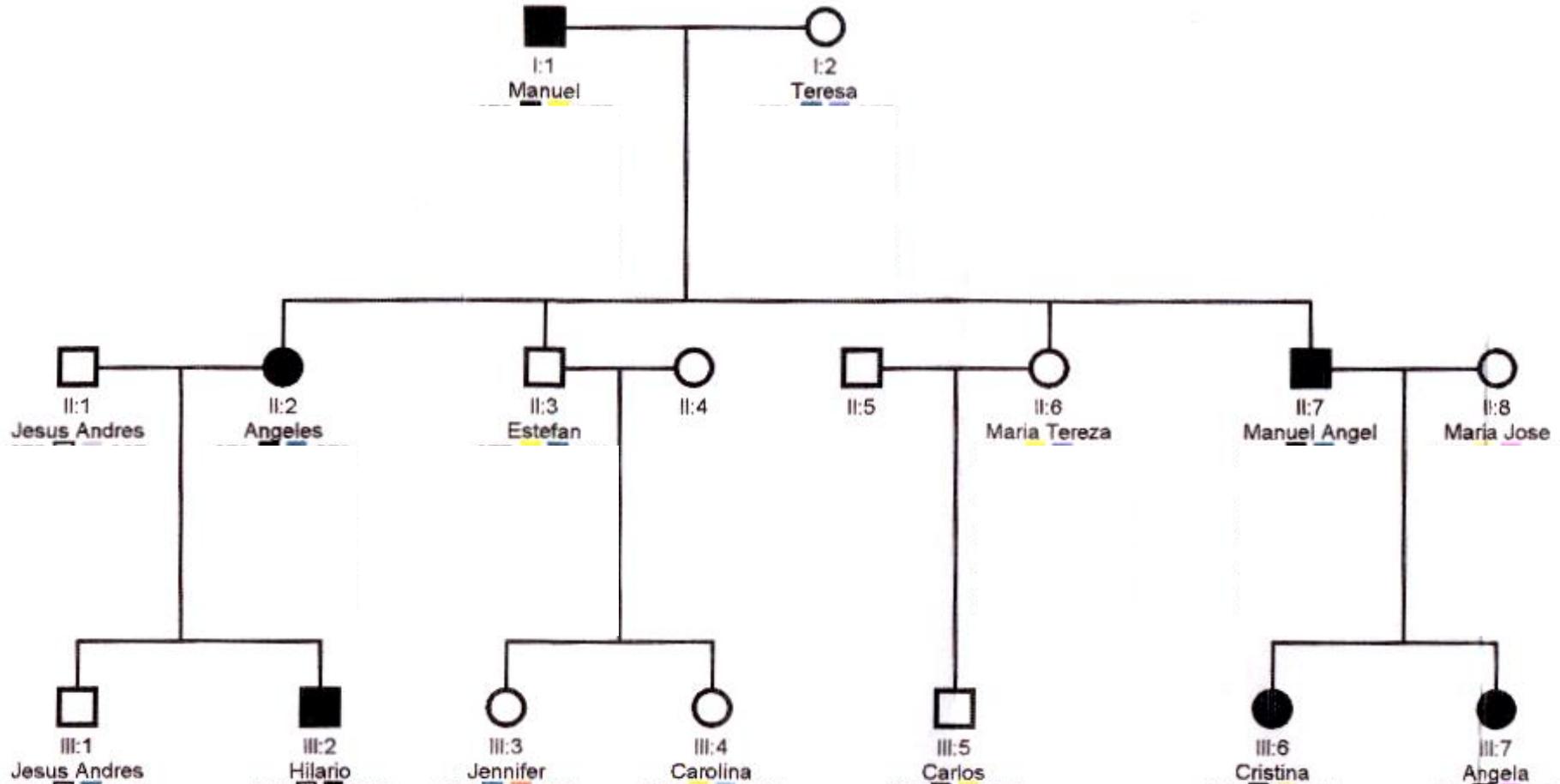
2.- Neuropatología, H. 12 de Octubre, Madrid

3.- Lab. Bioquímica y Genética Molecular, CHU Grenoble. Francia

CASO PROBANDO

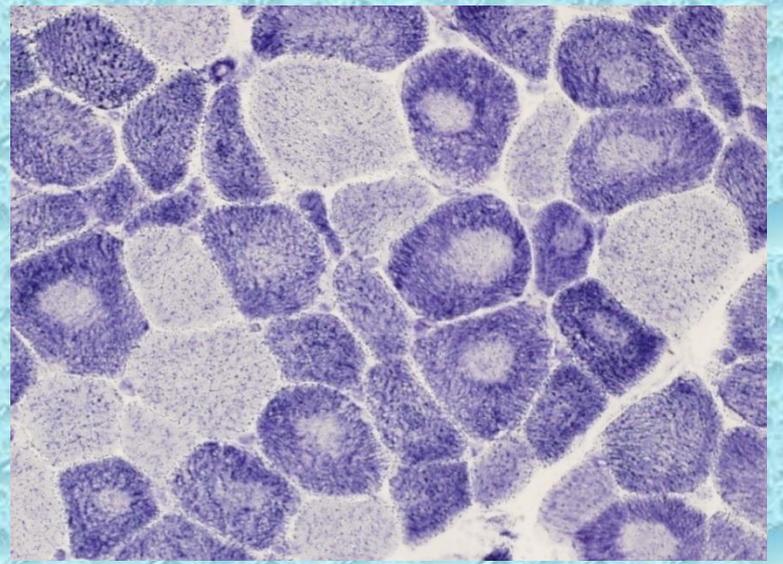
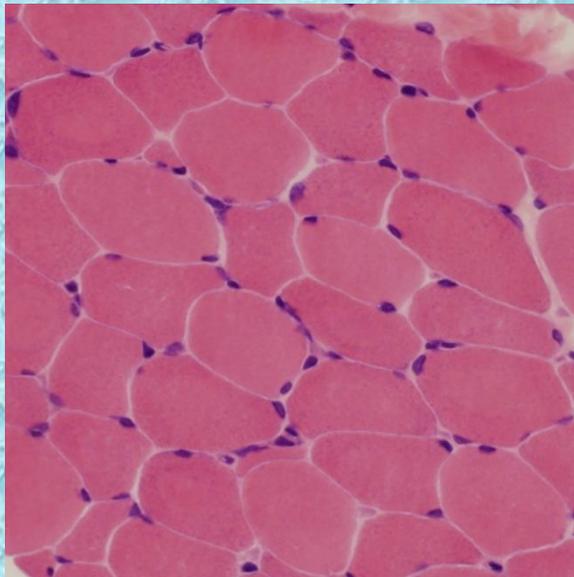
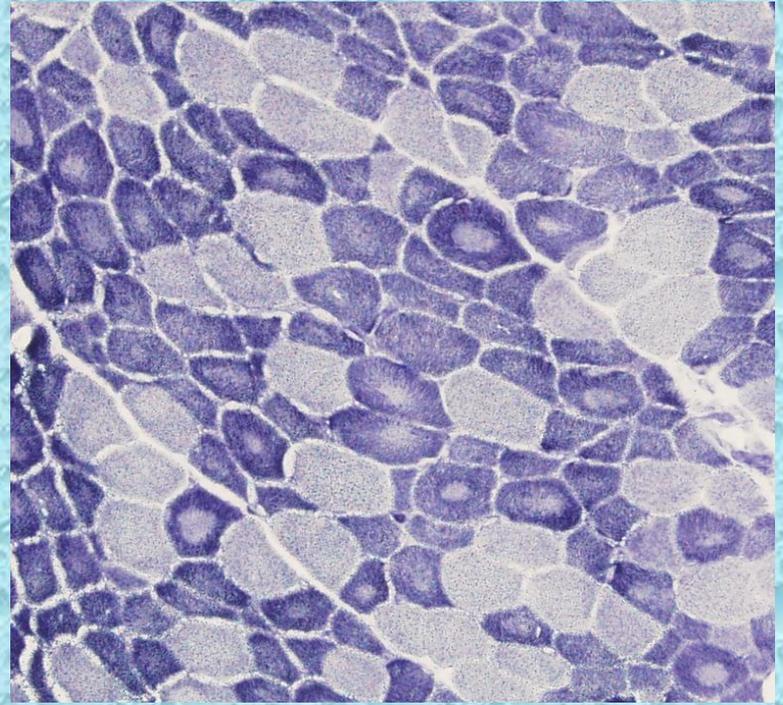
madre

CASOS



**Mutación p.Tyr4796Cys en el gen RYR1, heterozigota
Presente en los 6 afectados, y en ninguno de los 9 sanos.**

CASO III-6



Miotonías

La **miotonía** es un síntoma que es común a un grupo heterogéneo de enfermedades.

Se define como una dificultad para la relajación del músculo después de una contracción voluntaria (**miotonía de acción**) o de una estimulación mecánica (**miotonía de percusión**) y está causada por una actividad eléctrica persistente en el sarcolema.

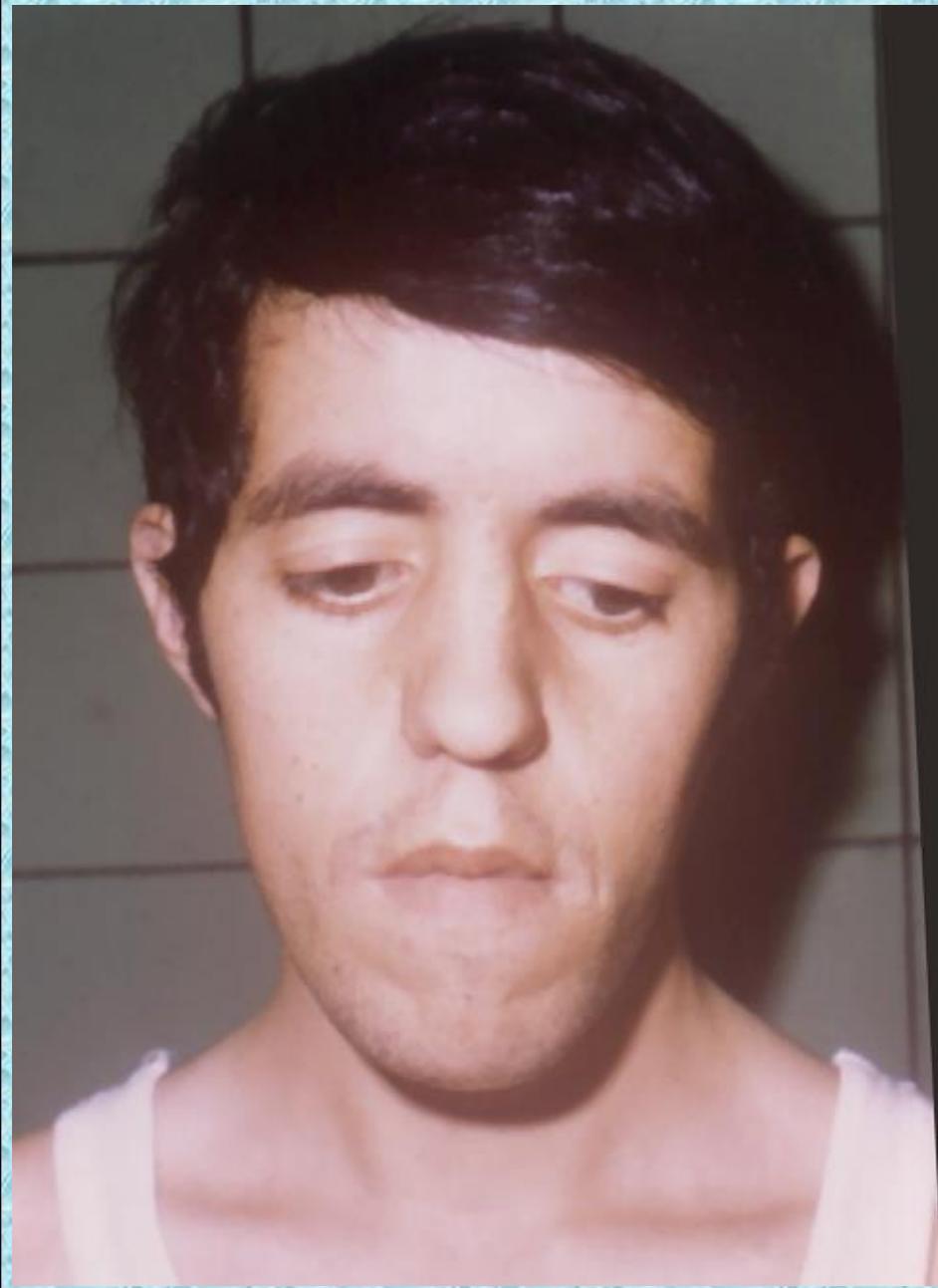


miotonías

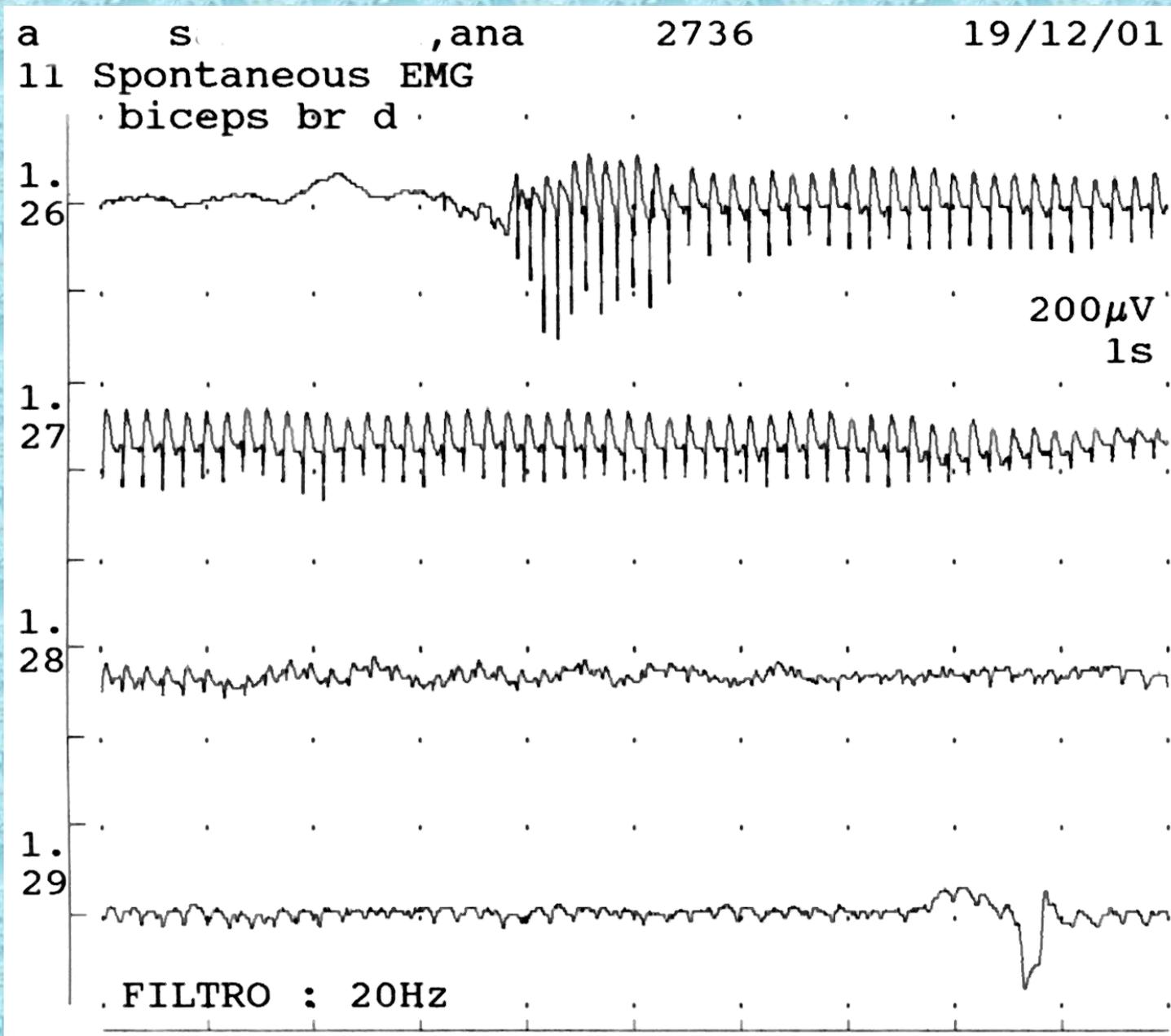
- **Distróficas**
 - DM1 (Steinert)
 - DM2 (proximal, PROMM)
- **No distróficas**
 - Miotonías congénitas
- Parálisis periódicas

modificaciones en los canales iónicos de Ca, Cl, Na, K y protein-kinasas

Distrofia miotónica



Descarga miotónica, DM Steinert



Distrofia miotónica, DM Steinert

Miotonía congénita. Clínica

- Miotonía generalizada
- Comienzo en los primeros años
- Cansancio
- Dificultad para iniciar los movimientos
- Mejora con el ejercicio (“calentamiento”)
- Hipertrofia muscular
- Descargas miotónicas
- Talla baja

Miotonias congénitas

Variabilidad fenotípica:

1. Asintomático, pero con miotonía al explorar o en EMG.
2. Leve o transitoria, fluctuante
3. Marcada, pero sin debilidad transitoria
4. **Marcada, con debilidad pero sin atrofia o distrofia muscular**
5. **Marcada, con debilidad y atrofia o distrofia muscular**

Formas Thomsen: grados 1-3

Formas Becker: generalmente grados 3-5 .

Miotonía congénita, recesiva (Becker), Jorge R.L



Miotonías congénitas AD, Thomsen



Paramiotonía congénita



Pompe Disease

Pompe disease is an inborn error of glycogen metabolism characterized by deficiency of the lysosomal enzyme acid α -glucosidase (GAA).

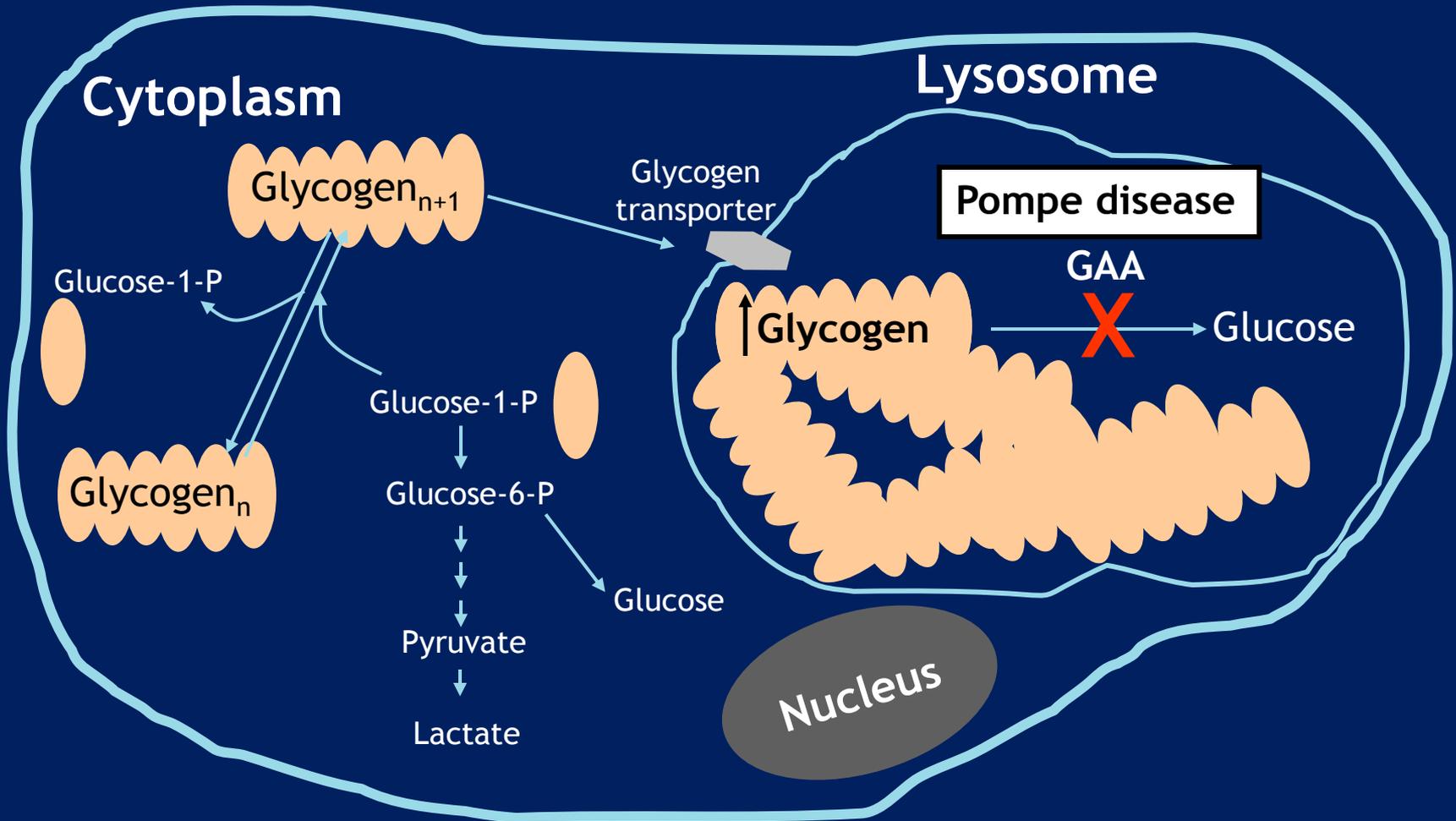
Progressive lysosomal glycogen accumulation causes damage to cardiac, respiratory and skeletal muscles.

Incidence of Pompe disease is 1:40 000 newborns

Over 300 mutations in the gene encoding acid α -glucosidase (17q25)

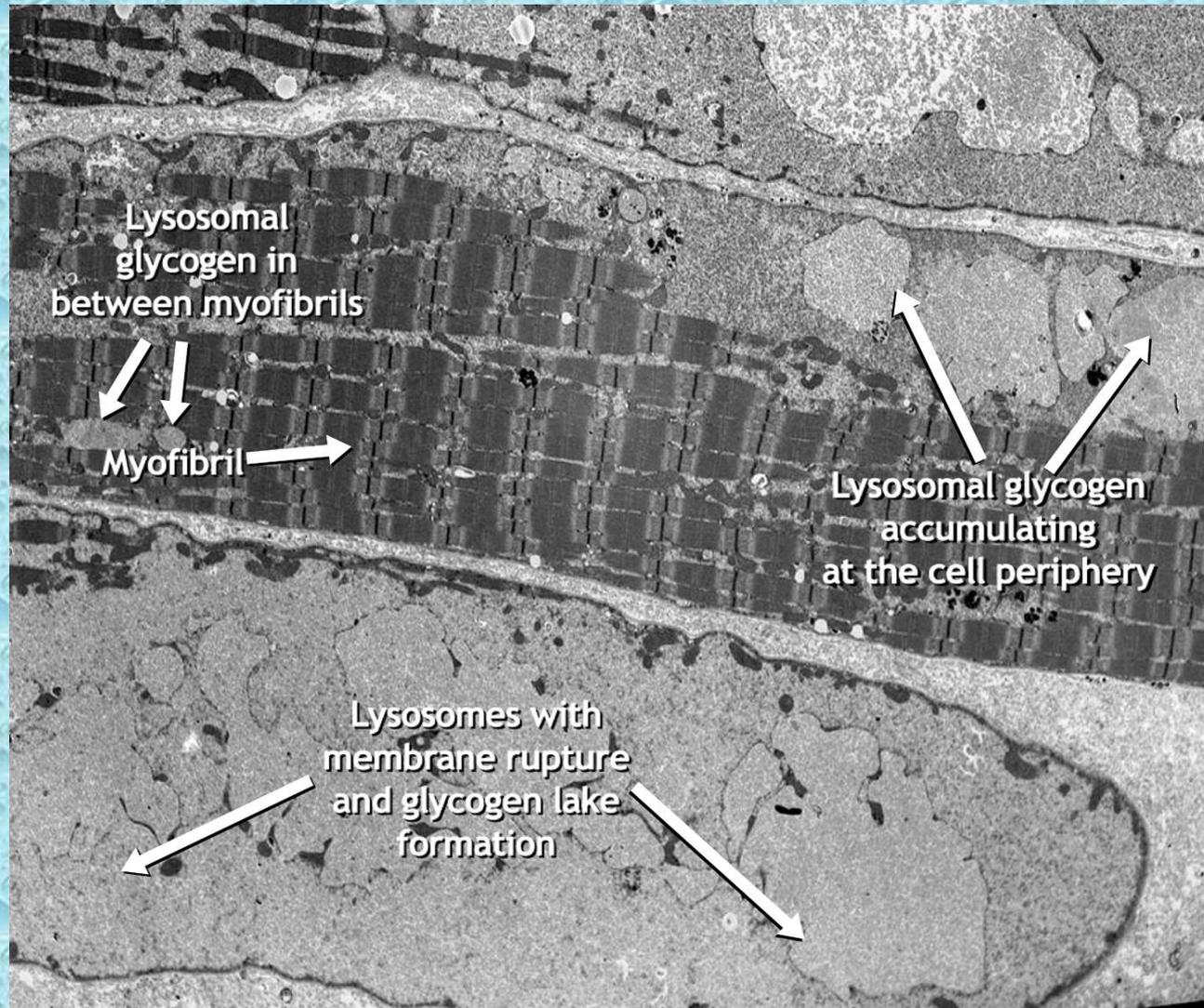
Pompe Disease

Breakdown of Glycogen Into Glucose



Pompe Disease

Glycogen Accumulation

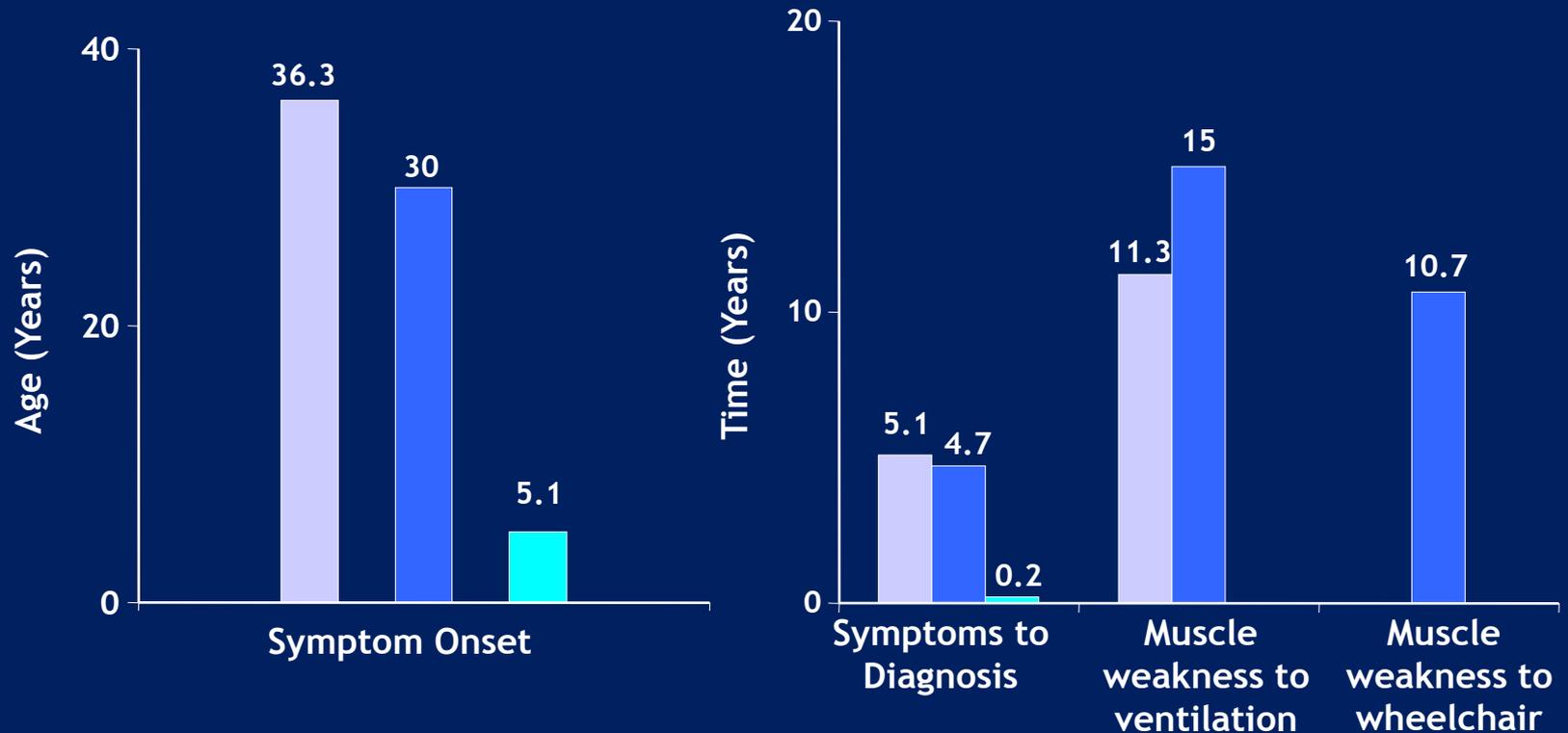


Pompe Disease

Overview of Clinical Manifestations

	Infantile-onset	Late-onset
Musculoskeletal	Progressive muscle weakness, profound hypotonia, failure to achieve motor milestones, myopathic facies, macroglossia	Progressive proximal muscle weakness, gait abnormalities, exercise intolerance, lordosis/scoliosis, hypotonia, lower back pain
Pulmonary	Progressive respiratory involvement, frequent respiratory infections, death due to cardiorespiratory failure	Frequent respiratory infections, respiratory insufficiency, orthopnea, sleep apnea, somnolence, exertional dyspnea
GI	Difficulty feeding, failure to thrive, hepatomegaly, splenomegaly	Difficulty maintaining normal weight, hepatomegaly
Cardiac	Progressive cardiomyopathy, cardiomegaly, heart failure	Infrequent cardiomegaly (juveniles)

Late-Onset Pompe Disease Natural History



■ Adults (Mellies) n = 20 ■ Adults (Genzyme) n = 15 ■ Juveniles (Mellies) n = 7



ELSEVIER

Neuromuscular Disorders 17 (2007) 698–706



www.elsevier.com/locate/nmd

Late onset Pompe disease: Clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients

Wolfgang Müller-Felber ^{a,*}, Rita Horvath ^b, Klaus Gempel ^b, Teodor Podskarbi ^c,
Yoon Shin ^c, Dieter Pongratz ^d, Maggie C. Walter ^d, Martina Baethmann ^e,
Beate Schlotter-Weigel ^d, Hanns Lochmüller ^d, Benedikt Schoser ^d

Abstract

To describe the clinical and neurophysiological spectrum and prognosis in a large cohort of biochemically and genetically proven late onset Pompe patients. Thirty-eight diagnosed with late onset Pompe disease at our neuromuscular department during 1985 and 2006 are described in detail.

The mean delay from onset of symptoms or first medical consultation until diagnosis was 10.4 and 7.1 years, respectively. A different diagnosis was suggested in 11 of 38 patients. Ten patients underwent repeated muscle biopsies before diagnosis of Pompe disease was established. Limb girdle weakness was the most frequent presenting sign. Six patients complained of myalgia. Wolf–Parkinson–White syndrome was found in 3 of 38 patients. Respiratory failure preceded the onset of overt limb muscle weakness in three patients. The course of the patients was progressive in all, but there was a wide variety of progression, which did not correlate with the age of disease onset. In 71% of the patients, neurophysiological investigations revealed a myopathic EMG pattern, half of the patients had spontaneous activity including complex repetitive discharges. A normal EMG was found in 9% of the patients. Nerve conduction studies were normal in all.

Pompe disease should be taken into consideration in patients with unexplained limb girdle muscular weakness with respiratory failure. Cardiac manifestations may not be restricted to infantile Pompe disease.

GUIA CLINICA ESPAÑOLA

ENFERMEDAD DE POMPE DE INICIO TARDÍO 2011

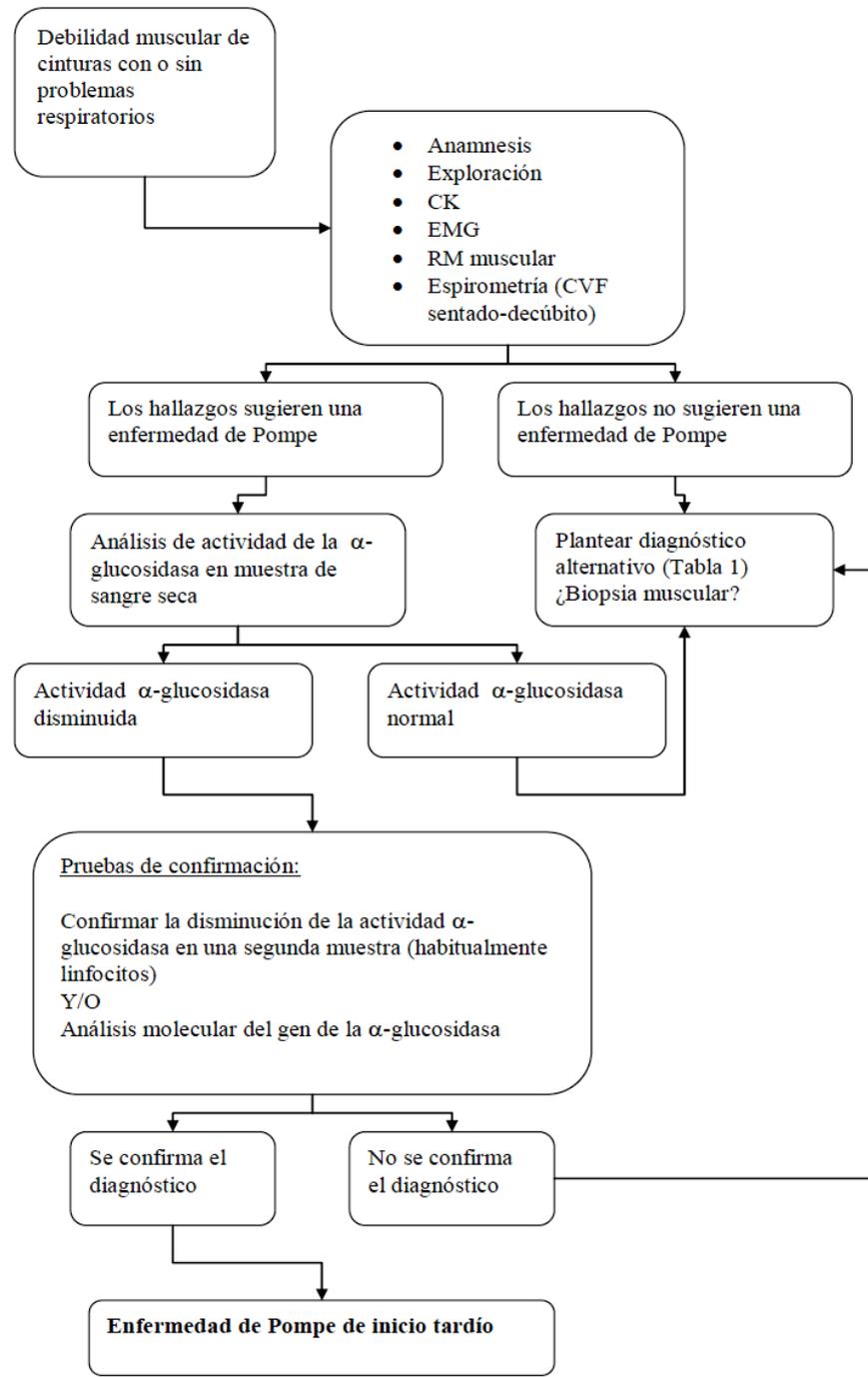
Documento elaborados por los Drs.:

Barba, Barrot, Bautista, Gutiérrez-Rivas, Illa, Jiménez, Ley, López de Muniain, Pardo, Pascual, Pérez, Solera y Vílchez

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

GUIA CLINICA ESPAÑOLA 2011

Algoritmo diagnóstico



SEGUIMIENTO

ABSTRACT: The objective of this 12-month study was to describe the clinical features of late-onset Pompe disease and identify appropriate outcome measures for use in clinical trials. Assessments included quantitative muscle testing (QMT), functional activities (FAA), 6-min walk test (6MWT), and pulmonary function testing (PFT). Percent predicted values indicated quantifiable upper and lower extremity weakness, impaired walking ability, and respiratory muscle weakness. Significant declines in arm and leg strength and pulmonary function were observed during the study period. The outcome measures were demonstrated to be safe and reliable. Symptom duration was identified as the best predictor of the extent of skeletal and respiratory muscle weakness.

Muscle Nerve 38: 1236–1245, 2008

CLINICAL FEATURES OF LATE-ONSET POMPE DISEASE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

JOHN H.J. WOKKE, MD,¹ DIANA M. ESCOLAR, MD,² ALAN PESTRONK, MD,³
KENNETH M. JAFFE, MD,³ GREGORY T. CARTER, MD,³ LEONARD H. VAN DEN BERG, MD,¹
JULIAINE M. FLORENCE, DPT,³ JILL MAYHEW, PT,⁴ ALISON SKRINAR, MA, MPH,⁵
DEYANIRA CORZO, MD,⁵ and PASCAL LAFORET, MD⁶

QMT= test muscular cuantitativo: Media de potencia muscular de varios grupos musculares

FAA= functional activities assessment

6MWT= test de caminar 6 minutos

PFT= test de función pulmonar.

ABSTRACT: The objective of this 12-month study was to describe the clinical features of late-onset Pompe disease and identify appropriate outcome measures for use in clinical trials. Assessments included quantitative muscle testing (QMT), functional activities (FAA), 6-min walk test (6MWT), and pulmonary function testing (PFT). Percent predicted values indicated quantifiable upper and lower extremity weakness, impaired walking ability, and respiratory muscle weakness. Significant declines in arm and leg strength and pulmonary function were observed during the study period. The outcome measures were demonstrated to be safe and reliable. Symptom duration was identified as the best predictor of the extent of skeletal and respiratory muscle weakness.

Muscle Nerve 38: 1236–1245, 2008

CLINICAL FEATURES OF LATE-ONSET POMPE DISEASE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

JOHN H.J. WOKKE, MD,¹ DIANA M. ESCOLAR, MD,² ALAN PESTRONK, MD,³
KENNETH M. JAFFE, MD,³ GREGORY T. CARTER, MD,³ LEONARD H. VAN DEN BERG, MD,¹
JULAINÉ M. FLORENCE, DPT,³ JILL MAYHEW, PT,⁴ ALISON SKRINAR, MA, MPH,⁵
DEYANIRA CORZO, MD,⁵ and PASCAL LAFORET, MD⁶

**QMT= test muscular cuantitativo:
Media de potencia muscular bilateral de**

**Adductores del hombro
Flexores y extensores del codo
Flexores de los dedos.
Flexores y extensores de rodilla.**

**Resultado de contracción máxima (2 intentos)
Porcentaje respecto de la normal.
Puntuación de MMSS
Puntuación de MMII**

ABSTRACT: The objective of this 12-month study was to describe the clinical features of late-onset Pompe disease and identify appropriate outcome measures for use in clinical trials. Assessments included quantitative muscle testing (QMT), functional activities (FAA), 6-min walk test (6MWT), and pulmonary function testing (PFT). Percent predicted values indicated quantifiable upper and lower extremity weakness, impaired walking ability, and respiratory muscle weakness. Significant declines in arm and leg strength and pulmonary function were observed during the study period. The outcome measures were demonstrated to be safe and reliable. Symptom duration was identified as the best predictor of the extent of skeletal and respiratory muscle weakness.

Muscle Nerve 38: 1236–1245, 2008

CLINICAL FEATURES OF LATE-ONSET POMPE DISEASE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

JOHN H.J. WOKKE, MD,¹ DIANA M. ESCOLAR, MD,² ALAN PESTRONK, MD,³
KENNETH M. JAFFE, MD,³ GREGORY T. CARTER, MD,³ LEONARD H. VAN DEN BERG, MD,¹
JULAINÉ M. FLORENCE, DPT,³ JILL MAYHEW, PT,⁴ ALISON SKRINAR, MA, MPH,⁵
DEYANIRA CORZO, MD,⁶ and PASCAL LAFORET, MD⁶

FAA= functional activities assessment

Cronometrar el tiempo de:

- **Caminar 10 m,**
- **subir 4 escaleras y**
- **maniobra de Gowers desde supino hasta bipedestación**

Registrar el tiempo (seg) para cada una.

ABSTRACT: The objective of this 12-month study was to describe the clinical features of late-onset Pompe disease and identify appropriate outcome measures for use in clinical trials. Assessments included quantitative muscle testing (QMT), functional activities (FAA), 6-min walk test (6MWT), and pulmonary function testing (PFT). Percent predicted values indicated quantifiable upper and lower extremity weakness, impaired walking ability, and respiratory muscle weakness. Significant declines in arm and leg strength and pulmonary function were observed during the study period. The outcome measures were demonstrated to be safe and reliable. Symptom duration was identified as the best predictor of the extent of skeletal and respiratory muscle weakness.

Muscle Nerve 38: 1236–1245, 2008

CLINICAL FEATURES OF LATE-ONSET POMPE DISEASE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

JOHN H.J. WOKKE, MD,¹ DIANA M. ESCOLAR, MD,² ALAN PESTRONK, MD,³
KENNETH M. JAFFE, MD,³ GREGORY T. CARTER, MD,³ LEONARD H. VAN DEN BERG, MD,¹
JULAINÉ M. FLORENCE, DPT,³ JILL MAYHEW, PT,⁴ ALISON SKRINAR, MA, MPH,⁵
DEYANIRA CORZO, MD,⁶ and PASCAL LAFORET, MD⁶

6MWT = test de caminar 6 minutos

El mejor de 2 intentos (metros)

ABSTRACT: The objective of this 12-month study was to describe the clinical features of late-onset Pompe disease and identify appropriate outcome measures for use in clinical trials. Assessments included quantitative muscle testing (QMT), functional activities (FAA), 6-min walk test (6MWT), and pulmonary function testing (PFT). Percent predicted values indicated quantifiable upper and lower extremity weakness, impaired walking ability, and respiratory muscle weakness. Significant declines in arm and leg strength and pulmonary function were observed during the study period. The outcome measures were demonstrated to be safe and reliable. Symptom duration was identified as the best predictor of the extent of skeletal and respiratory muscle weakness.

Muscle Nerve 38: 1236–1245, 2008

CLINICAL FEATURES OF LATE-ONSET POMPE DISEASE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

JOHN H.J. WOKKE, MD,¹ DIANA M. ESCOLAR, MD,² ALAN PESTRONK, MD,³
KENNETH M. JAFFE, MD,³ GREGORY T. CARTER, MD,³ LEONARD H. VAN DEN BERG, MD,¹
JULAINÉ M. FLORENCE, DPT,³ JILL MAYHEW, PT,⁴ ALISON SKRINAR, MA, MPH,⁵
DEYANIRA CORZO, MD,⁶ and PASCAL LAFORET, MD⁶

Respiratory Muscle Function and Strength.

Función respiratoria:

FVC y Capacidad vital forzada inspiratoria (FIVC)

En sedestación y en supino.

El volumen en litros y en % de normal.

Cambio de supino a sedestación en volumen y %.

Fuerza de músculos respiratorios:

Máxima presión expiratoria (MEP) e inspiratoria (MIP) usando un manómetro, en cmH₂O y % del valor normal

The background of the image is a dense, repeating pattern of small, glistening water droplets. The droplets are light blue and white, set against a slightly darker blue background, creating a fresh and clean aesthetic. The droplets vary in size and are scattered across the entire frame.

Muchas gracias