

Debilidad muscular y miopatía: nunca solicitar biopsia sin antes dosaje enzimático

Juan Politei¹, Consuelo Durand¹, Andrea Beatriz Schenone¹

¹Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas (FESEN), Buenos Aires, Argentina.

Los autores declaran que el presente manuscrito no ha sido publicado previamente, ni se ha presentado a otra revista.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses al momento de la redacción del artículo científico.

Resumen

La presencia de debilidad muscular progresiva asociada a valores elevados de creatininafosfoquinasa es una consulta frecuente en los servicios de Reumatología, debido a la sospecha de miopatías inflamatorias. La confirmación del diagnóstico se realiza por medio del hallazgo de infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular, lo que lleva a un rápido inicio del tratamiento inmunosupresor. Otras entidades no relacionadas a procesos inflamatorios primarios pueden mostrar signos y síntomas similares y aún presentar signos de inflamación y necrosis en la biopsia muscular, lo que lleva a un tratamiento erróneo. La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe debe ser incluida en la lista de diagnósticos diferenciales ante esta presentación clínica. La evaluación de la actividad enzimática por medio del dosaje en papel de filtro es una técnica simple que permite el arribo al diagnóstico sin necesidad de biopsia muscular, lo que llevará a un inicio de la terapia de reemplazo enzimático específica.

Palabras clave: Miopatías, biopsia muscular, enzimas musculares.

Abstract

Muscle weakness related to high levels of creatinekinase is a common consultation in Rheumatology departments, due suspicion of inflammatory myopathies. Diagnosis confirmation requires inflammatory infiltrate findings in muscle biopsy, followed by immunosuppressor treatment. Other disorders not related to primary inflammatory process may show similar signs and symptoms, even necrosis and inflammation in muscle biopsy, resulting in a wrong treatment. Glycogenosis type II or Pompe disease should be included as another differential diagnosis. Enzyme activity measurement using dried blood spot in filter paper is an easy technique that results in diagnosis without the need of muscle biopsy, allowing the enzyme replacement therapy indication.

Key words: Myopathy, muscular biopsy, muscular enzymes.

Correspondencia

Juan Politei, Allison Bell 921, Quilmes, Buenos Aires, Argentina. CP 1878.

E-mail: jpolitei@hotmail.com

Introducción

La debilidad muscular es uno de los síntomas que con mayor frecuencia lleva a los pacientes a la consulta con el neurólogo, preferentemente al especialista en enfermedades neuromusculares. En su mayoría, estos pacientes han consultado previamente otros servicios como traumatología, fisioterapia, clínica y reumatología. La falta de sospecha de las enfermedades metabólicas lleva habitualmente a la solicitud de estudios cruentos (por ej., biopsia muscular) y costosos, como así también al uso de fármacos que lejos de resultar en un beneficio para el paciente, pueden generar mayor daño muscular.

Objetivo

Presentar un paciente con diagnóstico inicial de miopatía inflamatoria, donde la falta de respuesta al tratamiento resultó en una nueva evaluación que derivó en el hallazgo de una miopatía metabólica.

Caso clínico

Paciente mujer de 43 años de edad al momento de la consulta. Refiere debilidad muscular progresiva de más de 10 años de evolución, con clara peoría durante el último año. No refiere historia de dolor muscular, edemas ni rash cutáneo. En los últimos meses se había agregado un dolor lumbociático que se iniciaba luego de 20 minutos de permanecer de pie. El examen físico general no mostró anomalías, presentando un peso de 66 kilos y una altura de 168 cm. El examen de marcha mostraba una caminata lenta y basculante en postura hiperlordótica (marcha miopática). El examen de fuerza segmentaria con el uso de la escala de la Medical Research Council (MRC: 0=contracción muscular mínima sin movimiento a 5=fuerza normal) mostró debilidad proximal simétrica, sin compromiso de músculos cervicales (Ver Tabla 1). En posición de decúbito dorsal, la paciente no podía flexionar el tronco sobre los muslos, lo que indicaba una marcada debilidad en los músculos abdominales y paraespinales. Refirió en ocasiones leve disnea al acostarse (ortopnea) por la noche. Al momento del examen no se objetivó respiración para-

Músculo	Derecho	Izquierdo
Deltoides	4/5	4/5
Bíceps	5/5	5/5
Tríceps	5/5	5/5
Extensores del carpo	5/5	5/5
Flexores del carpo	5/5	5/5
Psoas-iliaco	3/5	3/5
Cuádriceps	4/5	4/5
Glúteo mayor y medio	4/5	4/5
Isquiotibiales	4/5	4/5
Tibial anterior	5/5	5/5
Gemelos	5/5	5/5

Tabla 1. Examen de fuerza segmentaria.

dojal. El examen funcional respiratorio mostró una caída de la capacidad vital forzada del 29%, lo que confirmó el compromiso diafragmático.

La paciente traía resultados de estudios de laboratorio normales, incluyendo resultados negativos para autoanticuerpos (Anti Ro, Anti La, Anti DNA, Anti RNP y Anti Jo). Solo se constataron resultados elevados repetidos de creatininafosfoquinasa (CPK) en valores entre 400 y 900 UI (VN: <160 UI). Cuatro años atrás se le había realizado una biopsia muscular de deltoides que informó infiltrado inflamatorio compatible con polimiositis, por lo que había iniciado tratamiento con metilprednisona 80 mg, con ausencia de respuesta y lento incremento de la debilidad asociado a atrofia de cuádriceps y aductores de miembros inferiores. Esto fue interpretado como posible miopatía corticoidea, por lo que estaba en plan de iniciar tratamiento inmunosupresor con azatioprina.

La falta de respuesta al tratamiento, la ausencia de dolor muscular y el compromiso principalmente de los músculos respiratorios y axiales llevó a la sospecha de una miopatía metabólica, por lo que se solicitó dosaje de Alfa Glucosidasa ácida (AGA), que arrojó valores compatibles con glucogenosis tipo II o Enfermedad de Pompe (EP). Conjuntamente al inicio de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con Alglucosidasa alfa se realizó test molecular que mostró dos mutaciones en carácter heterocigota (c.784G>A y c. 32-13T>G), lo que confirmó la patología.

Luego de 2 años de iniciada la TRE, la paciente ha mostrado mejoría en la marcha, mejoría de la puntuación en la escala de la MRC en 4 miembros y estabilización del compromiso respiratorio.

Discusión

La EP o deficiencia de maltasa ácida es un trastorno autosómico recesivo que lleva a la ausencia o marcada deficiencia de la enzima lisosomal AGA, siendo una de las glucogenosis más frecuentes. La enzima AGA cataliza la degradación y pasaje del glucógeno a glucosa, por lo tanto cuando la actividad de la enzima es deficiente, el glucógeno se acumula en los lisosomas de las fibras musculares. La posterior ruptura de las membranas lisosomales resulta en el volcado al citoplasma del glucógeno y otras hidroxilasas, afectando así los elementos contráctiles de la célula concluyendo en hipotonía y debilidad muscular progresiva¹.

A la fecha se describe un amplio espectro de fenotipos clínicos y grados variables de progresión, síntomas de inicio y niveles de afectación de los distintos órganos. Dentro de esta variedad de presentaciones, se reconocen dos extremos: una forma de inicio infantil y de rápida progresión, y otra de inicio tardío y progresión más lenta². En ocasiones, sin embargo, los límites entre estas 2 formas clínicas no son tan evidentes. Si bien la incidencia global es variable dentro de las diferentes poblaciones, la misma se estima en 1:40.000 nacidos vivos³.

Nuestra paciente presentó un fenotipo compatible con la variante de inicio del adulto, donde la sintomatología

aparece luego del año de vida. Este término puede ser confuso, ya que dentro de este fenotipo se incluye a pacientes cuya sintomatología comienza tanto en la niñez como en la juventud y/o en la adultez.

Esta sintomatología comparte características clínicas con muchas otras enfermedades neuromusculares con las que puede ser confundida, como las distrofias musculares (en especial las distrofias de cinturas), la distrofia facio-escapulo-humeral, las miopatías inflamatorias, otras miopatías metabólicas, la miastenia gravis y las enfermedades de neurona motora⁴.

Ante la sospecha clínica, pueden utilizarse distintas pruebas de laboratorio que permitan demostrar la disminución de la actividad enzimática de la AGA o la mutación del gen responsable que pueda originarla. La investigación de la actividad enzimática en gota seca es, por su accesibilidad y disponibilidad, el primer test diagnóstico al que se debe recurrir. El resultado debe ser confirmado en un segundo ensayo sobre otro tejido: linfocitos, leucocitos y/o músculo⁵.

La biopsia muscular no se encuentra indicada para el diagnóstico de la EP, salvo muy pocas excepciones, donde los estudios enzimáticos pueden no ser definitivos⁵. Los hallazgos en microscopía óptica presentan un rango amplio de variación. Las biopsias pueden ser normales, tener cambios mínimos detectables (como vacuolas fosfatasa ácida positiva), o bien características severas similares a las descritas en la forma infantil con fibras necróticas y un infiltrado inflamatorio secundario, lo que ha llevado en varios casos a un diagnóstico erróneo de miopatía inflamatoria⁶.

Por último, otro hallazgo que puede diferenciar entre las miopatías inflamatorias y la EP es el comportamiento de la CPK, siendo que habitualmente se presenta elevada, pero no suele sobrepasar valores de 1.500 UI o 2.000 UI⁵. Las transaminasas hepáticas pueden estar elevadas en forma persistente, aún con niveles de CPK solo discretamente superiores a los normales. La elevación conjunta de estas enzimas se considera muy sensible para detectar el daño muscular en esta enfermedad.

Hasta el año 2000, no existía ningún tratamiento

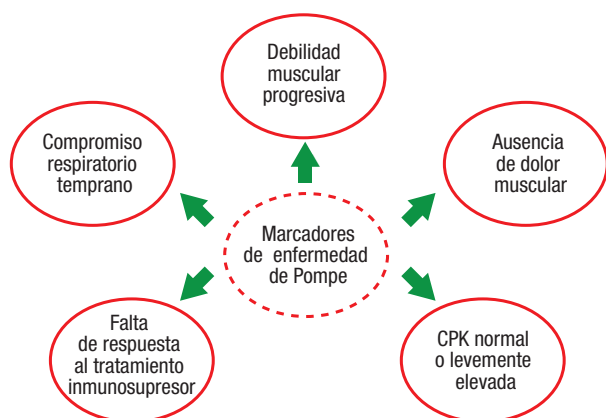


Figura 1. Marcadores que deben llevar a la sospecha de enfermedad de Pompe.

específico para esta enfermedad, por lo que solo se aplicaban medidas de sostén. En la actualidad, la TRE con alglucosidasa alfa (Myozyme®) es el único tratamiento específico⁷. Varios ensayos en pacientes con fenotipo infantil mostraron que la TRE prolonga la supervivencia de forma significativa, disminuye la cardiomegalia y mejora la función de los músculos cardíaco y esquelético y el desarrollo motor⁸. En la EP de inicio tardío, el objetivo principal de la TRE es la prevención de la pérdida adicional de la función muscular. Si bien la experiencia en adultos es más limitada, los resultados indican que la TRE tiene un efecto positivo sobre la historia natural de la enfermedad y sobre los procesos que llevan a la insuficiencia respiratoria y el deterioro de la deambulación⁸.

Conclusión

La EP tiene que ser siempre un diagnóstico diferencial ante la presencia de un paciente niño o adulto con debilidad muscular progresiva (Figura 1). Aún en casos donde la biopsia muscular pudiera haber arrojado un diagnóstico de miopatía inflamatoria, la falta de respuesta al tratamiento inicial debe resultar en la solicitud de un dosaje enzimático de AGA, ya que el inicio de la TRE en estadios iniciales se encuentra asociada a una mejor respuesta y pronóstico a largo plazo.

Bibliografía

1. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8:267–88.
2. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acidalpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II Pompe disease). *Curr Mol Med.* 2002;2:145–66.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281:249–54.
4. Desnuelle C, Salviati L. Challenges in diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease. *Current Opinion in Neurology.* 2011;24:443–8.
5. Dubrovsky A, Fulgenzi E, Amartino H, Carlés D, Corderi J, De Vito E, et al. Consenso argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Neurol Arg.* 2014;6:169-187.
6. Hobson-Webb LD, Proia AD, Thurberg BL, Banugaria S, Prater SN, Kishnani PS. Autopsy findings in late-onset Pompe disease: a case report and systematic review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2012;106:462-9.
7. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1396–406.
8. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. AANEM Consensus Committee on Late-onset Pompe Disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2012;45:319–33.