

Aproximación diagnóstica al paciente con miopatía

- Guía práctica para médicos clínicos -

José M. Pastor Rueda

Sector de Enfermedades Neuromusculares - Fleni

jmpastor@fleni.org.ar

Problema...

- Se han descrito numerosas patologías hasta la actualidad.
- El conocimiento sobre cada entidad continúa en expansión.
- Las clasificaciones de entidades previamente conocidas han sido modificadas.

Preguntas

1. ¿Cuál es el motivo de consulta del paciente?
2. ¿Qué se debe considerar en la evaluación inicial de un paciente con sospecha de miopatía?
3. ¿Qué estudios complementarios están disponibles para evaluar una posible miopatía?
4. ¿Cómo se puede enfocar el diagnóstico de una

Preguntas

1. ¿Cuál es el motivo de consulta del paciente?
2. ¿Qué se debe considerar en la evaluación inicial de un paciente con sospecha de miopatía?
3. ¿Qué estudios complementarios están disponibles para evaluar una posible miopatía?
4. ¿Cómo se puede enfocar el diagnóstico de una

Debilidad y atrofia
muscular

Intolerancia al
esfuerzo y mialgias

Motivo de Consulta

Alteración de un
parámetro en estudio
complementario

Derivación para
evaluación

Preguntas

1. ¿Cuál es el motivo de consulta del paciente?
2. ¿Qué se debe considerar en la evaluación inicial de un paciente con sospecha de miopatía?
3. ¿Qué estudios complementarios están disponibles para evaluar una posible miopatía?
4. ¿Cómo se puede enfocar el diagnóstico de una

Evaluación Inicial

Interrogatorio

Síntomas

Edad de comienzo

Evolución temporal

Desencadenantes

Historia familiar

Examen físico

Evaluación de la fuerza

Inspección de la masa muscular y
el rango articular

Búsqueda de signos particulares

Búsqueda de compromiso en sistema
nervioso periférico y central

Búsqueda de compromiso en otros
sistemas

HiperCKemia

Parálisis
periódica

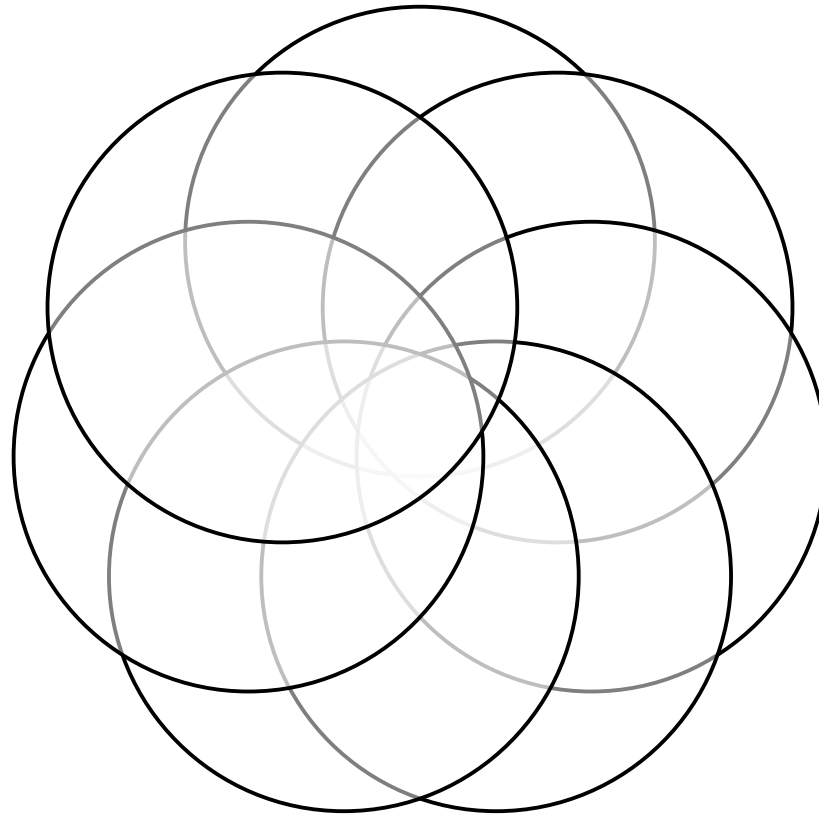
Rabdomioli
sis

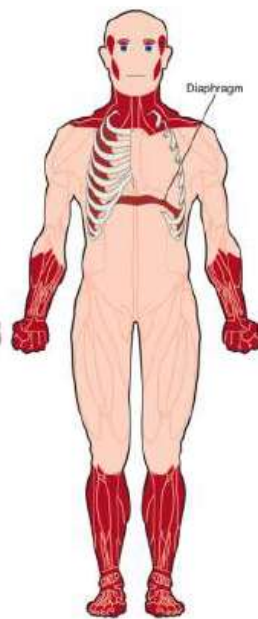
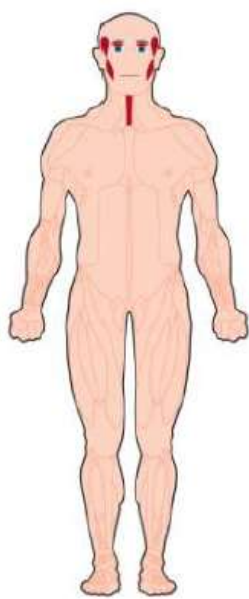
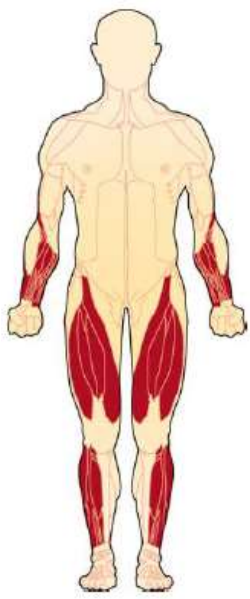
Miotonía

Debilidad

Hipermotili
dad

Retraccione
s



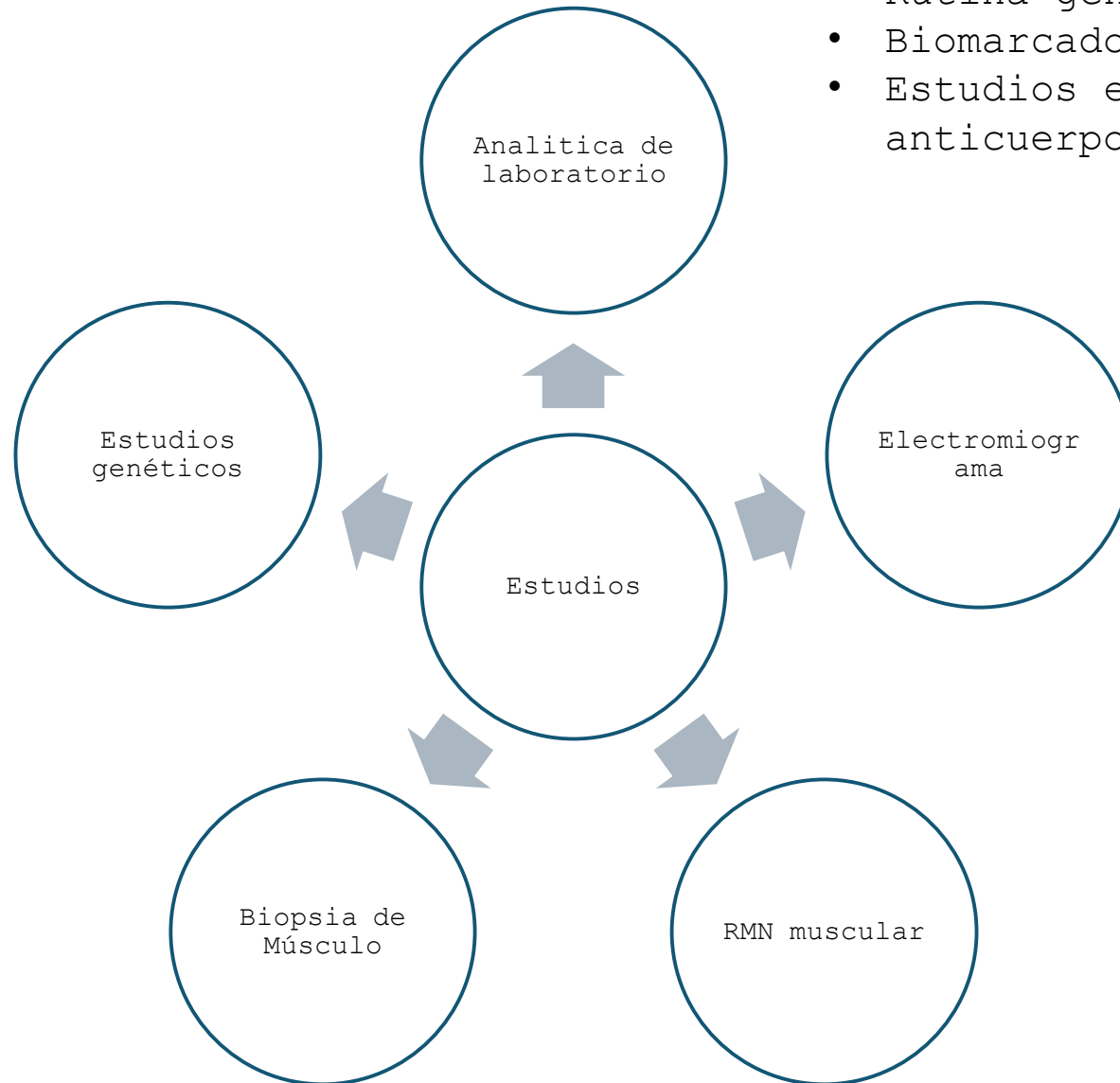


¿Es hereditario?

- Historia familiar positiva,
- Evolución indolente y crónico,
- Historia de debilidad fluctuante,
- Escápula alada,
- Compromiso diferente de músculos adyacentes o de diferentes partes del músculo,
- Pseudohipertrofia (pantorrillas, macroglosia...),
- Deformidades esqueléticas (paladar ojival, escoliosis, dislocación congénita de cadera, retracciones...).

Preguntas

1. ¿Cuál es el motivo de consulta del paciente?
2. ¿Qué se debe considerar en la evaluación inicial de un paciente con sospecha de miopatía?
3. ¿Qué estudios complementarios están disponibles para evaluar una posible miopatía?
4. ¿Cómo se puede enfocar el diagnóstico de una



- Rutina general
- Biomarcadores de músculo
- Estudios específicos (serologías, anticuerpos, dosajes enzimáticos...)

¿Cuál es el valor normal de CK?

Los valores normales de CK sérica son suministrados por los fabricantes de la técnica.....

Bajo ULN = alta sensibilidad – Alto ULN = alta especificidad

Table 1 97.5th percentile for serum creatine kinase (CK) activity (iu/l).
Derived from Brewster *et al.* 2007

	Non-black Female	Non-black Male	Black Female	Black Male
CK iu/l	217	336	414	801

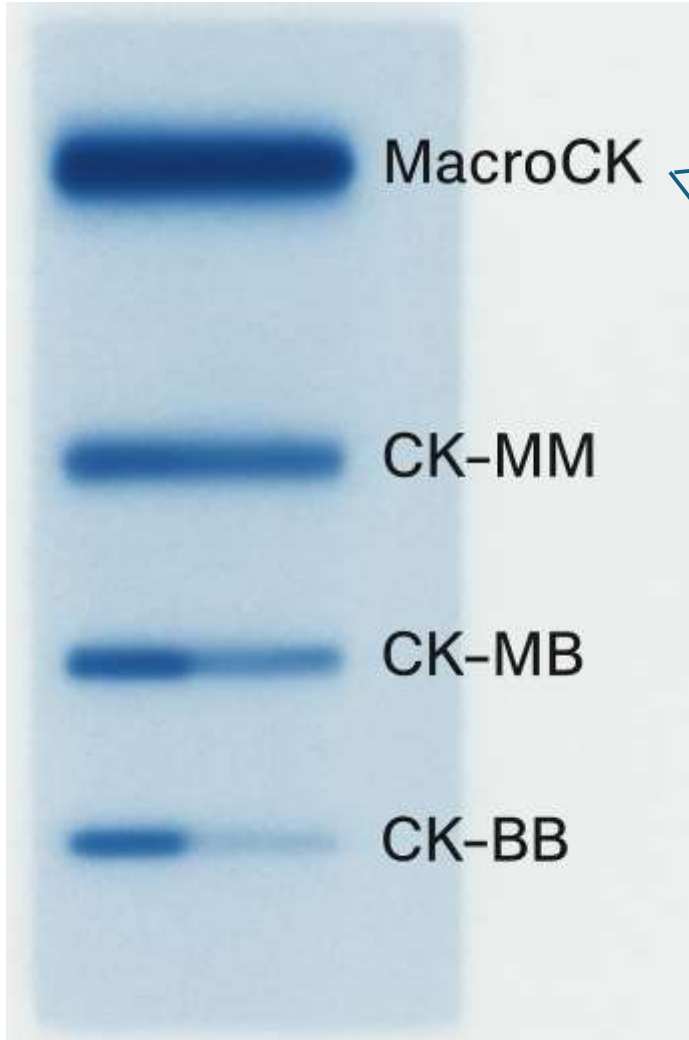
2,5% de los individuos normales tiene valores superiores.....

Table 2 Percentage of normal individuals with creatine kinase activity above the upper limit of normal (ULN) (Personal communication Brewster *et al.* 2007)

	Non-black Female	Non-black Male	Black Female	Black Male
1.0 ULN	2.5	2.5	2.5	2.5
1.5 ULN	1.5 (325)	1.0 (504)	1.3 (621)	0.5 (1201)
2.0 ULN	0.2	0.8	0.5	0

The value in bracket represents 1.5× ULN

Electroforesis de Isoenzimas



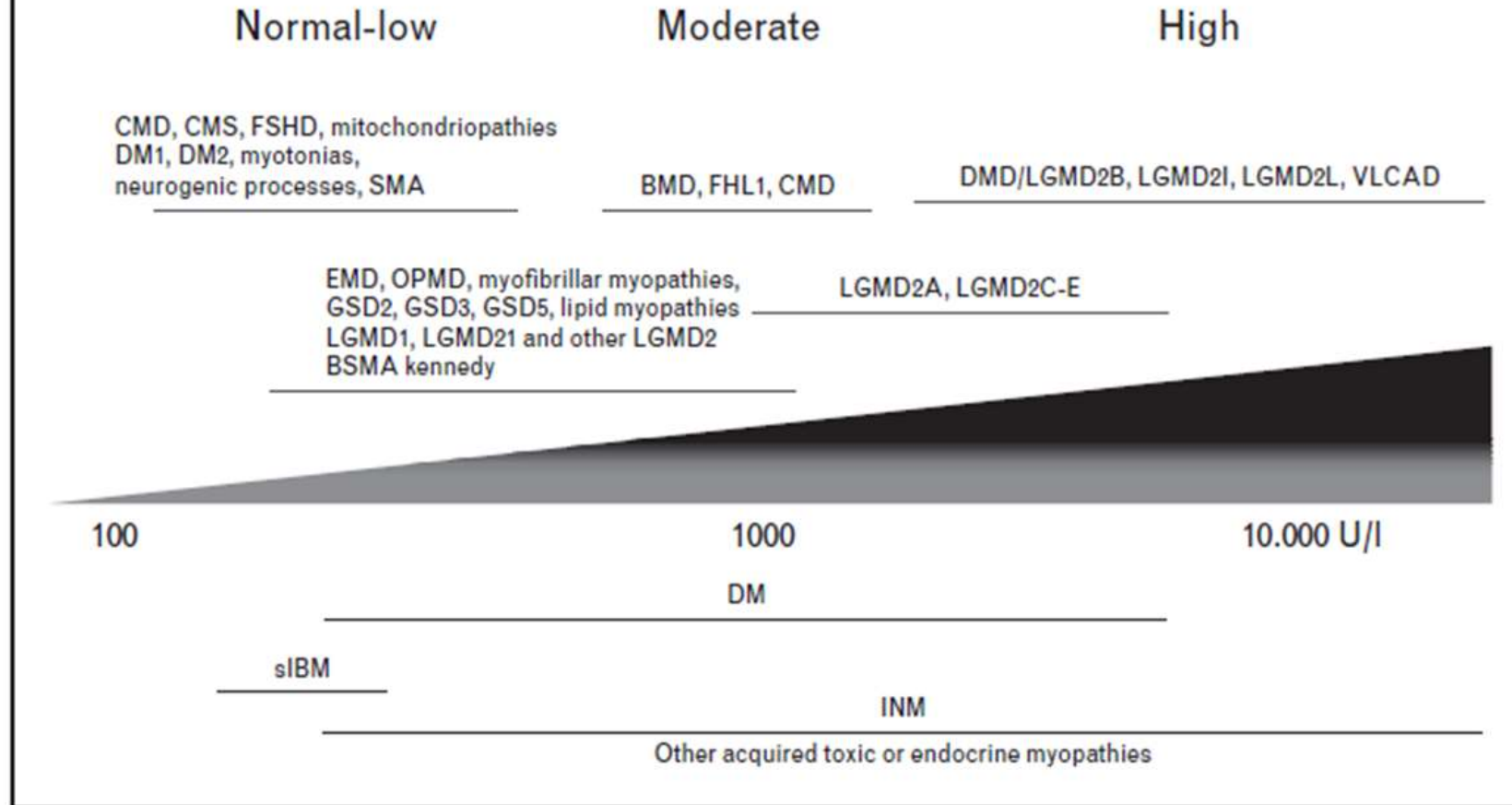
Tipo 1: Complejo de CK-BB unida a inmunoglobulinas - IgG.

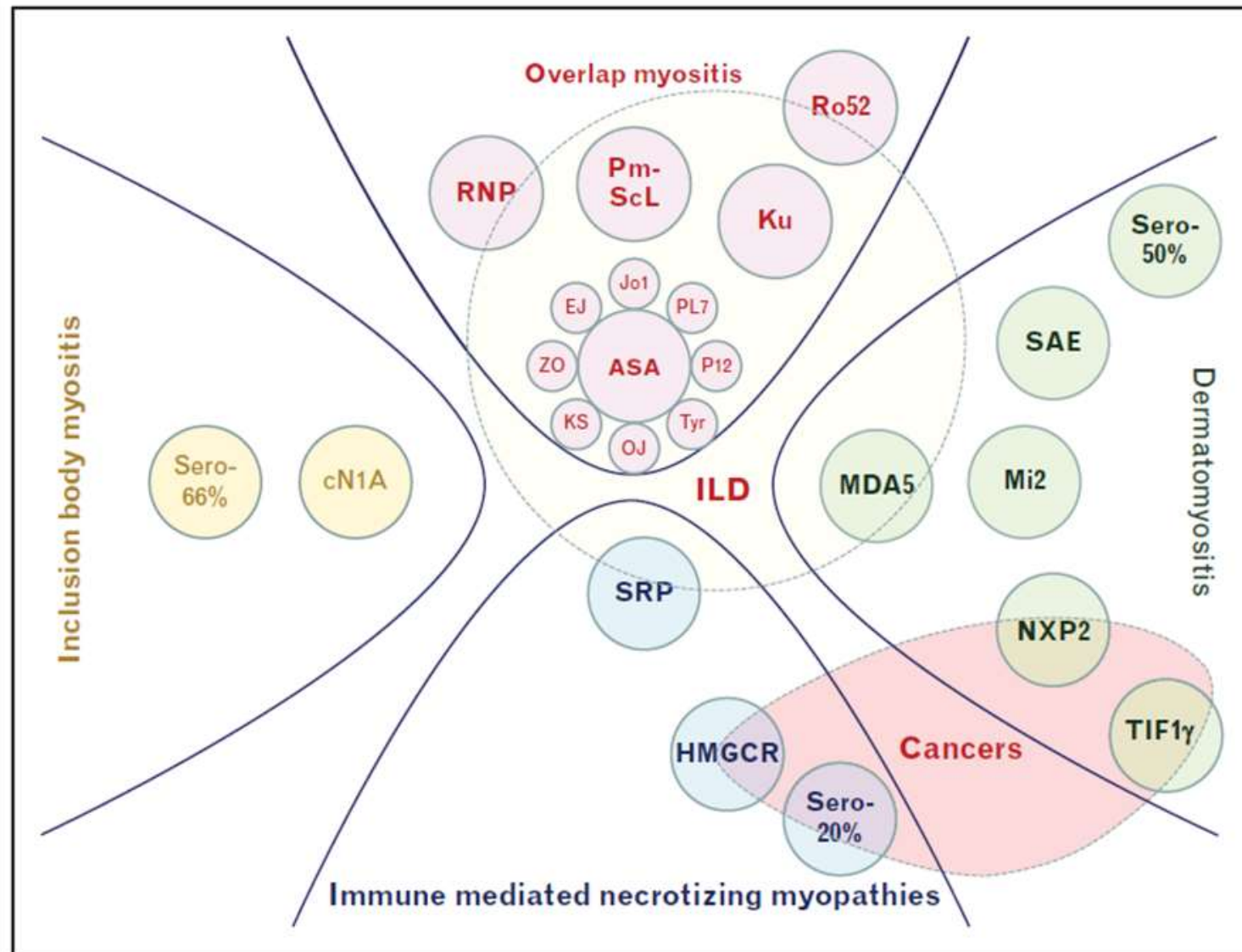
- Detectada en personas mayores. Puede estar asociada con **enfermedades autoinmunes** o **neoplasias**, también puede aparecer en personas sanas.
- **Benigna en la mayoría de los casos.**

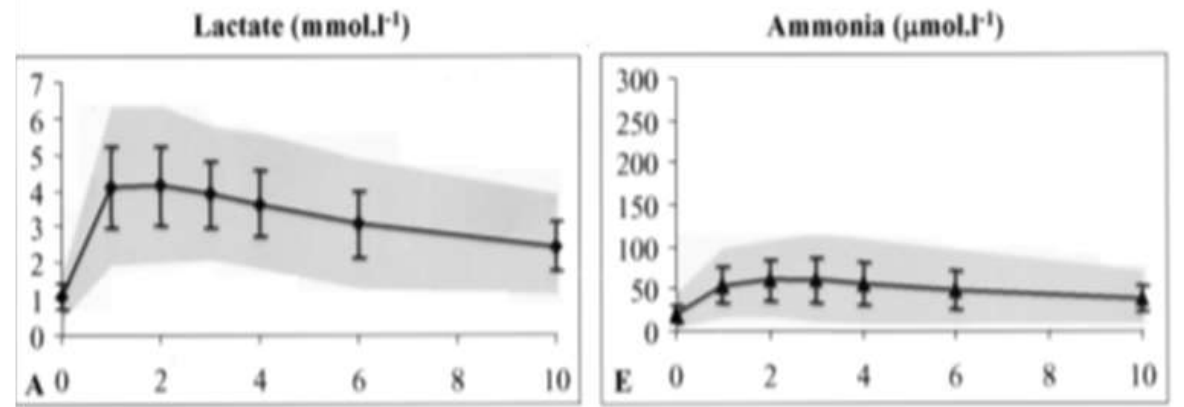
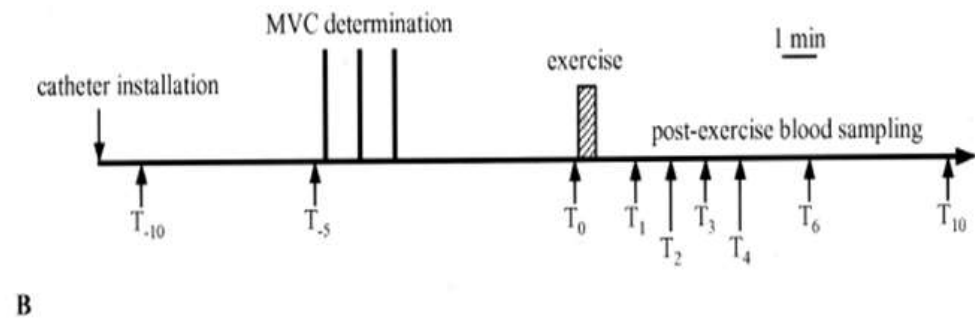
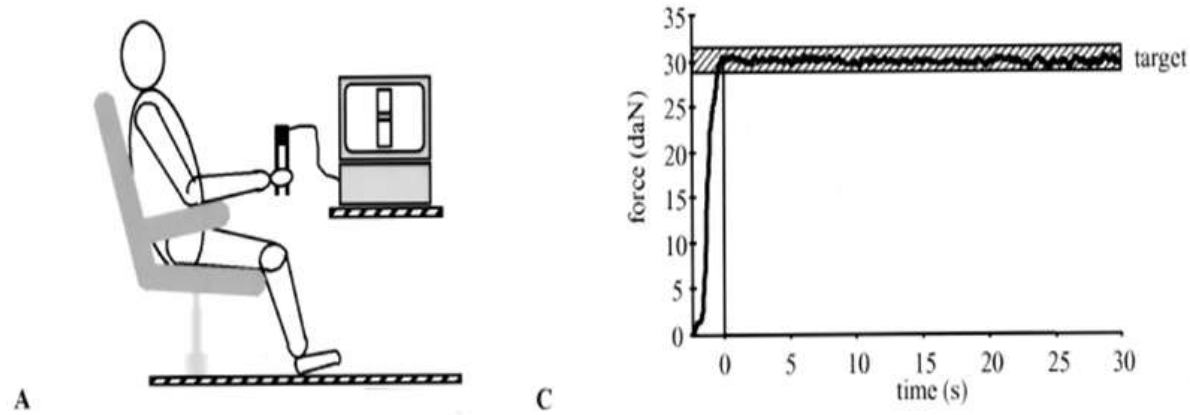
Tipo 2: Polimerizada de CK mitocondrial.

- Puede estar asociada a **cáncer, enfermedad hepática o infecciones graves.**
- Tiene mayor relevancia clínica y suele indicar una enfermedad subyacente.

Differential diagnostics of acquired and hereditary neuromuscular disorders by creatine kinase levels









DOSAJE DE CARNITINA SERICA

Método: Radioenzimático

CARNITINA TOTAL

Valor hallado: 45,60 umol/L

CARNITINA LIBRE

Valor hallado: 36,70 umol/L

CARNITINA LIBRE

Valor hallado: 80,00 %

Metodología: Espectrometría de masa en tándem con electrospray

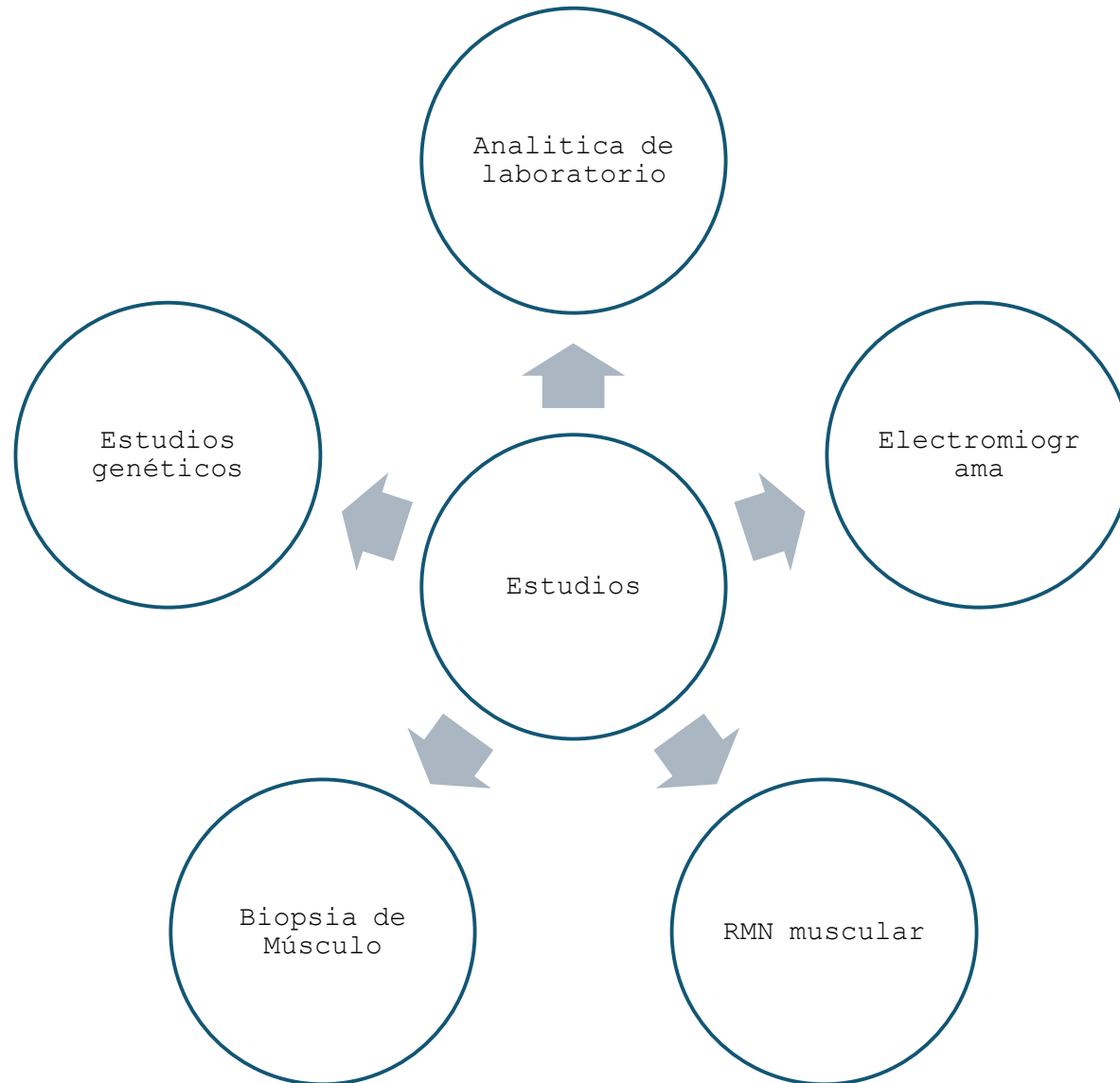
Valor hallado	Controles	Valor hallado	Controles
Acilcarnitinas [μmol/L]			
(C 2)Acetil Carnitina	13,98 (1,62 - 16,06)	(C 3)Propionil Carnitina	1,06 (0,73 - 1,15)
(C 4)Butiril Carnitina	0,41 (0,28 - 0,73)	(C 5:1)(C 4*)Tigil Carnitina	0,16 (0,11 - 0,17)
(C 5)Isovaleril Carnitina	0,26 (0,18 - 0,39)	(C 6)(C 5*)Hexanoil Carnitina	ND (0,11 - 0,34)
Benzoil Carnitina	ND (0,14 - 0,20)	(C 8)Octanoil Carnitina	0,11 (0,08 - 0,21)
(C 10:1)Decanoil Carnitina	0,14 (0,10 - 0,18)	(C 10)Decanoil Carnitina	0,18 (0,14 - 0,28)
(C 12)Dodecanoil Carnitina	0,08 (0,06 - 0,15)	(C 14:2)Tetradecadienil Carnitina	0,03 (0,02 - 0,19)
(C 14:1)Tetradecenil Carnitina	0,08 (0,06 - 0,24)	(C 14)Tetradecanoil Carnitina	0,23 (0,17 - 0,35)
(C 16:2)Hexadecadienil Carnitina	ND (0,03 - 0,05)	(C 16:1)(C 16*)Hexadecenil Carnitina	ND (0,10 - 0,20)
(C 16:1)(C 10:1)Palmitoil Carnitina	0,93 (0,12 - 2,34)	(C 18:2)(C 16*)mocoil Carnitina	0,38 (0,18 - 0,09)
(C 18:1)(C 16*)Oleil Carnitina	0,95 (0,13 - 2,08)	(C 18)(C 16*)Estenroil Carnitina	0,72 (0,18 - 1,54)
Relaciones:			
(C 4:OH)(C 5*3-HO-Butiril Carnitina	0,10 (0,07 - 0,35)	(C 5-OH)(C 5*3-OH-Isovaleril	0,37 (0,18 - 0,60)
(C 3:3DC)(C 8*)Malonil Carnitina	ND (0,10 - 0,13)	(C 4:3DC)(C 10*)Metil Malonil Carnitina	ND (0,06 - 0,66)
(C 5:3DC)(C 3:3HO-CH)(C 10*)Oligaril Carnitina	0,04 (0,03 - 0,13)	(C 6:3DC)(C 12*)Adipil Carnitina	ND (0,04 - 0,09)
(C 12:4OH)(3-HO- DoiDecanoil Carnitina	ND (0,08 - 0,08)	(C 14:4OH)(3:4HO-Tetradecanoil Carnitina	0,02 (0,01 - 0,04)
(C 16:4OH)(C 16*3-OH-Hexadecanoil Carniti	ND (0,08 - 0,08)	(C 18:2-OH)(C 16*)	ND (0,18 - 0,18)
(C 18:1:4OH)(C 16*)	ND (0,10 - 0,10)	(C 18-OH)(C 16*)	ND (0,06 - 0,06)
(C 3:3)(C 3:3)	0,00 (0,00 - 3,02)	(C 14:1)(C 14)	0,15 (0,15 - 3,17)
(C 16:3DC)(	ND (0,01 - 0,01)	(C 18:1:DC)(	0,01 (0,01 - 0,06)
(C 16:1:4OH)(C 16*)	ND (0,15 - 0,15)		

Notas: ND: valor hallado por debajo del límite de cuantificación.

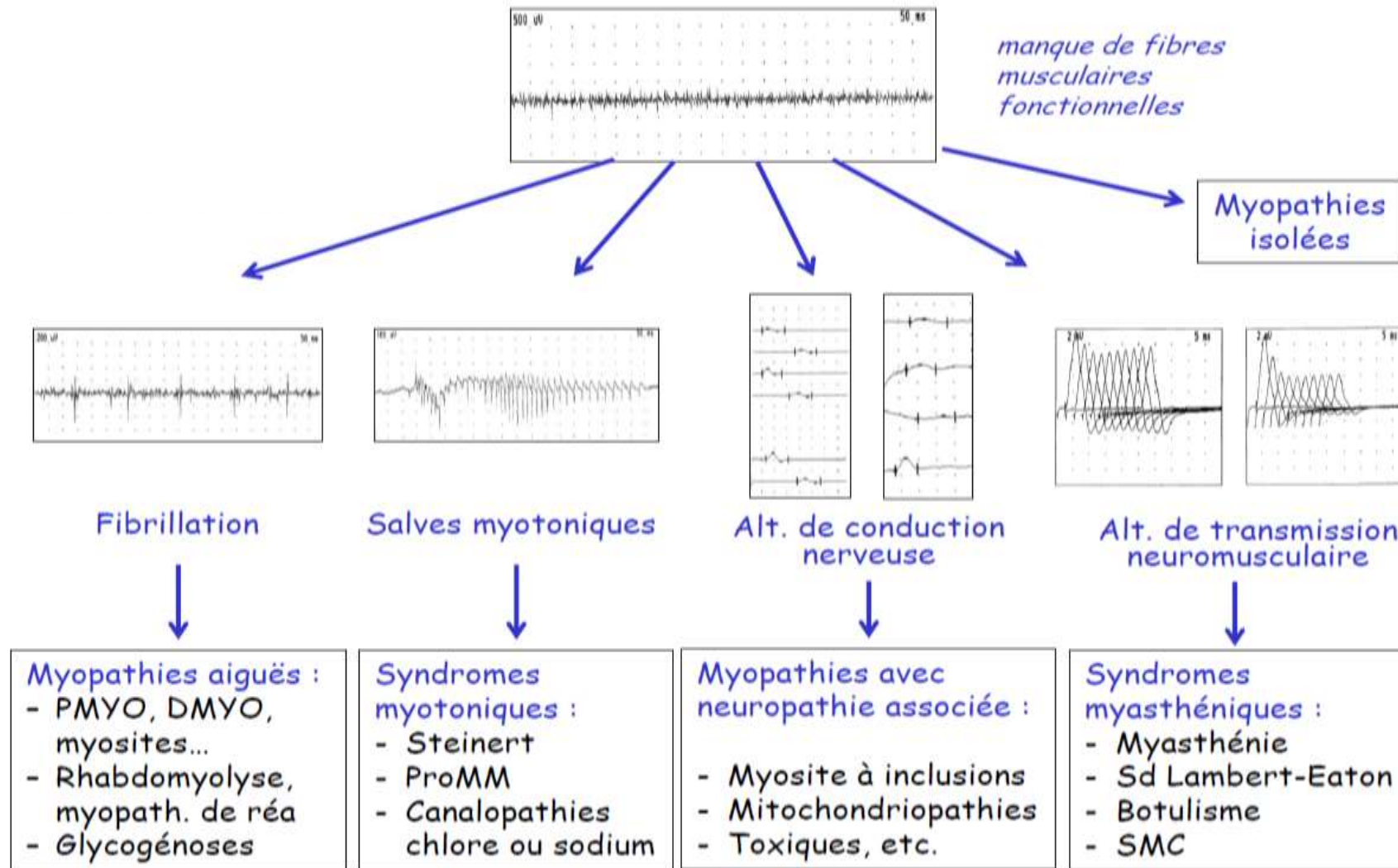
E: valor elevado

D: valor disminuido

Resultado: Dentro de límites normales.



- Estudio de conducción
- Electromiograma
- Estimulación nerviosa repetitiva
- Test de ejercicio



Clinical examination
and needle EMG

Myotonia

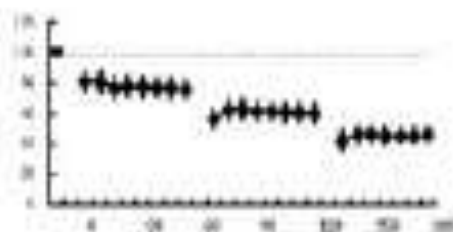


Surface
EMG

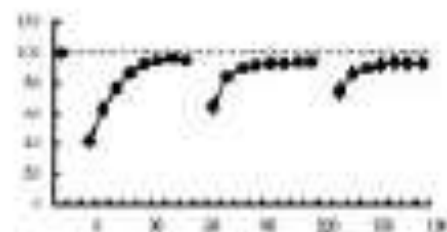
Repeated short exercise on one hand

Cold on the contralateral hand
+ Repeated short exercise at cold

Pattern I



Pattern II



Pattern III

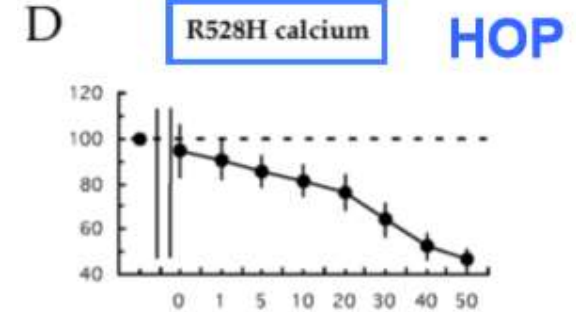
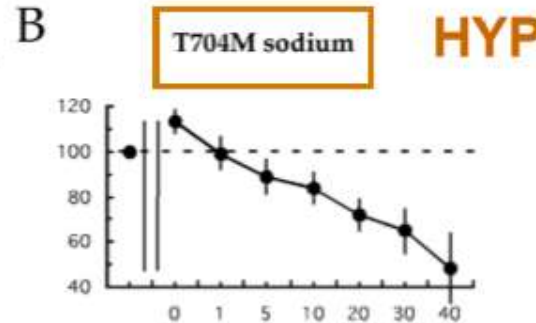
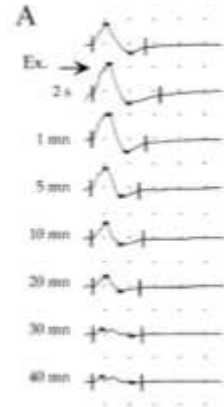


Episodio de
Parálisis

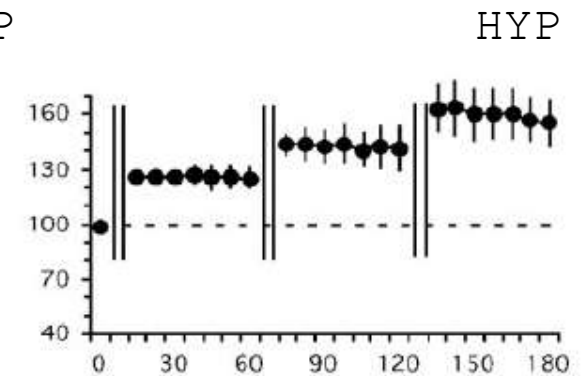
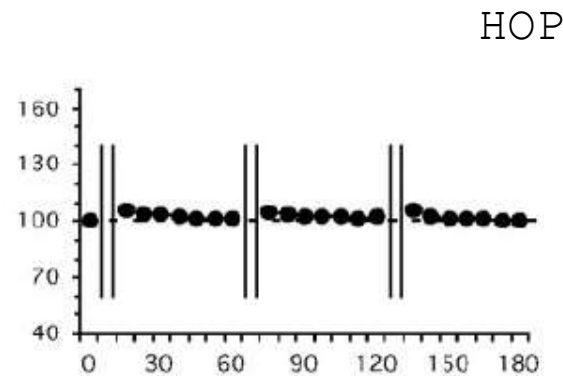
Test de
ejercicio
largo

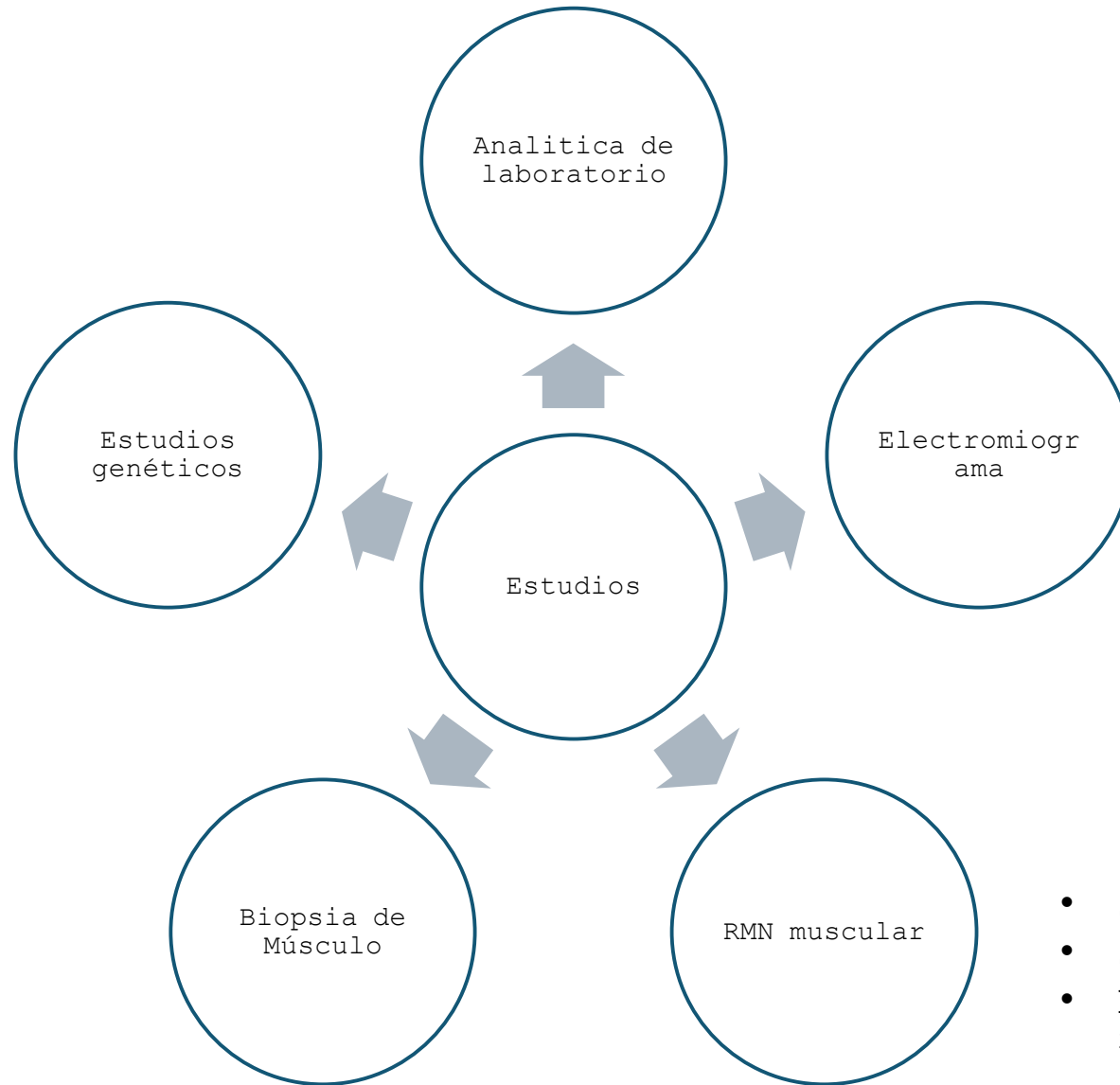
Test de
ejercicio
corto

Accesos recurrentes de paraparesia/cuadriparesia, de
instalación rápida, desencadenada por reposo luego de
esfuerzo o inmovilidad prolongada, sin otro compromiso
neurológico asociado



Caída de > 30% CMAP luego de TEL.





- Secuencia T1
- Secuencia STIR
- Espectroscopía de ^{31}P
- Espectroscopía ^1H

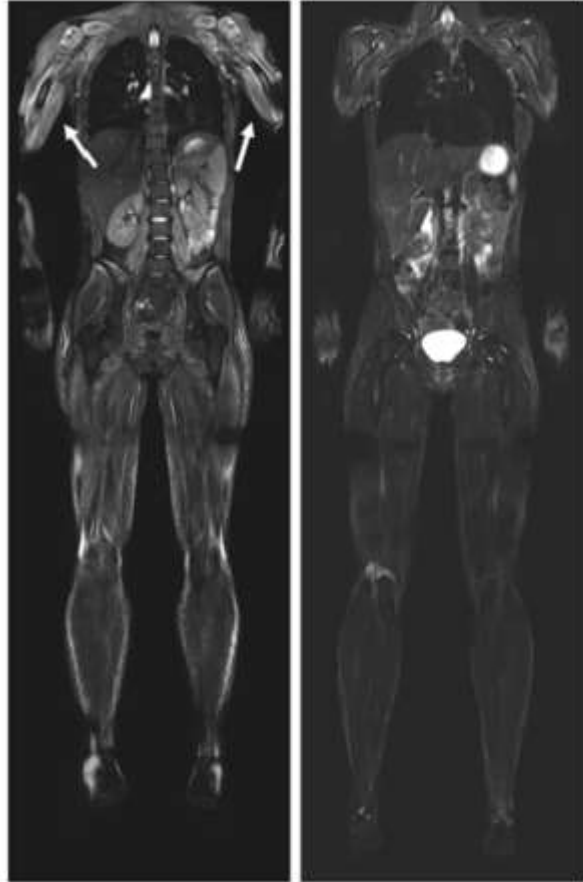
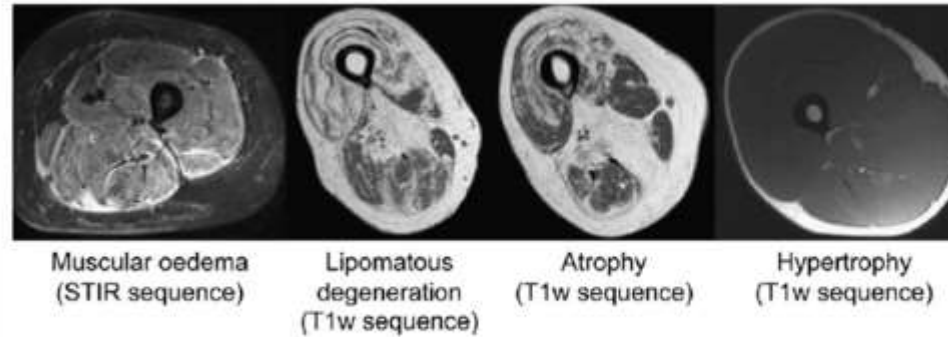
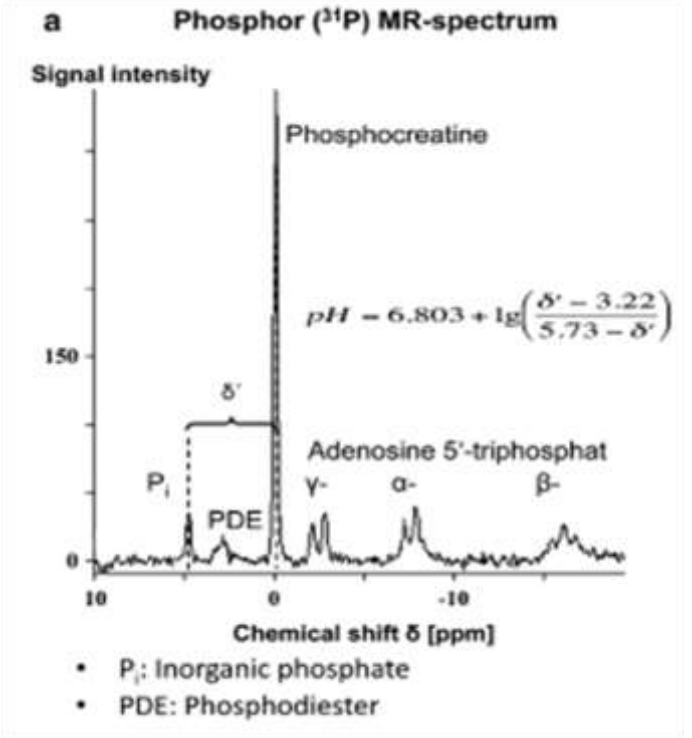


Table 1
Qualitative scoring of muscle degeneration as published by Mercuri and colleagues

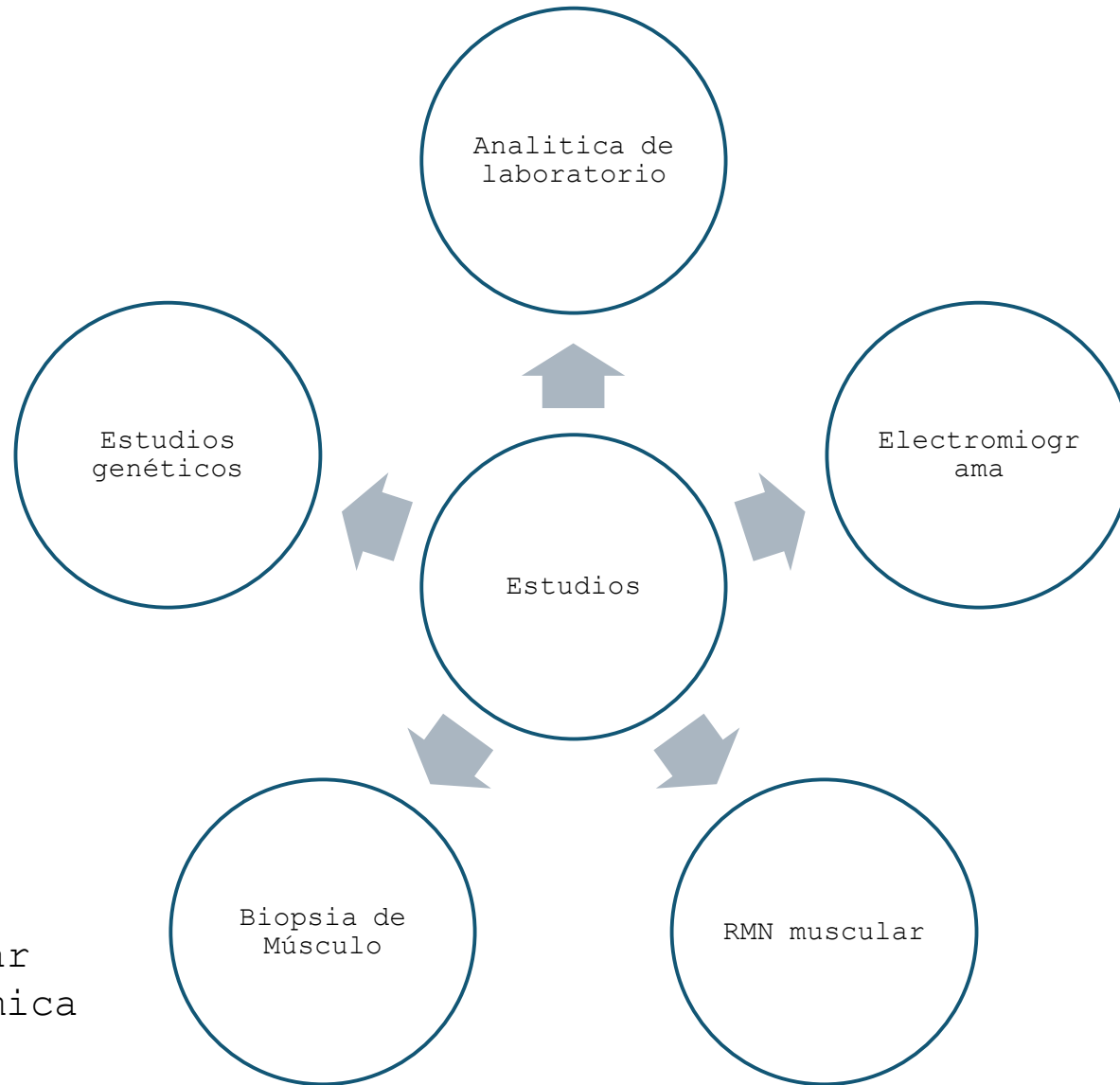
Stage	Findings
0	Normal appearance
1	Early moth-eaten appearance, with scattered small areas of decreased density on CT or increased density on the T1 MR sequence
2a	Late moth-eaten appearance, with numerous discrete areas of decreased density (CT) or increased density (MR imaging) with beginning confluence, comprising <30% of the volume of the individual muscle
2b	Late moth-eaten appearance, with numerous discrete areas of decreased density (CT) or increased density (MR imaging) with beginning confluence, comprising 30%–60% of the volume of the individual muscle
3	Washed-out appearance, fuzzy appearance due to confluent areas of decreased density (CT) or increased density (MR imaging) with muscle still present at the periphery
4	End-stage appearance, muscle replaced by lower density (CT) or increased density (MR imaging) connective tissue and fat, with only a rim of fascia and neurovascular structures distinguishable



[Radiol Clin North Am.](#) 2017 Sep;55(5):1055-1070.



Insights Imaging (2011) 2:609–619

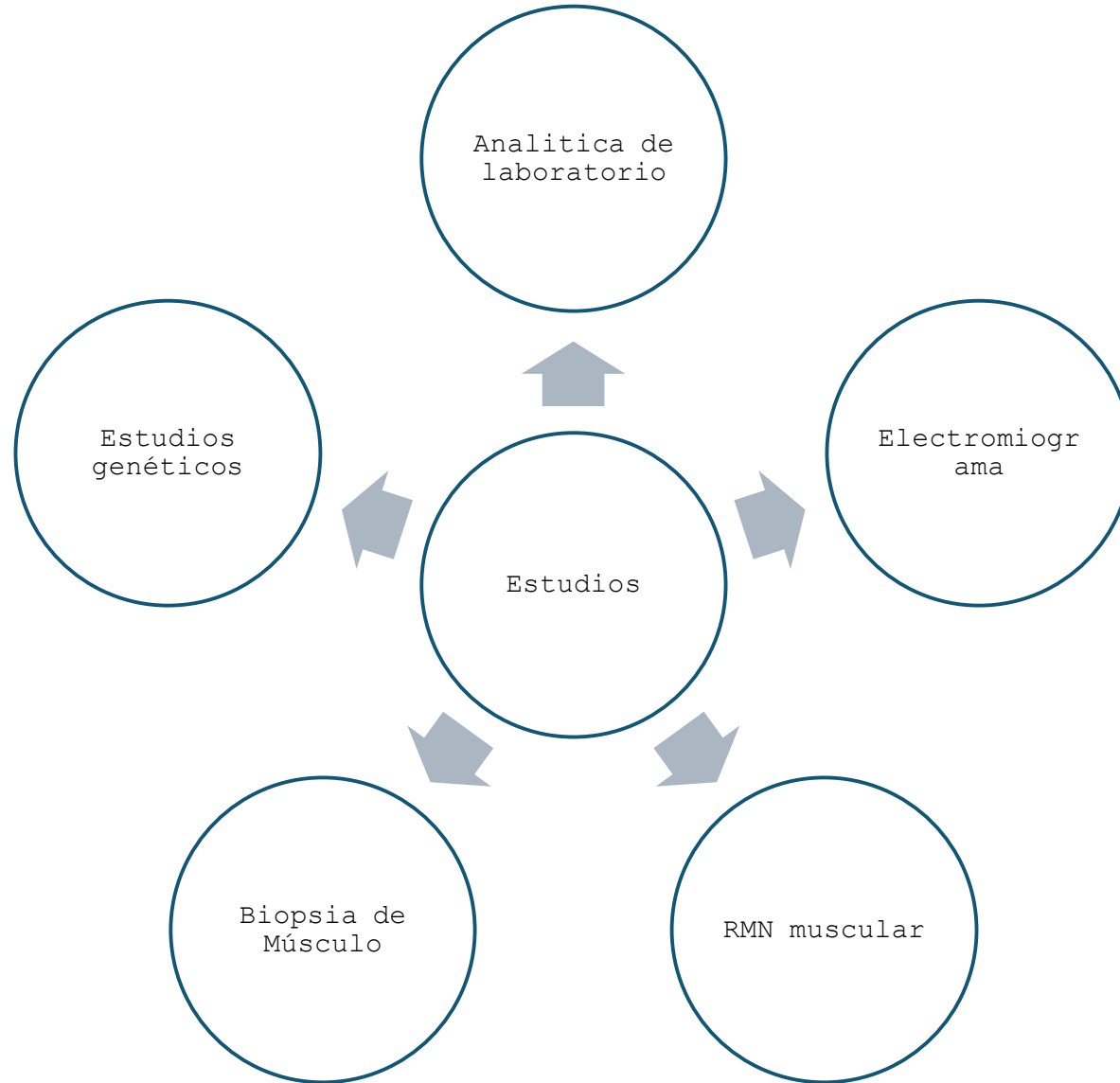


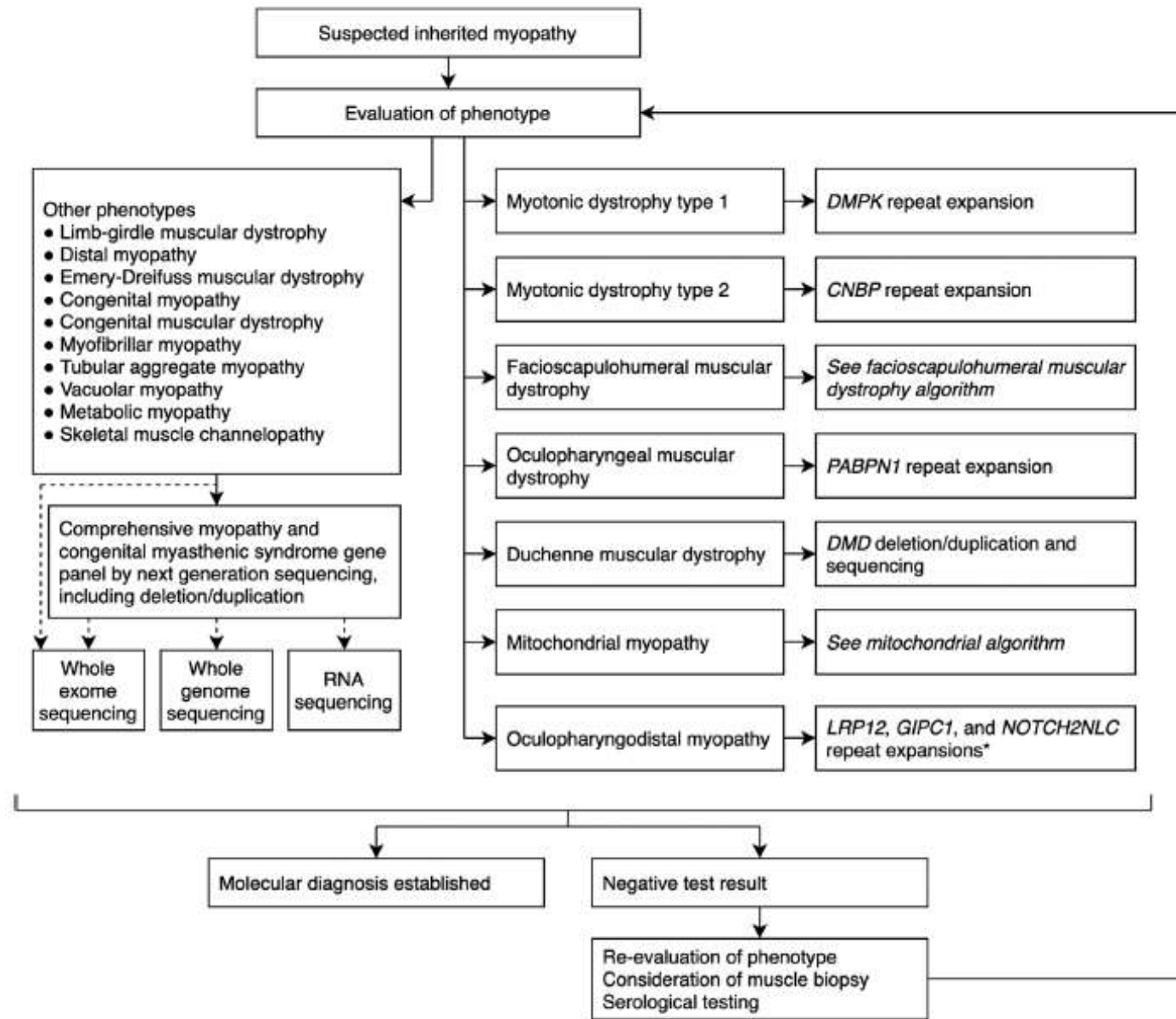
- Técnica estándar
- Inmunohistoquímica
- Inmunoblotting
- Microscopía electrónica

Biopsia muscular.

- **¿Cuándo se realiza?** Ante la sospecha de patología muscular, cuando persisten dudas diagnósticas y no se ha identificado la causa mediante métodos no invasivos.
- **¿Qué músculo biopsiar?** Un músculo clínicamente débil, pero no en estado avanzado de afectación.
- **¿Cómo se realiza?** Mediante procedimiento a cielo abierto.
- **¿Cómo se analiza?** Por microscopía óptica (MO) y electrónica (ME).

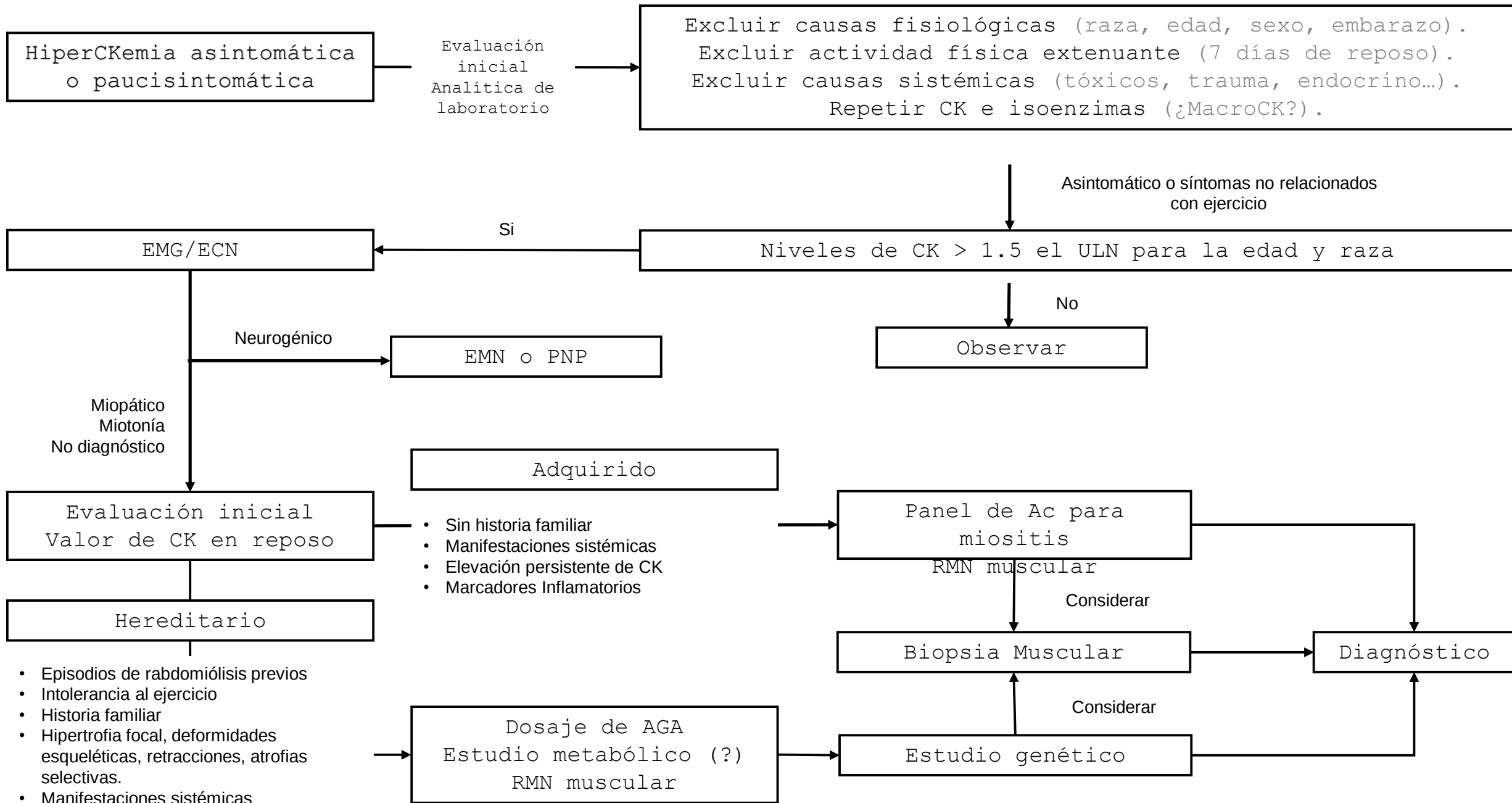
- Estudio dirigido
- Panel genético
- Secuenciación exómica
- Secuenciación genómica
- Secuenciación de ARN

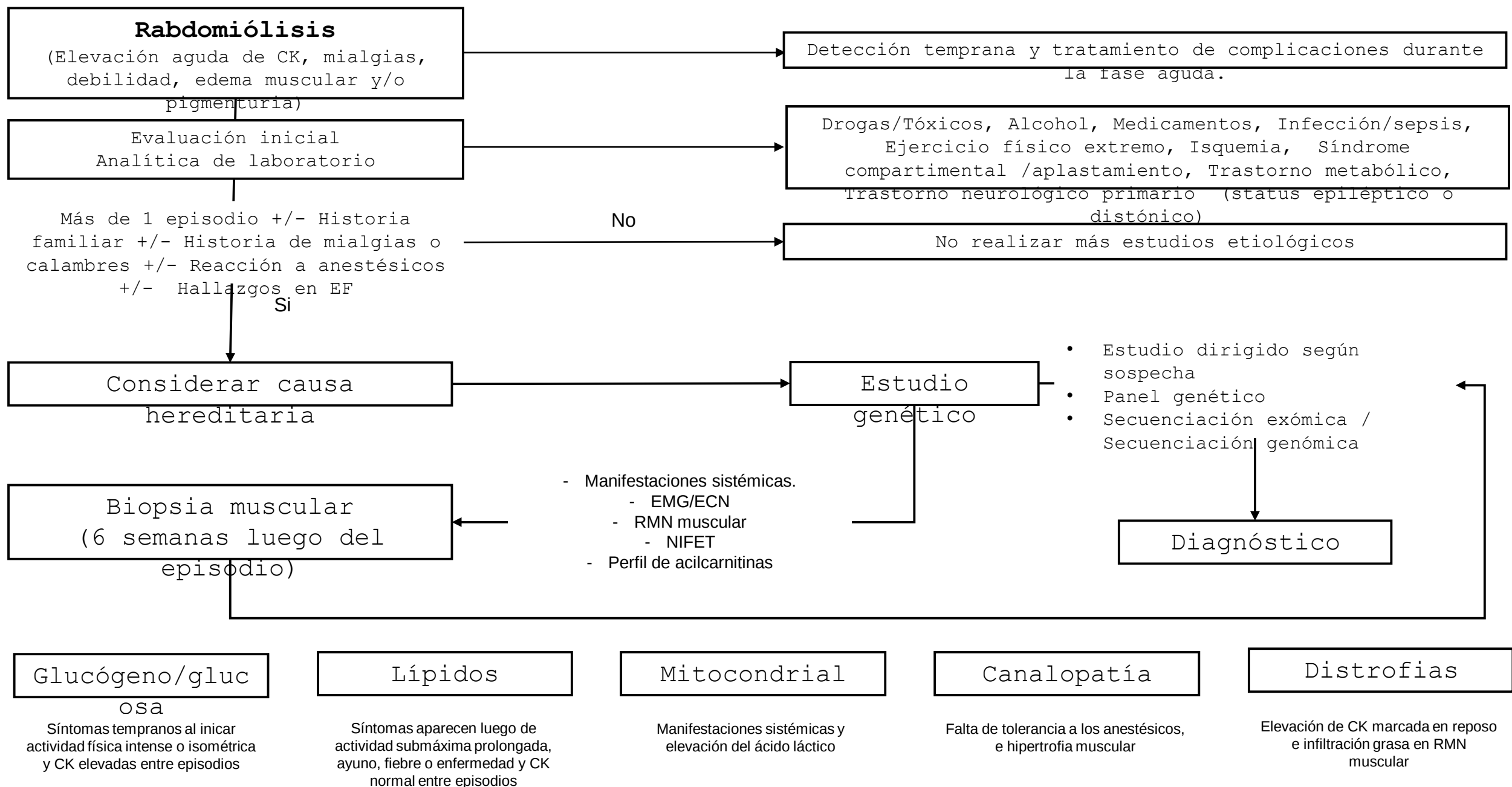




Preguntas

1. ¿Cuál es el motivo de consulta del paciente?
2. ¿Qué se debe considerar en la evaluación inicial de un paciente con sospecha de miopatía?
3. ¿Qué estudios complementarios están disponibles para evaluar una posible miopatía?
4. ¿Cómo se puede enfocar el diagnóstico de una





- Evaluación inicial
- Sin historia familiar
 - Agudo / Sugagudo
 - Manifestaciones sistémicas

Debilidad de cinturas

- Evaluación inicial
- Historia familiar
 - Crónico e indolente
 - Hipertrofia focal, deformidades esqueléticas, retracciones, atrofas selectivas.
 - Manifestaciones sistémicas

Adquirido

Hereditario

Analítica de laboratorio
EMG/ECN

Analítica de laboratorio
EMG/ECN
RMN muscular

Miopatía
Endócrina

Miopatía
Infecciosa

Miopatía Tóxica

SLO-NM

Miopatía
Inflamatoria

Tratamiento
específico

Diagnóstico

Estudio Genético

- Estudio dirigido según sospecha
- Panel genético
- Secuenciación exómica / Secuenciación genómica

Fenotipo

- Distrofinopatía
- Distrofia miotónica tipo 2
- Mioaptía asociada a COL6-12
- RMD

Fenotipo No-
Específico

Biopsia
Muscular

RMN muscular

Panel de
anticuerpos

Rash cutáneo

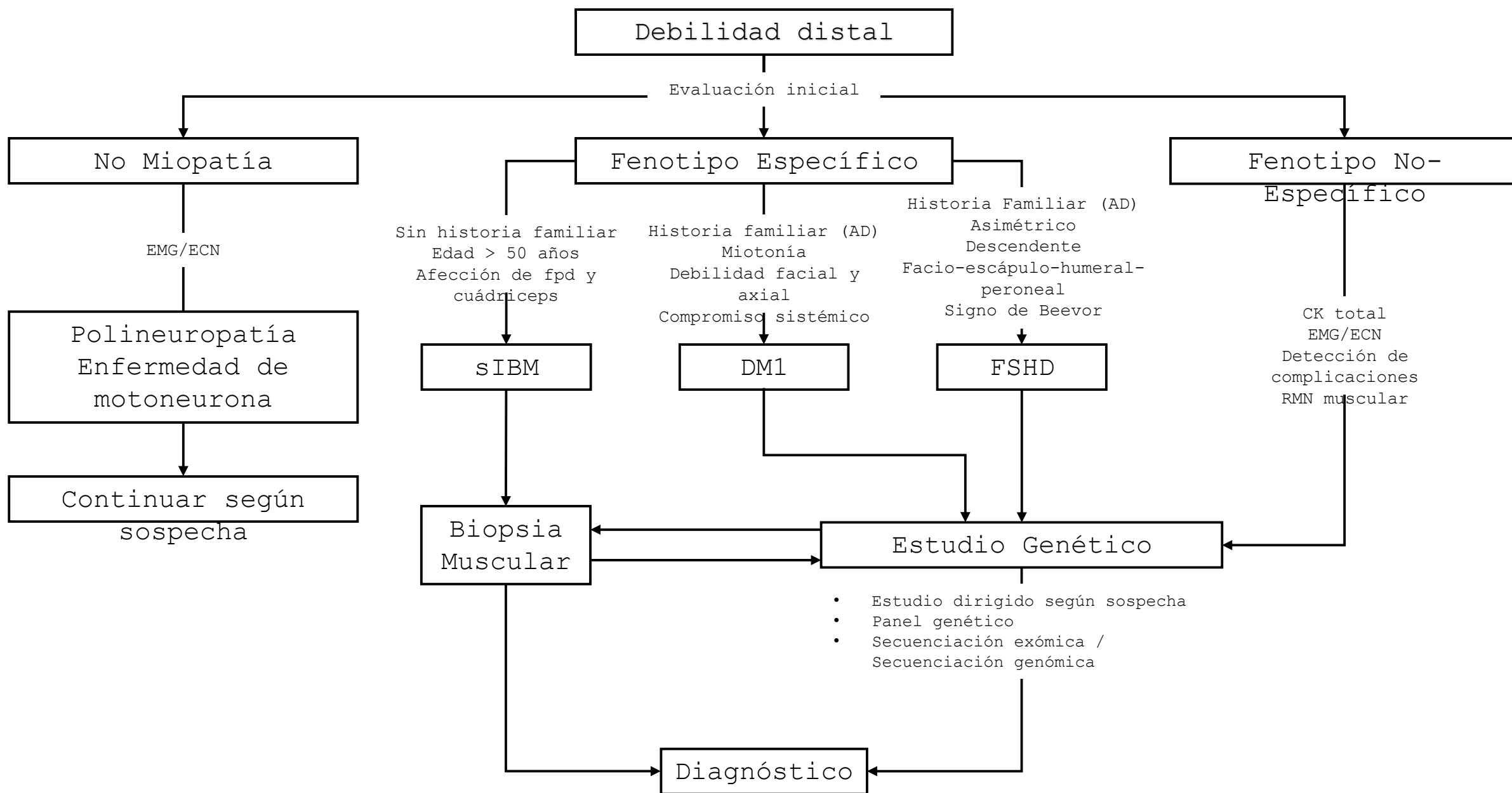
Síndrome AS

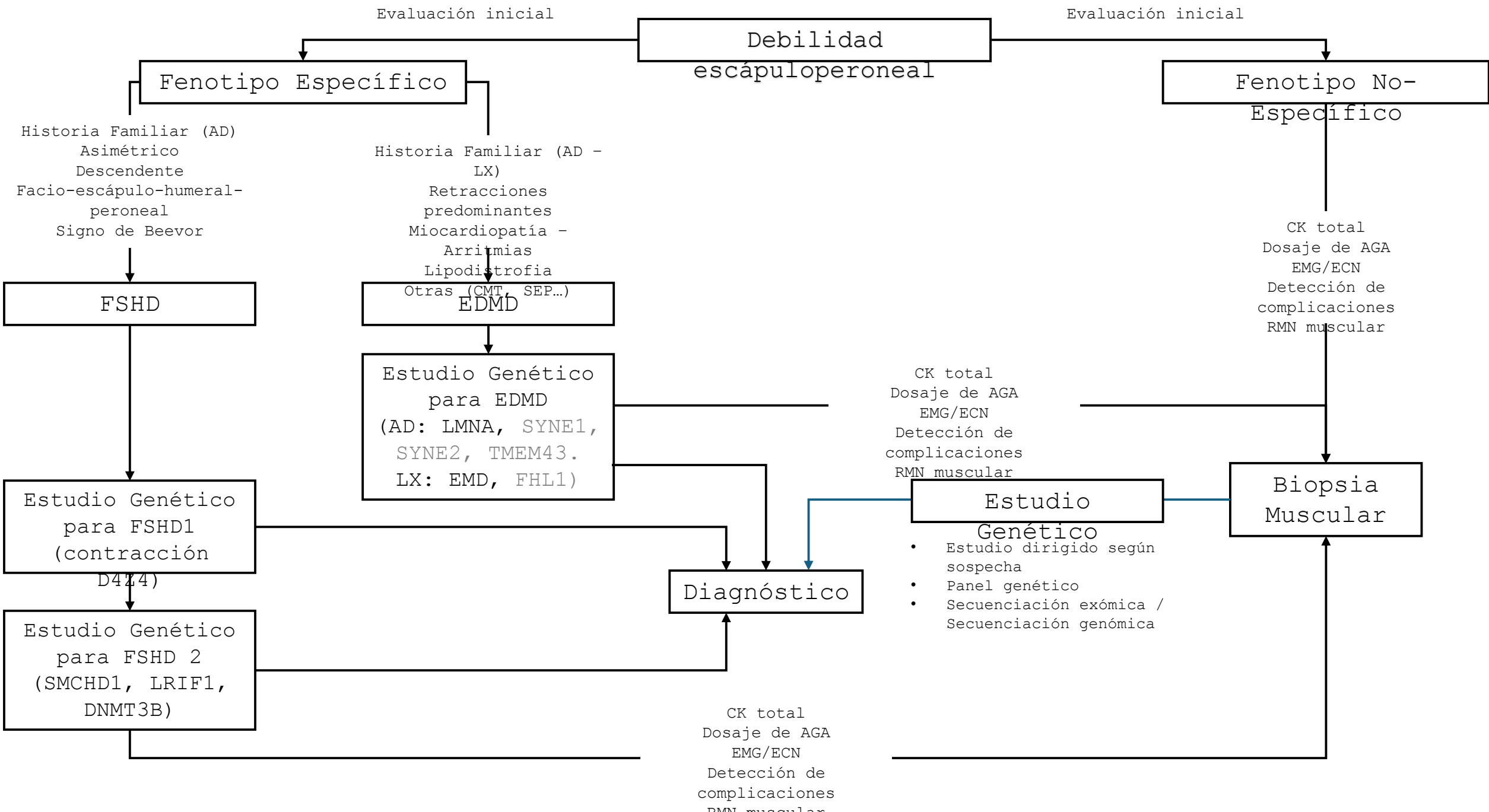
Sin hallazgos

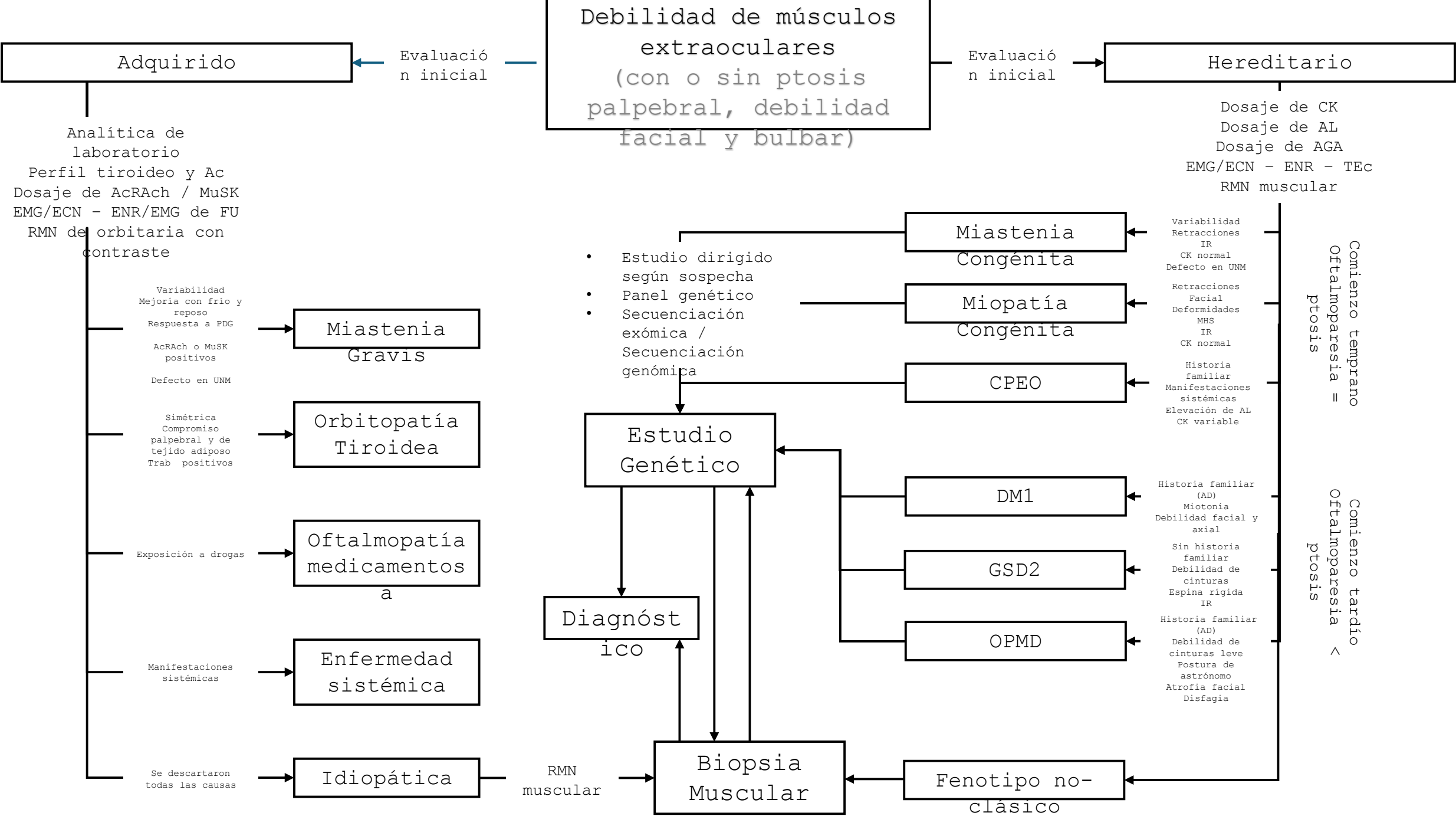
MRC < 3 en fpd

Dosaje de AGA

Considerar

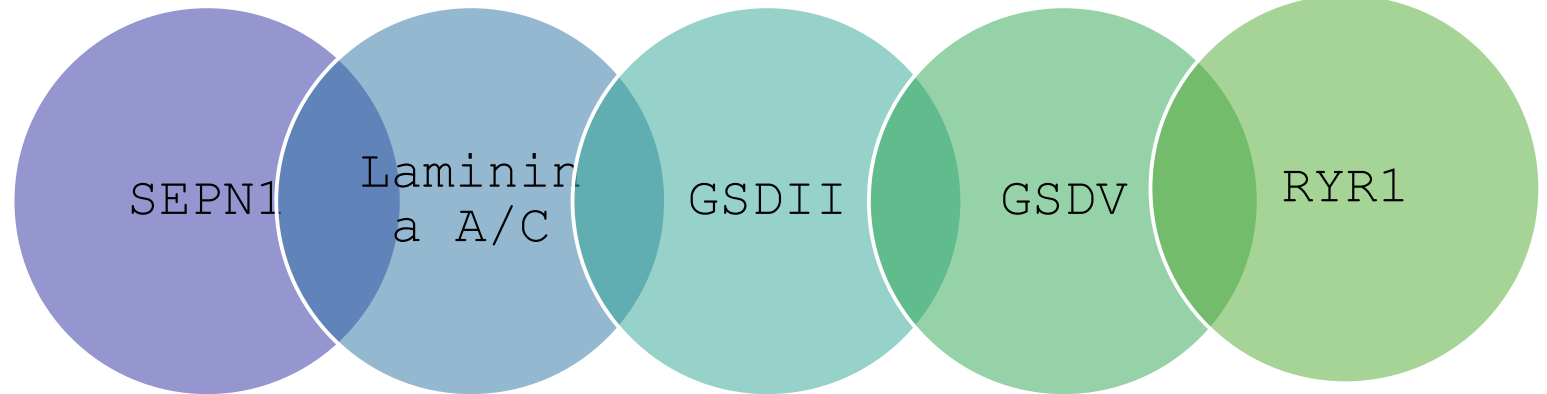
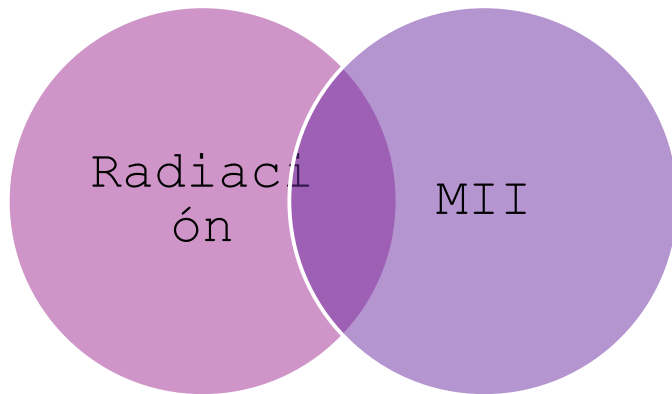






Miopatías con compromiso axial predominante

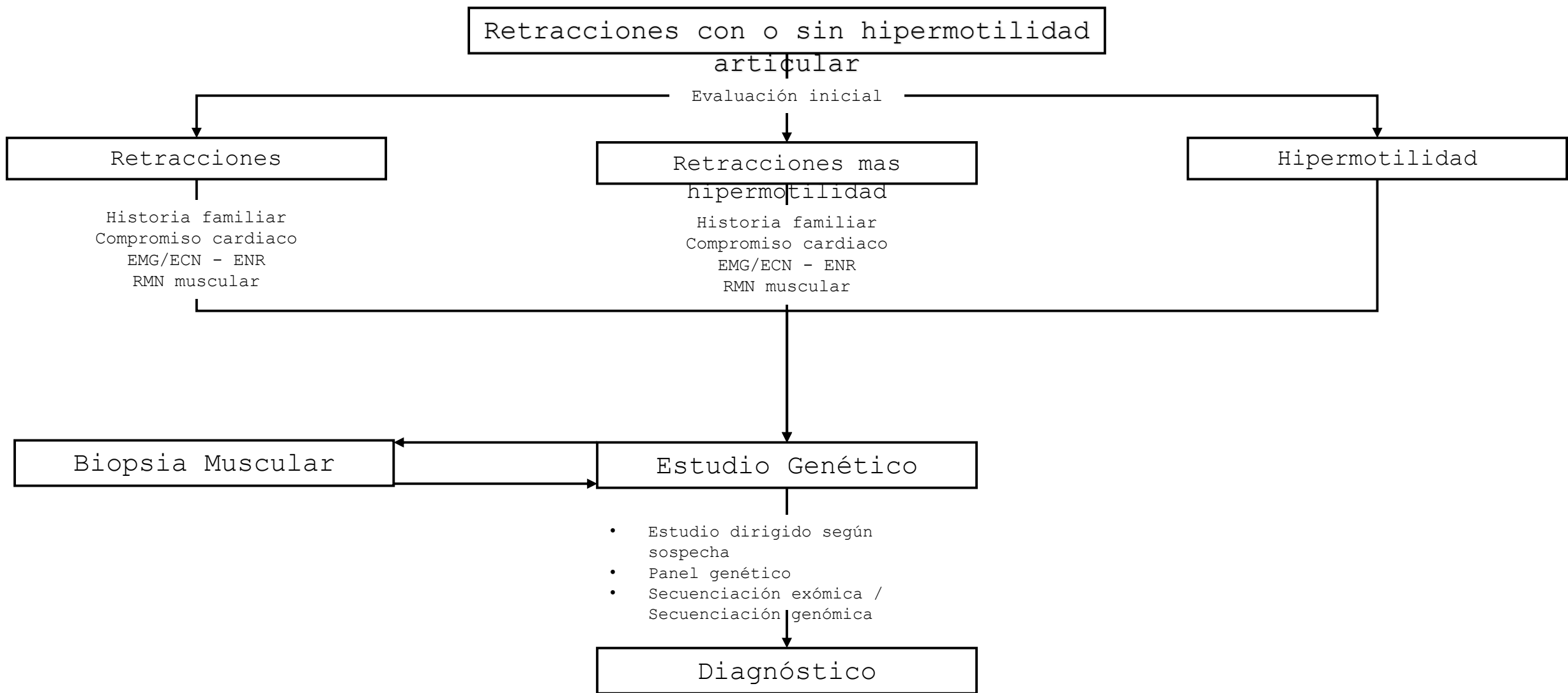
ADQUIRIDAS

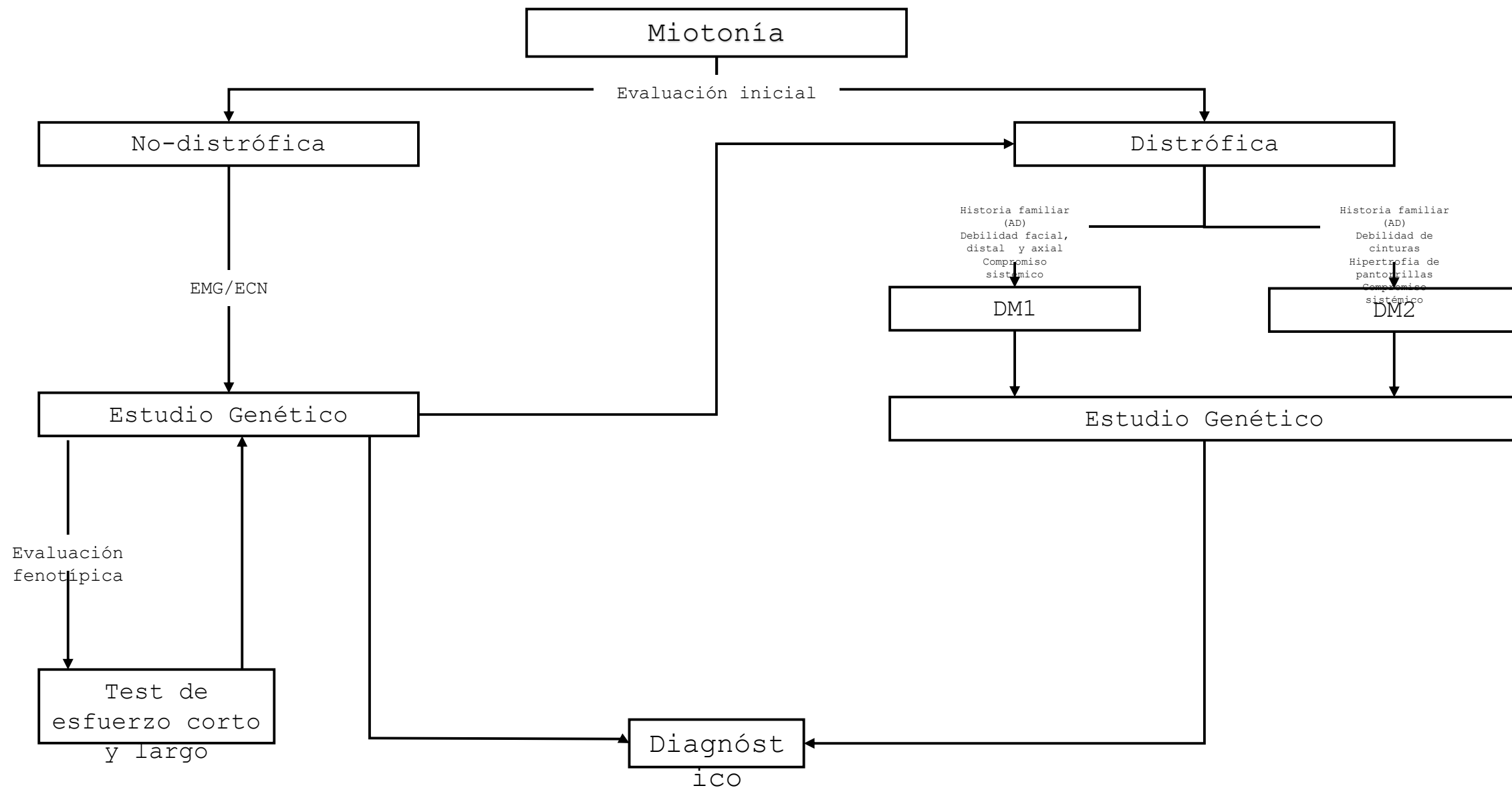


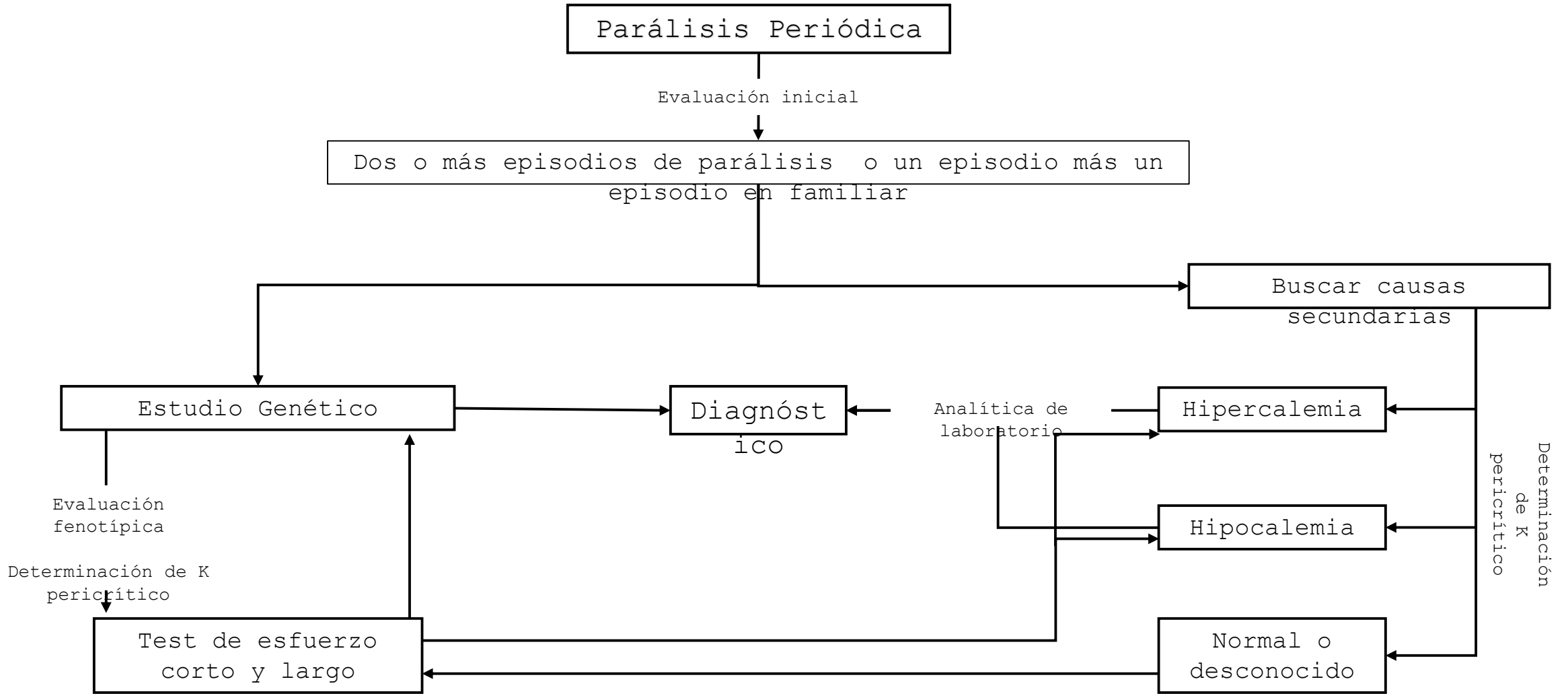
HEREDITARIAS

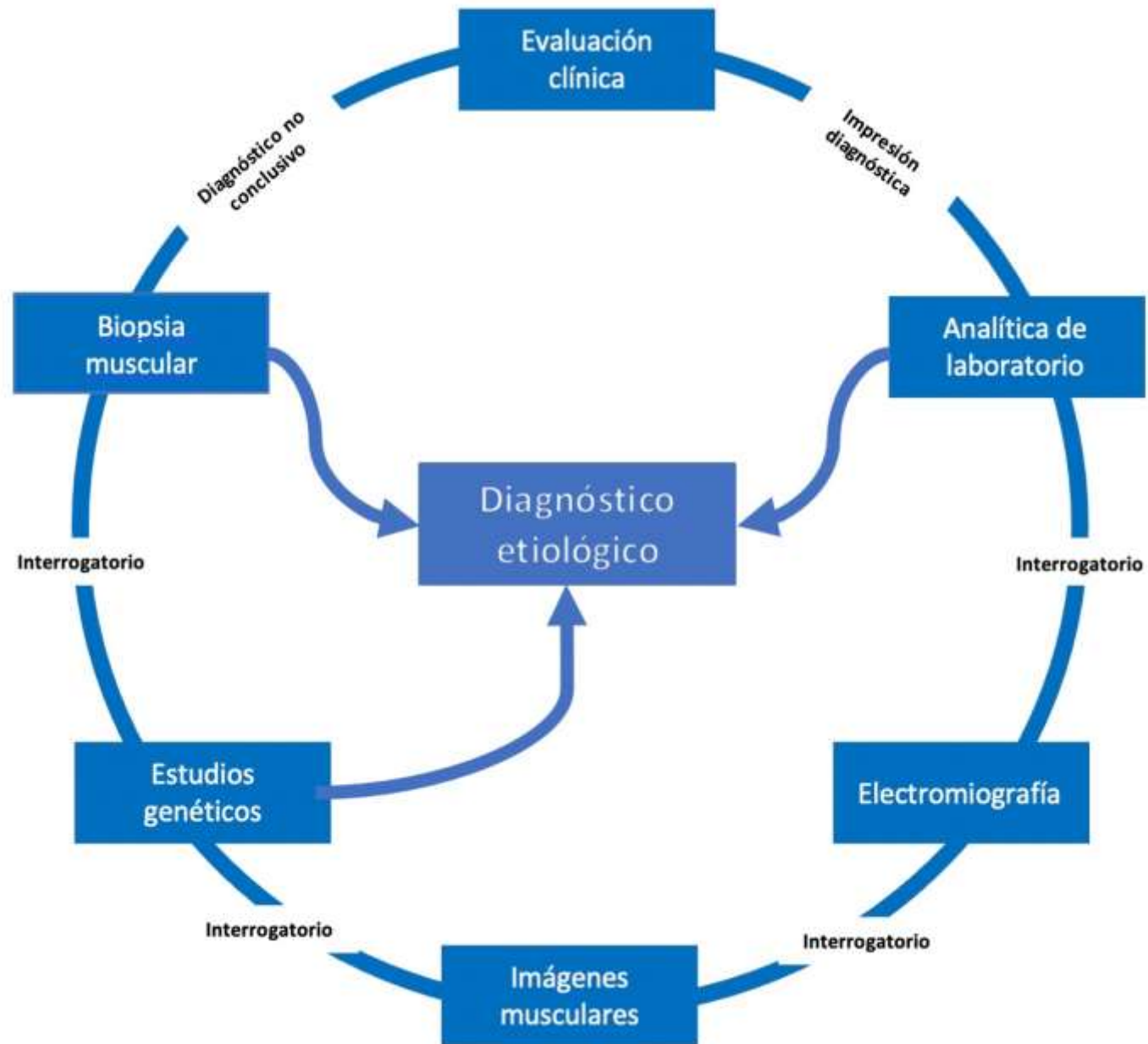
Miopatías con debilidad generalizada

		Gene																											
		NEB	ACTA1	TPM3	TPM2	TNNT1	LMOD3	KBTBD13	CFL2	KLHL40	KLHL41	MYO18B	MYPN	RYR1	STAC3	CACNA1S	SEPN1	CCDC78	BIN1	DNM2	MTM1	SPEG	PTRPA (HCCA1)	TTN	MYH7	MYH2	MEGF10	CNTN1	PYROXD1
Clinical findings	Ptois													Recessive															
	EOM restriction													Sensitive															
	Prominent masticatory muscle involvement																												
	Prominent axial weakness	Later onset		Neck flexors										Neck flexors and extensors															
	Prominent distal weakness													Finger extensors															
	Severe hypotonia																												
	Joint hyperlaxity																												
	Rigid spine syndrome																												
	Distal contractures																												
	Multiple arthrogryposis																												
	Early respiratory failure																												
	Cardiac involvement																												
	Malignant hyperthermia																												
	Other specific features													King Denborough syndrome	King Denborough like														
Muscle biopsy findings	Rods																												
	Cores																												
	Core-rod																												
	Central nuclei																												
	CAP																												
	CFTD																												
	Other features																												









Gracias por su atención.