



A clinical approach to myopathies in Thailand

Rawiphan Witoonpanich, MD, FRCP

Division of Neurology, Department of Medicine
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital
Mahidol University, Bangkok

NST refresher course, 5th Sept 2019

Limb weakness with or without fatigability

- ❖ **Proximal muscle weakness** indicates muscle disease including myopathy and neuromuscular junction (NMJ) disorder
- ❖ **Distal muscle weakness** indicates peripheral nerve or motor neuron disease with some exceptions (some muscle diseases may weak distally)
- ❖ **Fatigability** is characteristic of NMJ disorder particularly myasthenia gravis and metabolic myopathy

Classification of muscle disease myopathy

1. Congenital myopathy
2. Congenital muscular dystrophy
3. Muscular dystrophy
4. Distal myopathy
5. Myotonic dystrophy
6. Muscle channelopathy
7. Metabolic myopathy
8. Mitochondrial myopathy
9. Endocrine myopathy
10. Inflammatory/immune-mediated myopathy
11. Toxic myopathy
12. Infectious myositis

Muscular dystrophy

- o Duchenne and Becker muscular dystrophy
- o Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD)
- o Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHMD)
- o Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD)

Muscular dystrophy

Diagnosis

- o Age at onset
 - Duchenne: < 3 years
 - LGMD, FSHMD: teenage or later
 - OPMD: middle-aged
- o Pattern and distribution of weakness and wasting of muscles (pattern recognition)

Myotonic dystrophy

- Frontal baldness
- Ptosis
- Cataract
- Atrophy of sternocleidomastoid
- Atrophy of distal hand muscles
- Myotonia

ชายไทย อายุ 26 ปี

อาชีพขายอาหารอยู่ที่บ้าน มาที่ห้องฉุกเฉิน

- คิวอาการขา 2 ข้างอ่อนแรง 3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล (เวลาประมาณ 15.00 น.)
- ตื่นเช้าขึ้นมาปกติ ไปซื้อของที่ตลาด ยกของหนักประมาณ 10 กก. เสร็จงาน ไปนอนต่อ นอนหลับไปประมาณ 10.00 น. และตื่น 14.00 น. เมื่อตื่นขึ้น รู้สึกขา 2 ข้างอ่อนแรง ลุกจากเตียงไม่ได้ ยืนไม่อยู่ ไม่มีอาการชา

ชายไทย อายุ 26 ปี

ตรวจร่างกาย

No ptosis, EOM: full, no facial weakness

Muscle power	Rt.	Lt.
Deltoid	4+	4+
Biceps/triceps	4/4+	4/4+
WF/WE	5/5	5/5
FF/FE	5/5	5/5
Hand grip	5	5

ชายไทย อายุ 26 ปี

ตรวจร่างกาย

Muscle power	Rt.	Lt.		
Hip F/E	2/3 ⁺	2/3 ⁺		
Hams/quad	3 ⁺ /3 ⁺	3 ⁺ /3 ⁺		
Ankle DF/PF	4/4 ⁺	4/4 ⁺		
DTR:				
	SJ	+++	+++	
	BJ	+++	+++	
	TJ	+++	+++	
	KJ	+++	+++	
	AJ	++	++	PR ↓ ↓

ชายไทย อายุ 26 ปี

Problem: acute quadriparesis

Where is the lesion?

- A. peripheral nerve
- B. muscle
- C. neuromuscular junction
- D. spinal cord
- E. brain stem

ชายไทย อายุ 26 ปี

- 2 เดือนก่อนมา เคยมีอาการก้าวขึ้นบันไดลำบาก รู้สึกขาหนัก ๆ เป็นเพียง 1 ครั้ง อาการหายไปเอง
- 3 สัปดาห์ก่อนมา รู้สึกก้าวขึ้นนั่งซ้อนจักรยานยนต์ลำบาก ต้องใช้มือช่วยยกขาข้าม หลังจากนั้นไม่รู้สึกผิดปกติอะไร

ชายไทย อายุ 26 ปี

Investigation:

- CBC: normal
- Electrolyte: Na 136, K 2.69 mmol/L
- Cl 103, HCO₃ 26.3 mmol/L
- Thyroid function test: FT₃ 12.33
FT₄ 2.82 (0.7-1.48)
TSH <0.0038 (0.35-4.94)
- Creatine kinase 444 U/L (3-200)

Diagnosis: thyrotoxic periodic paralysis

Endocrine myopathy

- Myopathy
- Associated systemic symptoms and signs
- Severe muscle weakness and wasting can be seen in hyperthyroidism/thyrotoxicosis
- Myopathy is improved with treatment of primary disease

A 66-year-old woman

CC: แขนขาอ่อนแรงมา 3 เดือน

- 3 เดือนก่อนมารพ. ขา 2 ข้างอ่อนแรง ลุกนั่งลำบาก เดินขึ้นบันไดลำบาก เดินรองเท้าหลุด แขน 2 ข้างอ่อนแรงด้วย แต่ยังสามารถยกมือหัวผมได้ สวมใส่เสื้อผ้าได้ มือบางที่หยิบจับของแล้วหล่น อาการอ่อนแรงเป็นเท่ากันทั้งวันและเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ
- หนักตาไม่ตก เสียงไม่เปลี่ยน กลืนได้ปกติ
- ไม่มีไข้ ไม่มีผื่น ไม่ปวดข้อ สงเกตว่าท้องใหญ่ขึ้น

Medication

- Current medication:
 - Metoprolol (100 mg) $\frac{1}{2}$ x1
 - Hydralazine (25 mg) 1x2

A 66-year-old woman

- No ptosis, normal extraocular muscle (EOM)
- Orbicularis oculi: no weakness
- Motor: normal tone, slight wasting of quadriceps

power:

deltoid	3+	3+
elbow f/e	4/4	4/4
wrist f/e	5/5	5/5
finger f/e	5/5	5/5
hip f/e	3/4	3/4
knee f/e	3+/4	3+/4
ankle dorsiflexor	5	5

- Normal deep tendon reflexes
- No sensory loss

หญิง อายุ 66 ปี

Investigation:

- Creatine kinase: 76 U/L (3-200)
- Thyroid function test: normal
- Morning cortisol: 42.6 $\mu\text{g/dL}$ (5-25)

Endocrine myopathy

Hyperadrenalism or Cushing syndrome:

- Clinical feature: moon face, buffalo hump, truncal obesity, purple striae, etc.
- Not on exogenous glucocorticoid
- Endogenous glucocorticoid excess to be excluded
 - pituitary tumor with ACTH excess
 - adrenal tumor with cortisol excess
 - other tumors with ACTH production, e.g. small cell lung CA

A 72-year-old woman

- 2 เดือนก่อนมา รพ. ต้นขา 2 ข้างอ่อนแรง ลุกนั่งลำบาก เดินขึ้นบันไดลำบาก เดินทางราบได้ แขน 2 ข้างอ่อนแรงด้วย ยกมือหัวผมไม่ถนัด ยกของหนักไม่ได้ ปลายมือไม่อ่อนแรง หยิบจับของได้ปกติ **ปวดเมื่อยเล็กน้อย**
- หนึ่งตาไม่ตก เสียงไม่เปลี่ยน กลืนได้ปกติ อากาโรอ่อนแรงเป็นเท่ากันทั้งวัน อากาโรอ่อนแรงเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ
- ไม่มีไข้ ไม่มีผื่น ไม่ปวดข้อ น้ำหนักลด 5 กิโลกรัม ใน 3 เดือน

A 72-year-old woman

- 2 เดือนก่อนมา รพ. ตั้้นขา 2 ข้างอ่อนแรง ลุกนั่งลำบาก เดินขึ้นบันไดลำบาก เดินทางราบได้ แขน 2 ข้างอ่อนแรงด้วย ยกมือหัวผมไม่ถนัด ยกของหนักไม่ได้ ปลายมือไม่อ่อนแรง หยิบจับของได้ปกติ (**proximal muscle weakness**) ปวดเมื่อยเล็กน้อย (**significant?**)
- หน้าที่ไม่ตก เสียงไม่เปลี่ยน กลืนได้ปกติ (**no facial nor bulbar muscle involvement**) อาการอ่อนแรงเป็นเท่ากันทั้งวัน (**no fluctuation**) อาการอ่อนแรงเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ (**progressive**)
- ไม่ใช่ ไม่มีผื่น ไม่ปวดข้อ (**no other system involvement**) น้ำหนักลด 5 กิโลกรัม ใน 3 เดือน (**significant!**)

Medication

- Current medication:
 - Aspirin(81 mg) 1 x1 pc
 - Glipizide (20 mg) 0.5x1 ac
 - Metformin (850 mg) 2-0-1 pc
 - HCTZ (25 mg) 0.5x1 pc
 - Losartan (50 mg) 1x1
 - Rosuvastatin (20 mg)1x1 pc

A 72-year-old woman

- No ptosis, normal extraocular muscle (EOM)
- Orbicularis oculi: normal
- Motor: normal tone, no wasting

power:

neck f/e		2/4 ⁺	
deltoid	3 ⁺		3 ⁺
elbow f/e	4/3 ⁺		4/3 ⁺
wrist f/e	5/5		5/5
finger f/e	5/5		5/5
hip f/e	2 ⁺ /4		2 ⁺ /4
knee f/e	3/4 ⁺		3/4 ⁺
ankle dorsiflexor	5		5

- Normal deep tendon reflexes
- No sensory loss

NMJ disorder

- **Myasthenia gravis**, unlikely:
 - no facial nor ocular involvement
 - no fluctuation of weakness
- **Lambert-Eaton myasthenic syndrome**, possible:
 - usually presents with proximal muscle weakness

Endocrine myopathy

Hypothyroidism, unlikely:

- lack of characteristic clinical features
- weakness detected in only about 1/3 of patients
- lack of some common muscle symptoms (myalgia, stiffness and cramp)

Hyperthyroidism, unlikely:

- lack of characteristic clinical features although weight loss is common (severe cases may be cachectic)

Endocrine myopathy

Hyperadrenalism or Cushing syndrome, unlikely

:

- lack of characteristic clinical features
- not on exogenous glucocorticoid
- although endogenous glucocorticoid excess to be excluded

Inflammatory myopathy

❖ Polymyositis, possible:

- proximal muscle weakness
- may be painless (pain in <50%)

❖ Dermatomyositis, possible:

- can be with or without skin rash,
no skin rash from history

Inflammatory myopathy

- ❖ **Inclusion body myositis**, unlikely:
 - no characteristic clinical features (marked weakness and wasting of quadriceps, and weakness of finger flexors)
 - very rare in Southeast Asia



Inflammatory myopathy

Associated autoantibody

- ❖ antibody to the signal recognition particle, ribonucleoprotein (**anti-SRP**)
 - acute, severe muscle weakness with very high CK from muscle necrosis (10,000 IU/L up), necrotizing myopathy (**anti-SRP myopathy**)
 - several cases were recently seen

Inflammatory myopathy

Associated autoantibody

- ❖ antibody to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (anti-HMG-Co A reductase, anti-HMGCR)
 - subacute, mild to moderate muscle weakness with high CK from muscle necrosis (up to 10,000 IU/L),
necrotizing autoimmune myopathy (NAM)
 - elderly on statin treatment

Medication

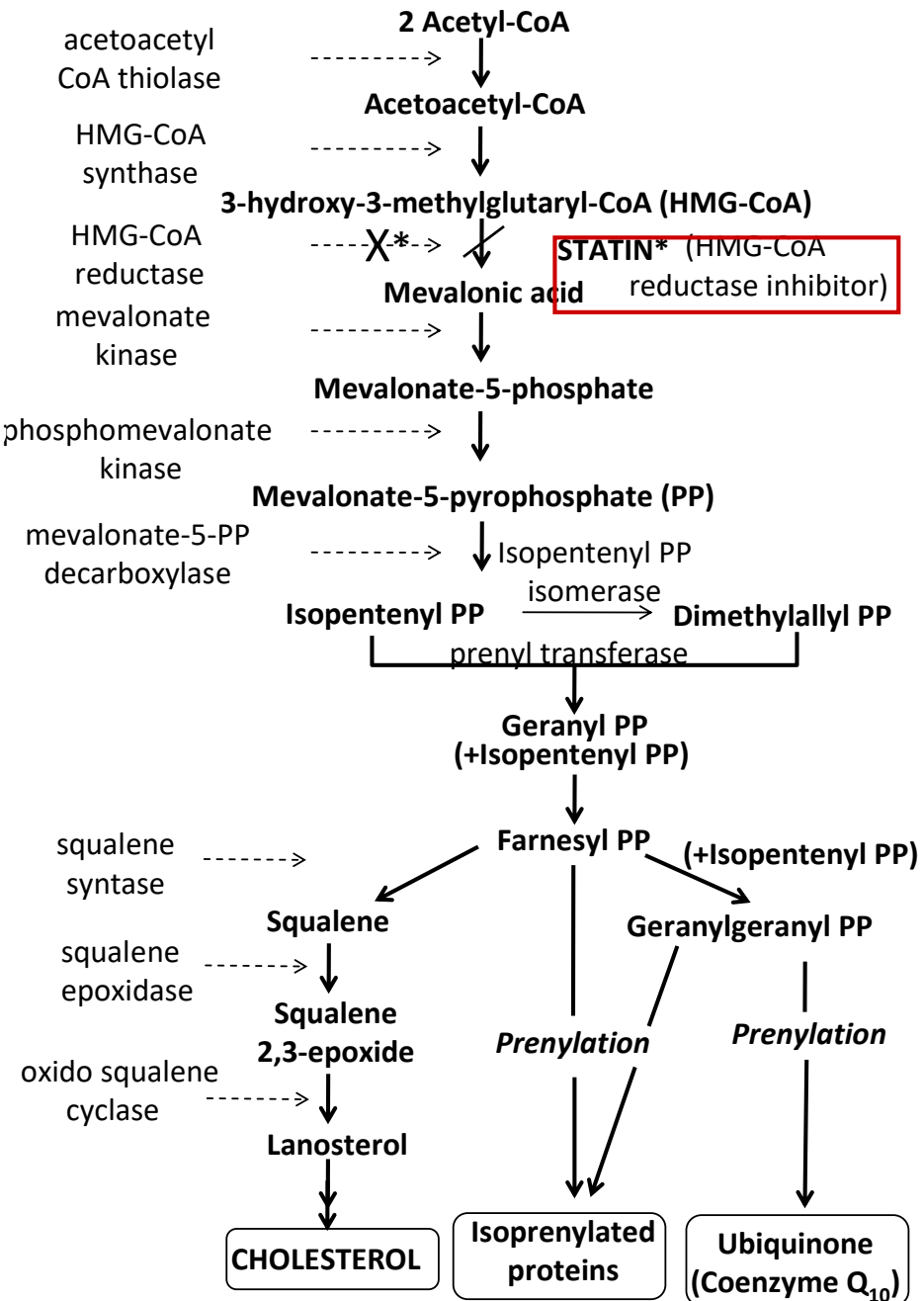
- **Current medication:**
 - Aspirin(81 mg) 1 x1
 - Glipizide (20 mg) 0.5x1
 - Metformin (850 mg) 2-0-1
 - HCTZ (25 mg) 0.5x1
 - Losartan (50 mg) 1x1
 - **Rosuvastatin (20 mg)1x1**

STATIN

Statin reduces cholesterol production by inhibiting enzyme **3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase**, in liver and muscle

Statin is toxic to muscle (myotoxicity)

The most common symptom is **myalgia**



Type of statin myopathy (by severity)

- ❖ **Asymptomatic**, high serum CK
- ❖ **Myalgia**, normal or high CK
- ❖ **Muscle weakness**, high CK
 - acute to subacute onset after taking statin
- ❖ **Rhabdomyolysis**, very high CK,
 - acute severe myalgia and weakness with myoglobinuria and renal failure

Statin myopathy

- ❖ **Risk factors** leading to toxicity:
 - type of statin
 - drug interaction, whether metabolized by cytochrome P450 CYP3A4
 - taking with fibrates especially gemfibrosil
 - genetic susceptibility
 - others: high dose, elderly, renal failure, DM, liver disease, hypothyroidism

Myopathy associated with statin ingestion

Muscle weakness, very high CK

- gradual onset in relation to statin initiation
- direct association with statin is uncertain
- anti-HMG-CoA reductase can be detected

Immune-mediated necrotizing myopathy or
necrotizing autoimmune myopathy (NAM)

Medication

- **Rosuvastatin**, unlikely:
 - not metabolized by cytochrome P450 CYP3A4, so no drug interaction
 - lower risk of myotoxicity (as compared with atorvastatin, simvastatin, lovastatin)
 - normal dose
 - not on fibrate

A 72-year-old woman

Investigation (1)

- LFT: **AST 274 ↑**, **ALT 418 ↑**, ALP 73, GGT 14, TP 68.5, Alb 33.2, TB 0.3, DB 0.2
- Thyroid function test: normal
- BUN 20 Cr 0.65
- **ESR 67 ↑**, **CK 10,593 ↑↑↑**

Provisional clinical diagnosis

Inflammatory myopathy associated with

- anti-SRP (anti-SRP myopathy)
- anti-HMG-CoA reductase
(necrotizing autoimmune myopathy, NAM)

Statin myopathy

A 72-year-old woman

Investigation (2)

- ANA positive 1: 80 (fine speckle)
- Myositis profile:
anti-Mi-2 , Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, **SRP**, PL-7, EJ, Ro-52 = **all negative**
- Anti-AChR = **negative**

Final diagnosis

Necrotizing autoimmune myopathy, NAM

Proximal muscle weakness and exercise intolerance

Complain of

- fatigued and tired easily
- exercise intolerance
- +/- muscle pain and cramp on exercise

Suggest metabolic myopathy

- Glycogen storage disease
- Lipid storage disease

Proximal muscle weakness and dyspnea on exertion

Complain of

- fatigued and tired easily
- exercise intolerance
- dyspnea or shortness of breath on exertion
- excessive daytime sleepiness
(due to nocturnal hypoventilation)

Suggest metabolic myopathy

Glycogen storage disease (GSD)

- There are 12 types of GSD (GSD type II-XIII)
- GSD type II, **Pompe disease***
or acid maltase deficiency
or acid alpha-glucosidase (GAA) deficiency
is relatively more common and treatable

***Joannes Cassianus Pompe, a Dutch doctor, 1932**

Pompe disease

- ❖ **Pompe disease** is still under-diagnosed because of its **variable presentation**, course and severity
- ❖ Selective involvement of muscle group: proximal muscles, **legs** being more severely affected, and **axial muscles**
- ❖ Currently, **dry blood spot (DBS) test for GAA activity** is the easiest way to make the diagnosis

Conclusion

- History and physical examination are most important in leading to the diagnosis
- Pay particular attention to special features in each disease
- Utilize specific investigation to help make the diagnosis
- Always look for treatable diseases
- Refer to specialized center for further studies