

Miopatias genéticas com apresentação na adolescência ou idade adulta: diagnóstico na prática clínica

Genetic myopathies presenting during adolescence or adulthood: diagnosis in clinical practice

Simão Cruz

Médico, Interno de Formação Específica, Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal.

Resumo

As miopatias genéticas são um grupo complexo de doenças neuromusculares. A crescente descrição de novas alterações genéticas e de novos genes candidatos diminui a validade das designações nosológicas prévias baseadas em fenótipos clínicos concretos promovendo, ao invés, a sua substituição por termos que identificam a disfunção de determinadas proteínas constituintes das fibras musculares e que frequentemente correspondem a espectros fenotípicos extensos. O reconhecimento de fenótipos está portanto a tornar-se progressivamente mais complexo, o que justifica um esforço de sistematização dos achados clínicos que inclua também elementos fornecidos por exames auxiliares de diagnóstico.

Este artigo propõe um conjunto de fluxogramas diagnósticos que têm como ponto de partida quatro padrões clínicos definidos: fraqueza muscular persistente, depois subdividido em quatro padrões topográficos (cinturas, distal, escápulo-peroneal, e ptose com ou sem oftalmoparesia); contraturas articulares precoces e proeminentes; intolerância ao exercício com ou sem episódios de rabdomiólise; miotonia clínica e/ou fraqueza muscular episódica. Excluem-se desta discussão as miopatias adquiridas e concentra-se a análise sobre as entidades que podem apresentar-se na prática clínica da Neurologia durante a adolescência ou na idade adulta.

Estas propostas representam uma tentativa de sistematização do conhecimento atual sobre a apresentação clínica das miopatias genéticas e pretende-se que contribuam para a otimização do percurso diagnóstico e da gestão dos recursos disponíveis.

Abstract

Myopathies are a rather complex subject among neuromuscular disorders. The rapidly increasing description of novel genetic findings and candidate genes prompts a replacement of former phenotype-based definitions by more recent concepts stemming from specific muscle protein dysfunction and its corresponding phenotypic spectrum. Identifying clinical phenotypes is becoming increasingly more difficult and, therefore, sorting clinical features into a systematic approach that incorporates data from diagnostic tests is probably worthwhile.

In this text, some suggestions of diagnostic algorithms are made based on four specific clinical patterns: persistent muscle weakness, then subdivided into four topographic patterns (limb-girdle, distal, scapulo-peroneal, and ptosis with or without ophthalmoplegia); early and prominent joint contractures; exercise intolerance with or without episodes of rhabdomyolysis; clinical myotonia and/or episodic muscle weakness.

With these proposals one intends to gather current knowledge on this topic and to promote an easier and less expensive diagnostic process. Acquired myopathies are not discussed in the following text and only those disorders often presenting undiagnosed during adolescence or adulthood are herein analysed.

Introdução

As miopatias genéticas são um grupo nosológico particularmente complexo dentro da vasta área das doenças neuromusculares. As descrições de novas alterações genéticas e de novos genes candidatos sucedem-se a um ritmo acelerado que é potenciado pela utilização cada vez mais frequente das técnicas de "sequenciação de nova geração". Assim, as designações prévias de doenças baseadas em fenótipos clínicos concretos (ex.: distrofia muscular das cinturas tipo 1A) estão a ser gradualmente substituídas por termos que identificam a disfunção de determina-

das proteínas que constituem as fibras musculares e que, na verdade, correspondem a um espectro fenotípico por vezes extenso (ex.: Miotilinopatia). Não obstante estas considerações, a abordagem diagnóstica deve, provavelmente, continuar a assentar em elementos clínicos. Todavia, o reconhecimento de fenótipos está a tornar-se progressivamente mais complexo, o que justifica iniciativas de sistematização que integrem elementos provenientes de exames auxiliares de diagnóstico. Embora correndo o risco de uma rápida desatualização, este artigo propõe um conjunto de fluxogramas diagnósticos assentes em

Informações:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 16, Número 1, Maio de 2016.
Versão eletrónica em www.spneurologia.com
© 2016 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Miopatias genéticas
Diagnóstico
Fraqueza muscular
Miotonia
Ptose palpebral

Key-words:

Genetic myopathies
Diagnosis
Muscle weakness
Myotonia
Ptosis

Correspondência

com o autor:

Simão Cruz
Serviço de Neurologia
Hospital Prof. Doutor
Fernando Fonseca, E.P.E.
IC 19 - Venteira
2720-276 Amadora, Portugal
simao_cruz13@hotmail.com

Compromissos particulares ou institucionais:

Este trabalho não recebeu nenhum apoio financeiro particular ou institucional. O autor não tem conflitos de interesse.

padrões clínicos definidos que visa compilar os dados conhecidos sobre as miopatias genéticas mais comuns, de forma a promover a obtenção de um diagnóstico de uma forma mais rápida e mais racional na gestão de recursos. Excluem-se da discussão final as miopatias adquiridas e concentra-se a análise sobre as entidades que podem apresentar-se na prática clínica da Neurologia durante a adolescência ou na idade adulta.

Desenvolvimento

1. Miopatia: diagnóstico sindromático e topográfico inicial

Os sintomas principais que motivam a observação médica inicial de um doente com uma miopatia genética correspondem tipicamente a, pelo menos, uma de três manifestações clínicas: fraqueza muscular fixa ou intermitente, mialgias e intolerância ao exercício (com ou sem rabdomiólise), e miotonia.

A fraqueza muscular pode, na maioria dos casos, ser localizada ao músculo esquelético apenas pela apresentação clínica. Habitualmente afeta os quatro membros e não se acompanha de sinais piramidais, pelo que uma etiologia relacionada com o sistema nervoso central surge como muito improvável. Por outro lado, não existem tipicamente sintomas ou sinais sensitivos o que putativamente exclui uma origem nas raízes ou nervos periféricos. A fraqueza muscular pode ser intermitente mas, nestes casos, identificam-se frequentemente desencadeantes específicos e não se coloca o diagnóstico diferencial com uma doença da junção neuromuscular. Exceções a esta afirmação podem por vezes ser encontradas no grupo das Miastenias Congénitas, uma vez que algumas destas entidades (ex.: mutações no gene *DOK7*) podem ter apresentações muito semelhantes às de uma miopatia. Outra eventual exceção pode ser a síndrome de Lambert-Eaton devido ao atingimento precoce das cinturas e à frequente ausência de um claro caráter flutuante e fatigável da fraqueza muscular. O grupo de doenças neuromusculares que podem originar uma maior dificuldade no diagnóstico diferencial sindromático e topográfico é o das doenças do neurónio motor. Em idade pediátrica, a Atrofia Muscular Espinhal (AME) representa um importante diagnóstico diferencial, sobretudo pelo envolvimento proeminente dos segmentos proximais dos membros que classicamente se utiliza como indicador clínico de uma fraqueza muscular de origem miopática. A AME distal, nas suas múltiplas entidades genéticas, pode também ter uma apresentação idêntica à de uma miopatia distal. Na maioria dos casos nos quais se contempla a possibilidade diagnóstica de uma miopatia, mas particularmente naqueles em que os diagnósticos diferenciais topográficos não podem ser facilmente excluídos apenas com recurso a elementos clínicos, a Eletromiografia (EMG) pode assumir um papel decisivo. Os estudos de condução nervosa são frequentemente inconclusivos porque uma miopatia pode cursar com diminuição da amplitude do potencial de ação motor composto, da mesma forma que o faz uma doença do neurónio motor, uma radiculopatia, uma neuropatia ou até a síndrome miasténica de Lambert-Eaton.

As informações fundamentais são habitualmente fornecidas pelo estudo com agulha: se é verdade que nem sempre são detetadas alterações com características miopáticas nos potenciais de ação de unidade motora, este exame permite frequentemente excluir pelo menos a existência de alterações neurogénicas. A estimulação nervosa repetitiva é essencial no diagnóstico diferencial com doenças da junção neuromuscular.

As mialgias são um sintoma frequente e extremamente inespecífico. Na ausência de outras manifestações clínicas associadas, as principais pistas para uma etiologia muscular são a ocorrência de mioglobinúria e de contraturas musculares, particularmente quando existem desencadeantes específicos (ex.: exercício).

Miotonia designa a dificuldade e atraso no relaxamento muscular após uma contração e é quase sempre uma manifestação de uma doença muscular. A Neuromiotonia, uma síndrome com origem provável nos axónios motores, representa a principal exceção a esta regra já que cursa com pseudomiotonia, um fenómeno quase indistinguível da miotonia do ponto de vista clínico mas que exhibe caracteristicamente uma pista semiológica: ao contrário da verdadeira miotonia, na neuromiotonia não existe habitualmente miotonia de percussão.

2. Identificação de uma miopatia como provavelmente genética

A anamnese e o exame físico dos doentes com miopatias fornecem frequentemente indícios decisivos que permitem concluir que, na dicotomia "adquirida *versus* genética", o diagnóstico mais provável reside no segundo grupo. O mais decisivo dos dados anamnésicos é a existência de história familiar e, para o efeito, deve ter-se em conta a possibilidade de uma considerável heterogeneidade fenotípica intrafamiliar. A idade de início dos sintomas pode também sugerir fortemente uma etiologia genética se o início tiver sido congénito ou se tiver ocorrido na infância, na adolescência ou no início da idade adulta. A evolução crónica e lentamente progressiva é também uma característica da maioria das miopatias genéticas, embora existam importantes exceções. As miopatias inflamatórias ou secundárias a fatores externos (ex.: fármacos) produzem tipicamente uma evolução clínica em semanas ou, no máximo, em poucos meses. Neste grupo, destaca-se a exceção da Miosite com Corpos de Inclusão que se manifesta frequentemente com uma evolução de alguns anos.

No exame físico, existem vários sinais que podem fazer pressupor uma etiologia genética. A distribuição da fraqueza muscular é relativamente invariável nas miopatias adquiridas e caracteriza-se por um envolvimento exclusivo ou preferencial dos músculos proximais dos membros, sem atingimento dos músculos cranianos, nomeadamente dos músculos oculares extrínsecos ou faciais. A exceção mais notável é, mais uma vez, a Miosite com Corpos de Inclusão que produz um padrão muito característico, expresso pelo atingimento seletivo, e por vezes consideravelmente assimétrico, dos flexores longos dos dedos das mãos e, nos membros inferiores, do quadrícipite (extensor

do Joelho), com relativa preservação do psoas (flexor da anca). Outro sinal que habitualmente sugere uma etiologia genética é a existência de contraturas articulares ou retrações tendinosas. Raramente, as miopatias inflamatórias (nomeadamente a Dermatomiosite) na infância podem provocar atrofia muscular e contraturas articulares consideráveis. Finalmente, a miotonia clínica é outro sinal muito útil nesta distinção porque ocorre exclusivamente em miopatias genéticas.

Além dos aspetos enumerados, é essencial em muitos casos – particularmente quando o início ocorre na idade adulta – rastrear eventuais etiologias de miopatias adquiridas (ex.: fármacos, doenças autoimunes sistémicas, doenças endócrinas, desequilíbrios iónicos).

3. Diagnóstico etiológico específico

3.1. Elementos clínicos

A anamnese e o exame físico fornecem habitualmente elementos essenciais para o diagnóstico específico. A história familiar e a forma de transmissão podem ser dados decisivos. É contudo fundamental ter em conta que, mesmo perante uma miopatia genética, pode não existir história familiar e este facto pode ter várias explicações, nomeadamente uma origem verdadeiramente esporádica ou a ausência de familiares conhecidos. Além disso, é necessário ter alguns cuidados especiais na pesquisa da história familiar: questionar sobre a existência de consanguinidade parental e sobre a proveniência dos pais (a consanguinidade pode ser desconhecida mas uma origem comum numa localidade pouco povoada deve fazer suspeitar desta possibilidade); na doente do sexo feminino, questionar sobre a existência de familiares do sexo masculino mortos no primeiro ano de vida (ex.: Miopatia Miotubular) ou com incapacidade grave (ex.: Distrofia Muscular de Duchenne); questionar sobre a existência de outras possíveis manifestações miopáticas ausentes no doente em estudo, tendo em conta uma possível variabilidade fenotípica intrafamiliar.

Outros elementos anamnésicos muito importantes no diagnóstico específico são a idade de início e a forma de evolução dos sintomas (ex.: sintomas estáticos, incapacidade precoce, progressão lenta). Quando se questiona os doentes acerca de sintomas de fraqueza muscular devem sugerir-se exemplos de atividades do quotidiano em que a fraqueza de um determinado grupo muscular possa ser sentida. O desenvolvimento motor e o desempenho físico na infância e na adolescência são também pontos muito importantes.

Em doentes com mialgias e intolerância ao exercício como principais sintomas, deverá ainda questionar-se especificamente sobre os fatores desencadeantes, como o jejum, alguns tipos de alimentos e, particularmente, o tipo de exercício implicado: exercício breve mas muito intenso por oposição a exercício de duração mais longa e menor intensidade. O “fenómeno da segunda vaga” (*second wind phenomenon*) é descrito por alguns indivíduos com doença de McArdle e parece ser patognomónico desta doença: no início do exercício, quando surgem os primeiros sinto-

mas (fadiga e mialgias), se pararem ou reduzirem brevemente a intensidade da atividade, conseguem retomar o exercício num nível idêntico ou superior ao prévio. Neste grupo de miopatias deve ainda indagar-se sobre a ocorrência de contraturas musculares e de alterações da coloração da urina sugestivas de mioglobinúria.

Nos doentes que referem sintomas sugestivos de miotonia, é muito importante determinar os segmentos mais afetados (pálpebras, mãos e/ou membros inferiores), os desencadeantes (ex.: frio, atividade súbita após repouso prolongado) e a existência de dor associada. Na fraqueza episódica, a identificação dos desencadeantes também pode ser decisiva.

O exame físico deve ter alguns cuidados acrescidos aos do exame neurológico geral. Antes da avaliação da força muscular, deve observar-se a amplitude máxima articular através da mobilização passiva ou ativa a favor da gravidade, de modo a identificar eventuais contraturas articulares que possam sugerir diagnósticos específicos. A força muscular dos membros deve ser avaliada contra a gravidade em todos os segmentos. É também muito importante testar as principais ações dos músculos axiais contra a gravidade: flexão e extensão do pescoço, e flexão e extensão do tronco. Adicionalmente, a existência de atrofia ou hipertrofia de massas musculares concretas pode ser um valioso indicio diagnóstico.

A existência de miotonia deve ser procurada no encerramento palpebral, na flexão dos dedos das mãos e na flexão dos dedos dos pés. Quando existe miotonia, deve repetir-se várias vezes consecutivas o movimento de forma a evidenciar um “fenómeno de aquecimento” (ou seja, a miotonia melhora com movimentos sucessivos) ou do seu oposto, uma miotonia paradoxal ou paramiotonia. Deve também confirmar-se a existência de miotonia de percussão.

Algumas miopatias têm aspetos faciais típicos (ex.: Distrofia Miotónica tipo 1, síndrome de Schwartz-Jampel) e existem alterações morfológicas que sugerem um início congénito (ex.: palato em ogiva, face longa e estreita). Existe ainda um fenómeno observável no exame físico, e por vezes descrito pelos doentes, que é patognomónico das alterações no gene da Caveolina-3: o “fenómeno de ondulação” ou *rippling* (em músculos grandes, o relaxamento após contração ou, por vezes, a percussão direta do músculo desencadeiam movimentos de ondulação que envolvem sequencialmente fibras musculares vizinhas e que duram poucos segundos). A existência de cicatrizes quelóides ou de hiperqueratose folicular (“pele em casca de laranja”), particularmente em doentes com contraturas articulares proeminentes, pode sugerir o diagnóstico de miopatia associada aos genes do Colagénio VI (ex.: Miopatia de Bethlem).

3.2. Exames auxiliares de diagnóstico

3.2.1. Exames laboratoriais

O doseamento sérico da creatina cinase (CK)¹⁻⁴ é um elemento útil na fase inicial do processo diagnóstico como indicador de lesão das fibras musculares, embora seja

pouco sensível ou específico para este efeito. A sua aplicação é mais valiosa no diagnóstico diferencial etiológico, uma vez que algumas entidades cursam tipicamente com valores muito elevados (ex.: alterações nos genes da Distrofina, da Disferlina ou dos Sarcoglicanos) enquanto outras raramente produzem subida da concentração deste marcador (ex.: miopatias congénitas).

Em casos suspeitos de miopatias metabólicas genéticas que se apresentam com episódios de mialgias, intolerância ao exercício e eventualmente rabdomiólise, o "teste do exercício do antebraço" pode ser muito útil na orientação do diagnóstico específico⁵. Este teste consiste na colheita de sangue venoso na fossa antecubital imediatamente antes e após 30-60 segundos de encerramento vigoroso da mão. As colheitas repetem-se depois em vários momentos ao longo dos 10 minutos de repouso que se seguem. O protocolo de exercício (nomeadamente a opção por uma contração prolongada e mantida ou por contrações breves e sucessivas) e os momentos sugeridos para as colheitas variam entre autores^{5,6}. Em cada colheita é realizado o doseamento da amónia e do lactato que servem como controlos entre si. O padrão de subida da concentração sérica destes parâmetros pode sugerir disfunções metabólicas específicas. A aplicação de isquemia local durante o procedimento era um elemento clássico deste teste. No entanto, verificou-se mais recentemente que a ausência de isquemia não implica uma redução do valor diagnóstico e diminui, por outro lado, o desconforto e o risco de complicações⁷.

A carnitina e os seus ésteres com grupos acilo (acilcarnitinas) são componentes essenciais do metabolismo dos ácidos gordos. Os defeitos na via da β -oxidação dos ácidos gordos constituem coletivamente um importante grupo de miopatias metabólicas e o seu diagnóstico pode ser feito através do doseamento das acilcarnitinas em gota seca^{8,9}.

3.2.2. Ressonância Magnética Muscular

A Ressonância Magnética (RM) muscular tem vindo a assumir um papel de relevância crescente no diagnóstico das miopatias, representando atualmente um recurso de enorme utilidade na seleção de músculos adequados para biopsia e na orientação do estudo genético. As sequências mais utilizadas no estudo das miopatias são T1 e STIR (*short tau inversion recovery*): a primeira evidencia com hipersinal a infiltração adiposa dos músculos afetados pelo processo degenerativo e a segunda suprime o sinal da gordura, colocando em destaque a existência de edema, ou seja, inflamação. A aplicação deste exame ao diagnóstico das miopatias genéticas baseia-se no reconhecimento de padrões de atingimento seletivo de músculos concretos em entidades específicas¹⁰. Os primeiros protocolos preconizavam um estudo dirigido a uma região anatómica concreta, nomeadamente o membro inferior. Assim, os padrões imagiológicos mais consistentemente descritos baseiam-se nas alterações dos músculos da coxa e da perna. No entanto, mais recentemente foram desenvolvidos protocolos para o estudo de corpo inteiro que pare-

cem acrescentar valor diagnóstico sem aumentar significativamente os custos ou a duração de cada exame¹¹.

3.2.3. Biopsia muscular

O estudo histológico do músculo esquelético¹² obtido por biopsia (percutânea ou incisional) é desde há várias décadas um recurso muito importante no diagnóstico das miopatias. As várias colorações permitem colocar em evidência alterações morfológicas que podem sugerir diagnósticos específicos ou, pelo menos, limitar significativamente as hipóteses em consideração. Adicionalmente, os estudos imunohistoquímicos permitem detetar nas fibras musculares o défice ou a acumulação de proteínas específicas, podendo nesses casos sugerir diagnósticos concretos. Finalmente, a análise por microscopia eletrónica de fragmentos selecionados de músculo esquelético pode acrescentar informações determinantes. No entanto, o tempo e os recursos implicados neste estudo frequentemente restringem a sua utilização a casos selecionados.

3.2.4. Investigação cardíaca e da função respiratória

Considerando a ocorrência de cardiomiopatia, de alterações da condução cardíaca e/ou de taquidismias em diversas miopatias genéticas, o rastreio destas alterações pode ser um dado muito útil no diagnóstico diferencial etiológico. O atingimento precoce ou significativo dos músculos respiratórios também pode ser observado em várias entidades pelo que, a avaliação de alguns parâmetros funcionais concretos (ex.: capacidade vital forçada, pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima) pode assumir-se como um importante elemento orientador.

4. Investigação diagnóstica geral de uma miopatia genética

Tendo em conta a crescente heterogeneidade genética descrita para determinados fenótipos, e apesar da grande variabilidade fenotípica de diversas entidades, a apresentação clínica é necessariamente o ponto de partida para o processo diagnóstico. Não obstante, os dados fornecidos por exames auxiliares oferecem frequentemente um contributo muito importante. O percurso ideal até ao diagnóstico definitivo é provavelmente aquele que termina num resultado positivo no primeiro teste genético dirigido. Nalgumas situações, talvez seja possível atingir este objetivo apenas com dados clínicos e com alguns elementos laboratoriais de fácil acesso. Nos casos em que tal não seja possível, a RM muscular poderá revelar um padrão típico ou que permita pelo menos limitar as hipóteses diagnósticas. No mínimo, oferecerá a possibilidade de selecionar um músculo mais adequado para biopsia, aumentando assim o rendimento diagnóstico do estudo histológico. A RM muscular tem habitualmente a sua máxima utilidade nas miopatias genéticas com fraqueza muscular persistente e clinicamente detetável. Devido ao seu caráter invasivo, a biopsia muscular deverá provavelmente ser realizada apenas quando os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos não forem suficientemente conclusivos. Quando a biopsia também não acrescenta

elementos orientadores, a opção por um teste genético único e dirigido pode não ser razoável. A figura 1 apresenta uma proposta geral para a investigação diagnóstica de uma miopatia genética, particularmente aplicável às miopatias com fraqueza muscular persistente e clinicamente detetável.

5. Padrões orientadores do diagnóstico

A organização dos fenótipos das miopatias genéticas em padrões clínicos concretos pode facilitar uma abordagem diagnóstica inclusiva e racional. Para a elaboração dos fluxogramas que se seguem, foram consideradas quatro formas de apresentação principais, distintas entre si pelo tipo de manifestação mais proeminente: fraqueza muscular, contraturas articulares, intolerância ao exercício e/ou episódios de rabdomiólise, e miotonia e/ou fraqueza muscular episódica. Todos os fluxogramas seguintes têm como ponto de partida características clínicas que estabelecem diferenças fundamentais e partem depois para aspetos mais específicos, por vezes recorrendo também a elementos úteis dos exames auxiliares de diagnóstico, e terminando numa doença muscular específica consistentemente descrita em associação com esse fenótipo. As doenças são identificadas nestes algoritmos pela proteína estrutural ou funcionalmente deficitária ou pelo gene mutado, salvo pontuais exceções. Logo abaixo, com

menor destaque, é indicado o epónimo ou a classificação nosológica mais frequentemente atribuída a esse fenótipo. São ainda fornecidas junto de cada diagnóstico, as identificações numeradas das referências bibliográficas que fundamentam a sua inclusão nesse fluxograma.

5.1. Miopatias que têm como principal manifestação fraqueza muscular

Tendo como objetivo a organização deste vasto grupo de miopatias, considerou-se como ponto de partida o padrão topográfico determinado pelo conjunto de músculos onde a fraqueza é mais precoce e mais significativa. Embora existam outros elementos que podem ser consideravelmente distintivos (ex.: cardiomiopatia ou arritmias, fraqueza proeminente dos músculos faríngeos ou dos músculos respiratórios), raramente estes representam as manifestações mais precoces ou mais significativas. Além disso, encontram-se habitualmente nesses doentes outros sinais proeminentes que remetem para um dos fluxogramas apresentados em seguida (ex.: fraqueza das cinturas ou escápulo-peroneal) e, por sua vez, nesses esquemas surgem as principais características que distinguem cada miopatia, incluindo as manifestações acima mencionadas.

Para o diagnóstico diferencial das miopatias genéticas que se manifestam sobretudo com fraqueza muscular

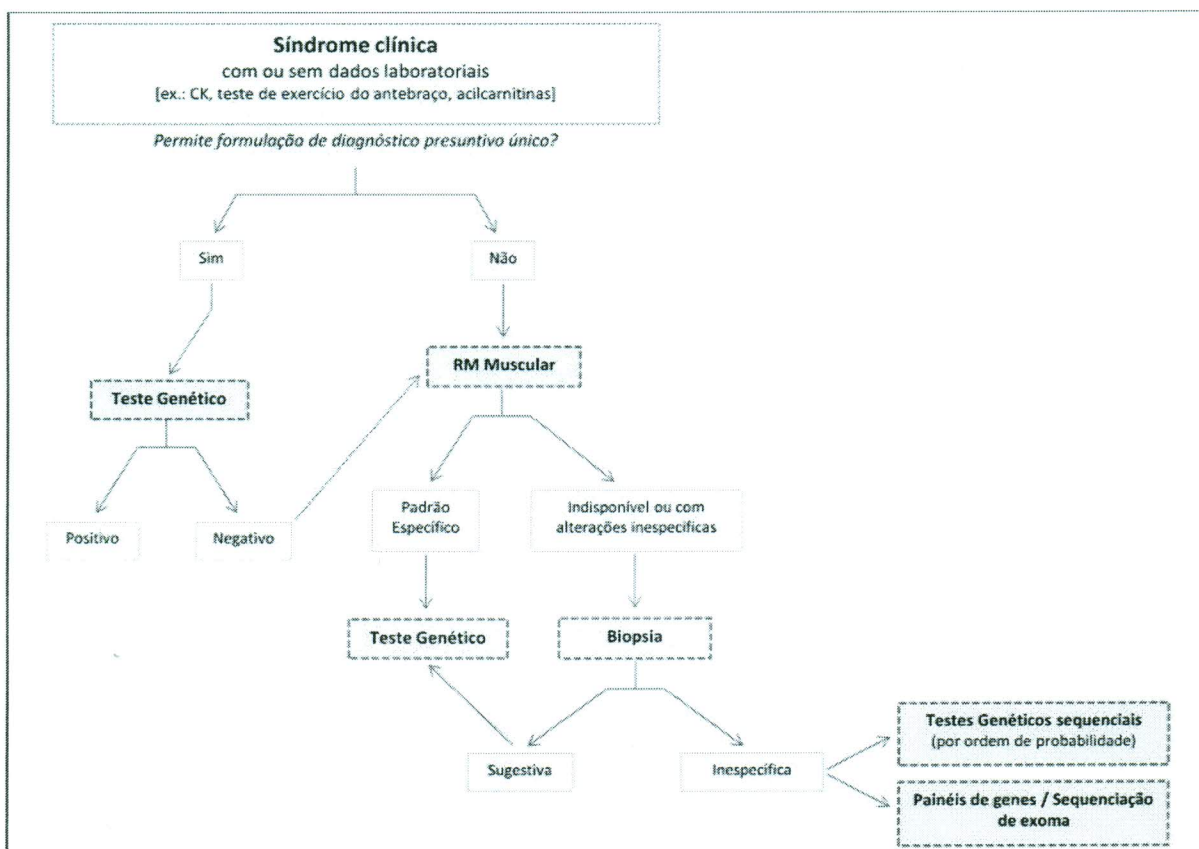


Figura 1. Proposta geral para a investigação diagnóstica de uma miopatia genética, particularmente quando a principal manifestação clínica é fraqueza muscular. Abreviaturas: RM, ressonância magnética.

- consideraram-se quatro padrões topográficos principais:
- Fraqueza predominante das cinturas (figuras 2, 3 e 4) – as cinturas pélvica e escapular correspondem ao conjunto dos músculos proximais dos membros inferiores e superiores, respetivamente; a fraqueza é habitualmente simétrica; os músculos distais podem ser afetados mas geralmente em menor grau ou mais tardiamente; o atingimento dos músculos cervicais é também comum; trata-se do padrão topográfico mais frequente nas miopatias e portanto o menos específico.
 - Fraqueza distal (figuras 5 e 6) – refere-se ao envolvimento predominante dos músculos distais dos membros superiores ou inferiores; nos membros superiores podem afetar sobretudo os flexores do punho e dedos ou os extensores; nos membros inferiores podem envolver principalmente os compartimentos anterior (dorsiflexores do pé e hálux) ou posterior da perna (flexores plantares do pé).
 - Fraqueza escapulo-peroneal (figura 7) – este padrão refere-se à fraqueza combinada dos músculos periescapulares e proximais dos membros superiores e dos músculos do compartimento anterior da perna (dorsiflexores do pé, nomeadamente tibial anterior); a fraqueza é frequentemente assimétrica.
 - Ptose palpebral com ou sem Oftalmoparésia extrínseca (figura 8).

5.2. Miopatias que têm como manifestação mais precoce e proeminente contraturas articulares

Este grupo de miopatias genéticas (figura 9) inclui

várias entidades cujo fenótipo, embora apresente frequentemente outras manifestações, é marcado pela ocorrência precoce de retrações tendinosas proeminentes. São os casos das várias entidades genéticas que produzem fenótipos Emery-Dreifuss ou da Miopatia de Bethlem, por exemplo.

5.3. Miopatias que têm como principais manifestações a intolerância ao exercício e/ou episódios de rabdomiólise

Este é um grupo numeroso de entidades com difícil distinção clínica entre si mas que podem apresentar algumas características ou desencadeantes específicos que podem orientar o diagnóstico final (figura 10). Inclui principalmente as glicogenoses sem fraqueza muscular fixa e as doenças da β-oxidação dos ácidos gordos, mas conta ainda com outras miopatias que podem ocasionalmente apresentar-se exclusivamente com estes sintomas.

5.4. Miopatias que têm como principais manifestações miotonia clínica e/ou fraqueza muscular episódica

Este grupo inclui as entidades que se apresentam com miotonia clínica e/ou fraqueza muscular episódica. No subgrupo sem fraqueza muscular episódica, encontram-se as denominadas "miotonias não distróficas", produzidas por canalopatias, e as distrofias musculares com miotonia (figura 11). No segundo subgrupo, o das entidades com fraqueza muscular episódica com ou sem miotonia associada, incluem-se as canalopatias musculares que resultam nas "Paralisias Periódicas" e ainda a síndrome de Andersen-Tawil (figura 12).

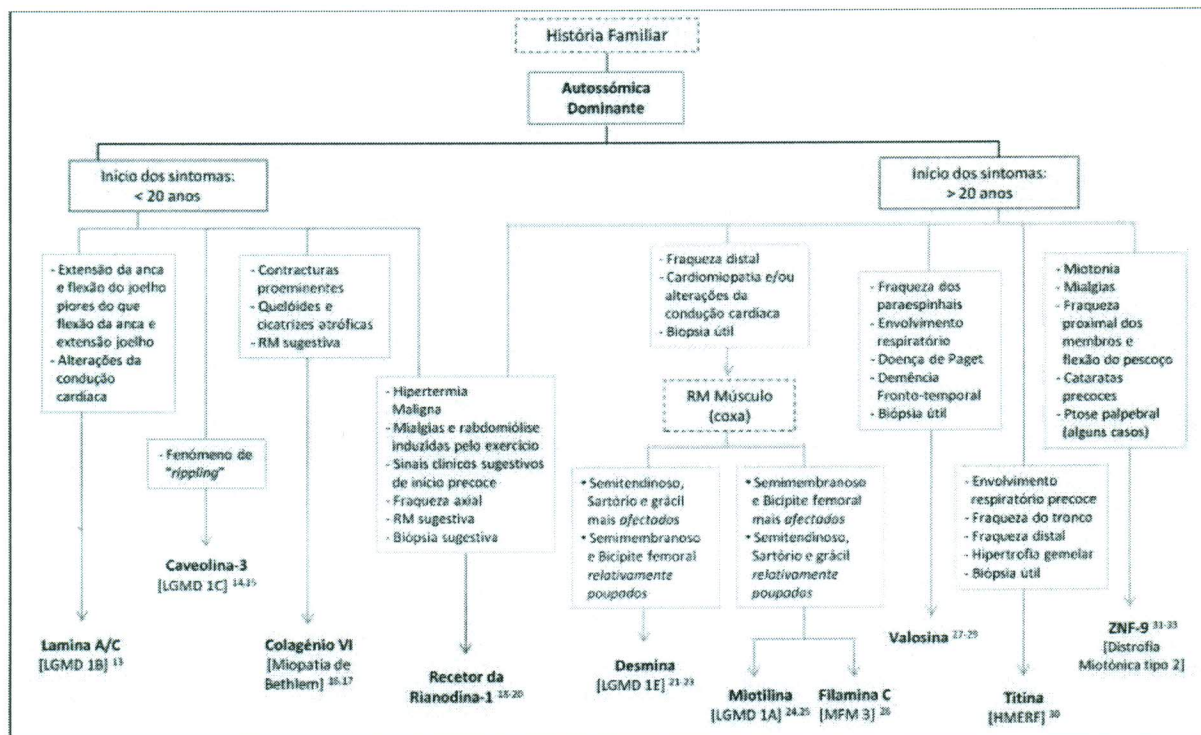


Figura 2. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas autossômicas dominantes que se apresentam com fraqueza muscular das cinturas. Abreviaturas: HMERF: hereditary myopathy with early respiratory failure; LGMD, limb-girdle muscular dystrophy; MFM, myofibrillar myopathy; RM, ressonância magnética; ZNF-9, zinc finger protein 9. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

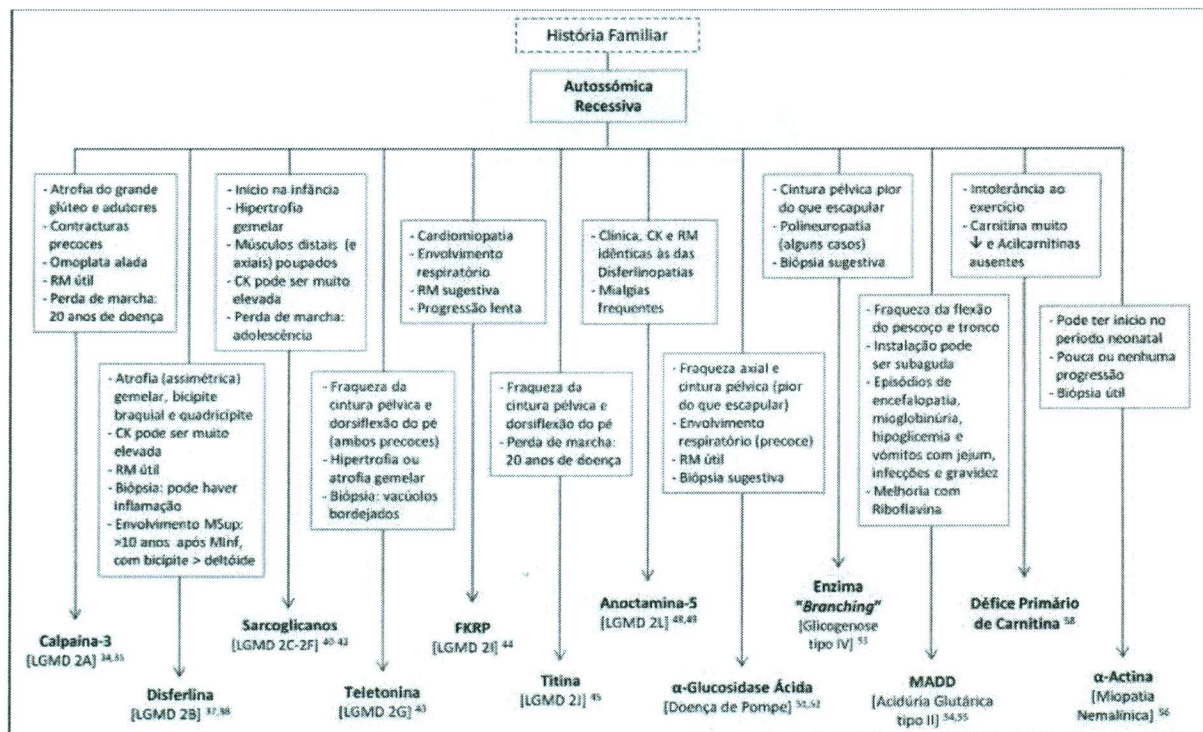


Figura 3. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas autossômicas recessivas que se apresentam com fraqueza muscular das cinturas. *Abreviaturas:* CK, creatine kinase; LGMD, limb-girdle muscular dystrophy; FKRP, Fukutin-related protein; MADD, multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; RM, ressonância magnética. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

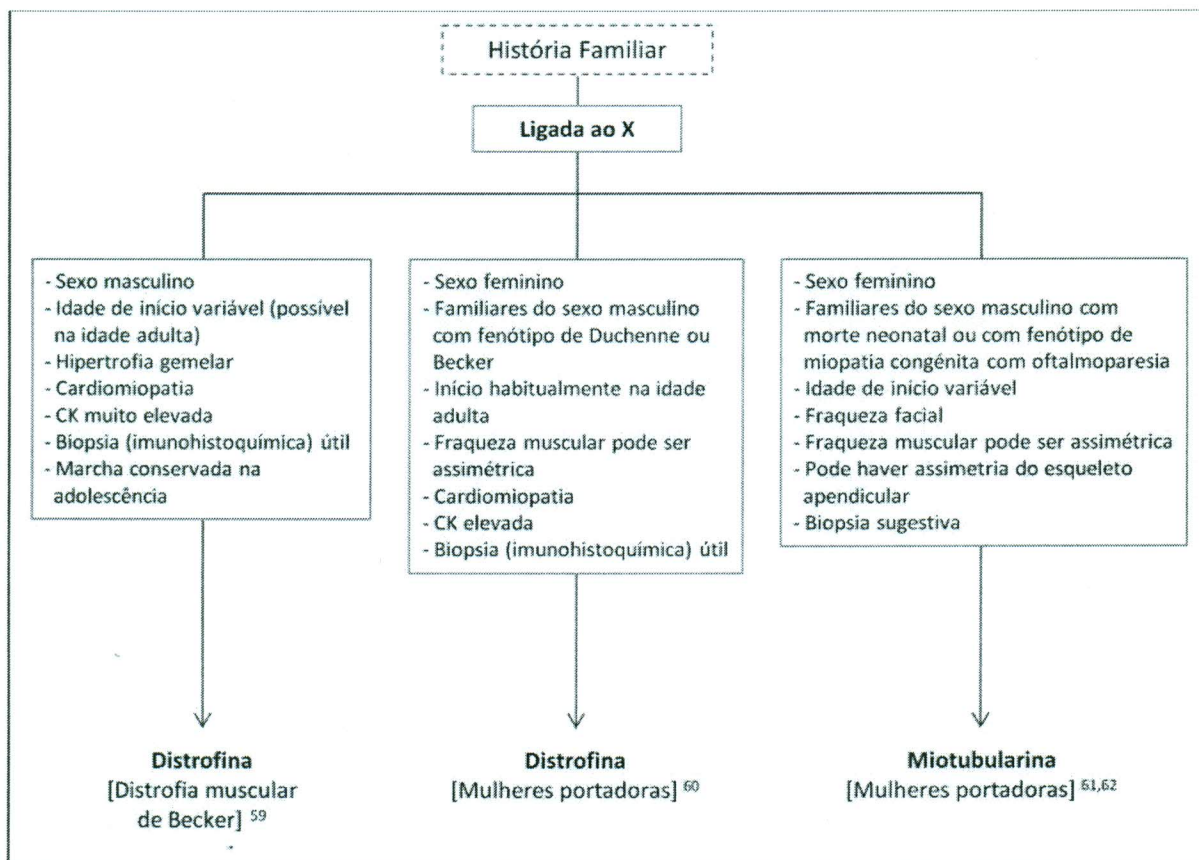


Figura 4. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas ligadas ao X que se apresentam com fraqueza muscular das cinturas. *Abreviaturas:* CK, creatine kinase. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

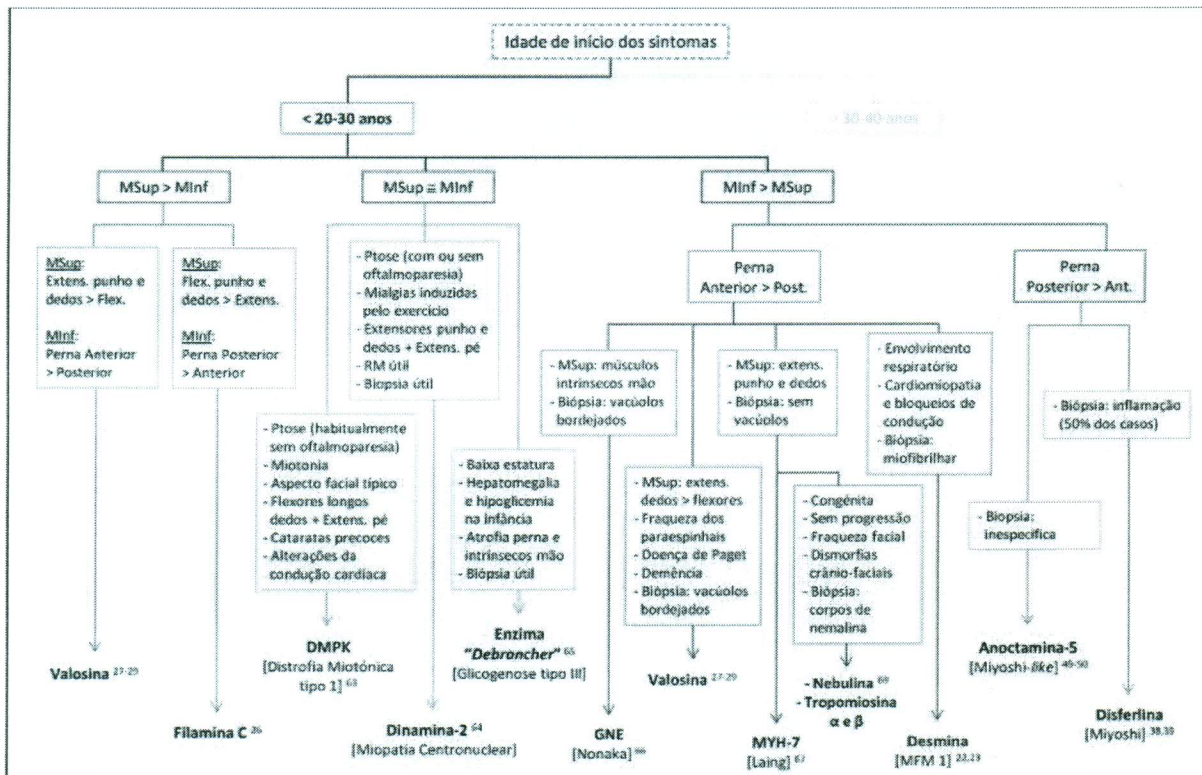


Figura 5. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas que se apresentam com fraqueza muscular de predomínio distal antes dos 20 a 30 anos de idade. Abreviaturas: DPK, *dystrophia myotonica protein kinase*; GNE, *UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase*; MFM, *myofibrillar myopathy*; MInf, membros inferiores; MSup, membros superiores; MYH7, *myosin heavy chain 7*; RM, ressonância magnética. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

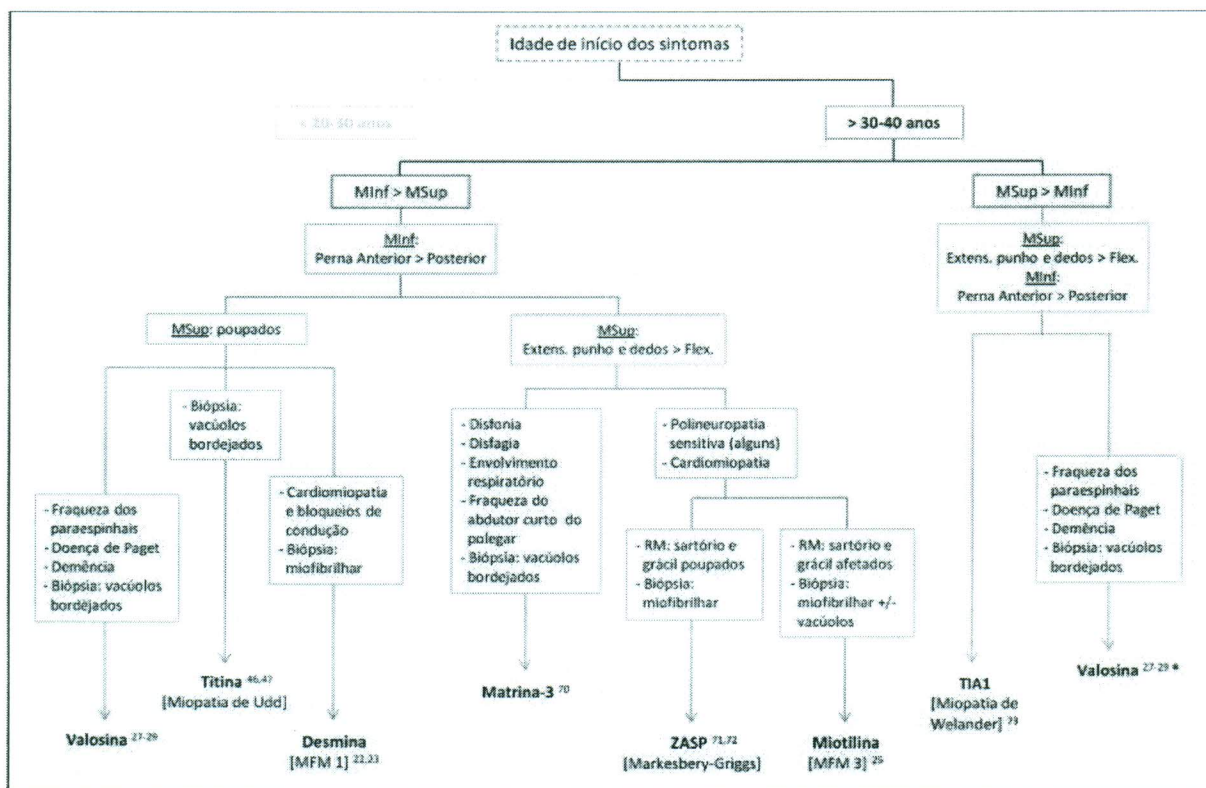


Figura 6. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas que se apresentam com fraqueza muscular de predomínio distal após os 30 a 40 anos de idade. Abreviaturas: MFM, *myofibrillar myopathy*; MInf, membros inferiores; MSup, membros superiores; RM, ressonância magnética; ZASP, *Z-band alternatively spliced PDZ motif-containing protein*. Legenda: * Os flexores profundos dos dedos também podem ter um atingimento proeminente nas miopatias associadas à disfunção da "proteína contendo Valosina" (VCP, *valosin-containing protein*). Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

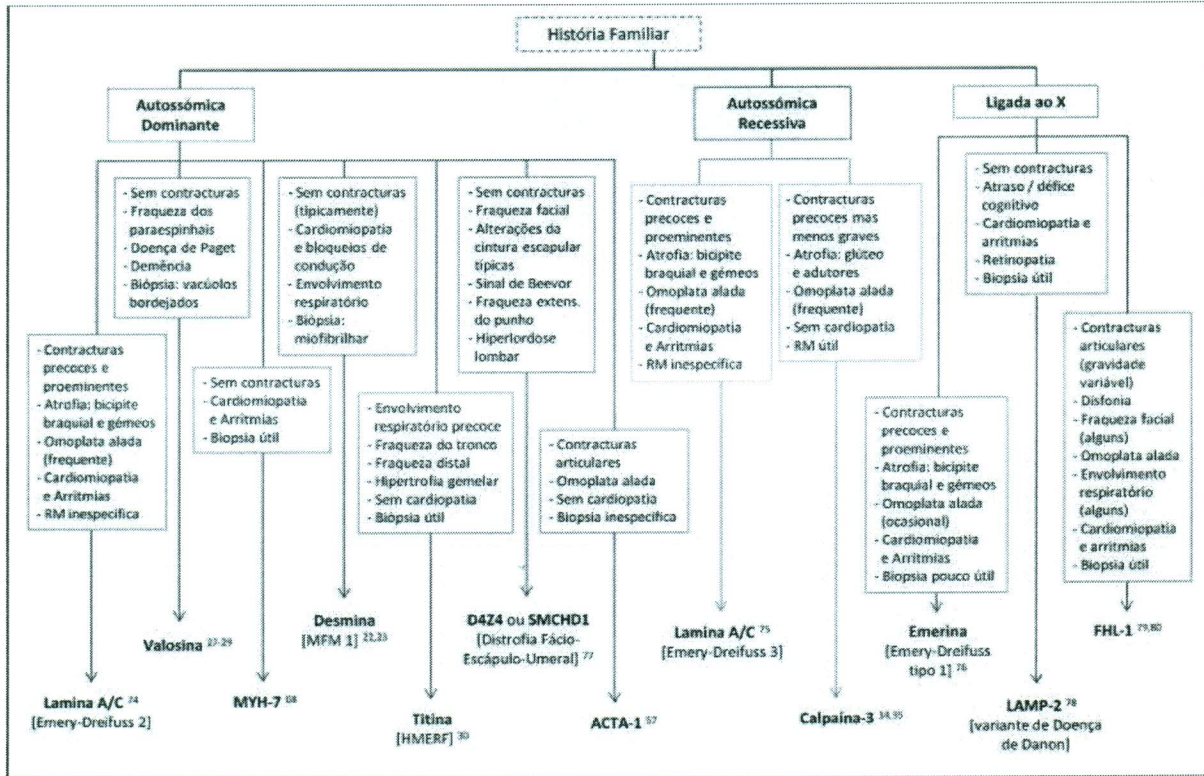


Figura 7. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas que se apresentam com fraqueza muscular de distribuição escápulo-peroneal. Abreviaturas: ACTA1, $\alpha 1$ -actin; FHL-1, *four-and-a-half LIM domain 1*; HMERF, *hereditary myopathy with early respiratory failure*; LAMP-2, *lysosomal associated membrane protein 2*; MFM, *myofibrillar myopathy*; MYH-7, *myosin heavy chain 7*; RM, ressonância magnética; SMCHD1, *structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1*. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

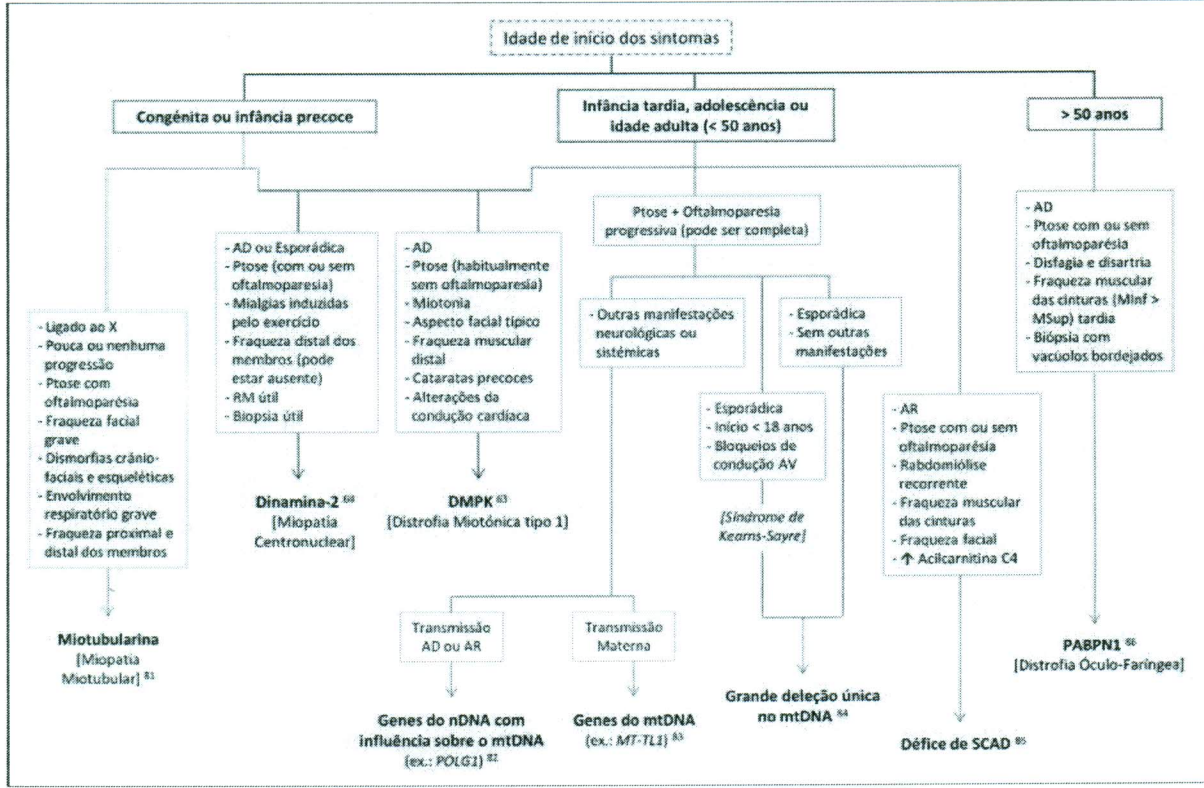


Figura 8. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas que se apresentam com ptose palpebral, com ou sem oftalmoparésia extrínseca associada. Abreviaturas: AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; DMPK, *dystrophia myotónica protein kinase*; mtDNA, ADN mitocondrial; nDNA, ADN nuclear; PABPN1, *polyadenylate-binding protein nuclear 1*; RM, ressonância magnética; SCAD, *short-chain acyl-CoA dehydrogenase*. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

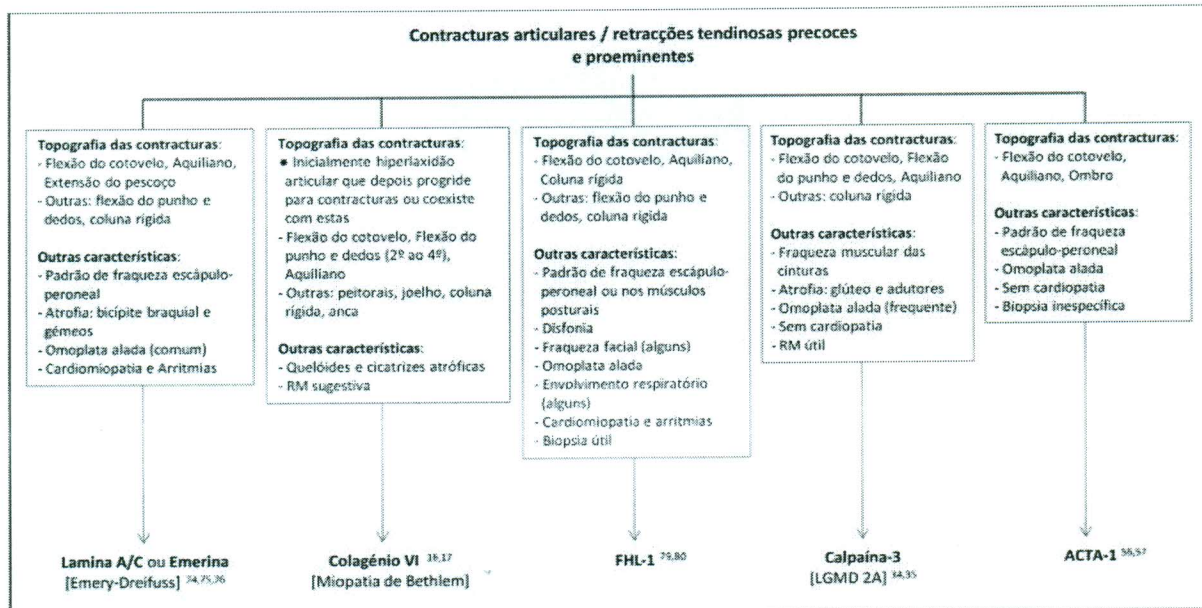


Figura 9. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas que se apresentam com contracturas articulares precoces e proeminentes. Abreviaturas: ACTA1, $\alpha 1$ -actin; FHL-1, *four-and-a-half LIM domain 1*; LGMD, *limb-girdle muscular dystrophy*; RM, ressonância magnética. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

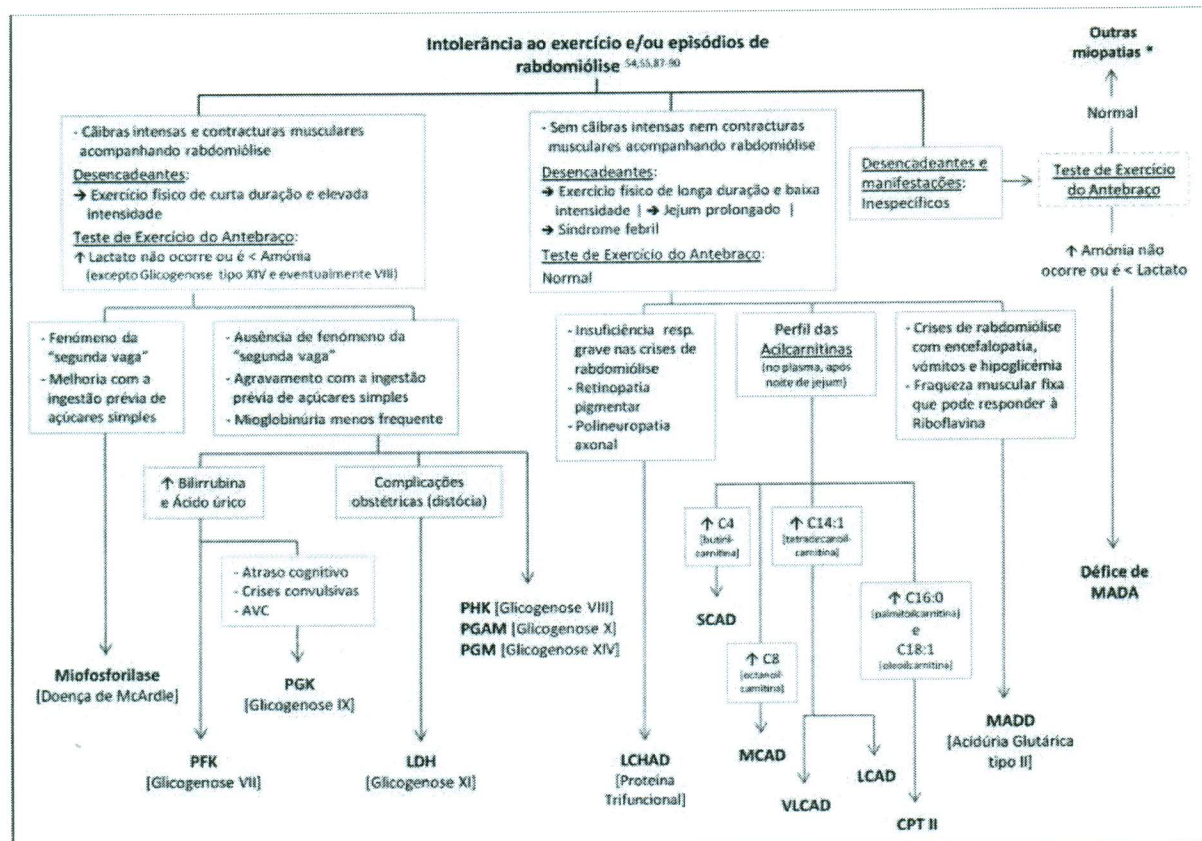


Figura 10. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas que se apresentam com intolerância ao exercício e/ou episódios de rhabdomiólise. Abreviaturas: AVC, acidente vascular cerebral; CPT II, *carnitine palmitoyltransferase II*; LCAD, *long-chain acyl-CoA dehydrogenase*; LCHAD, *long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*; LDH, *lactate dehydrogenase*; MADA, *myoadenilate deaminase*; MADD, *multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency*; MCAD, *medium-chain acyl-CoA dehydrogenase*; PFK, *phosphofructokinase*; PGK, *phosphoglycerate mutase*; PGK, *phosphoglycerate kinase*; PGM, *phosphoglucomutase*; PHK, *phosphorylase b kinase*; SCAD, *short-chain acyl-CoA dehydrogenase*; VLCAD, *very long-chain acyl-CoA dehydrogenase*. Legenda: * Outras miopatias genéticas, como as miopatias mitocondriais ou algumas miopatias "estruturais" (ex.: disferlinopatias, distrofinopatias, alterações no gene da FKRP ou da Dinamina-2), também podem produzir mialgias e intolerância ao exercício proeminentes, podendo mesmo ser os principais sintomas. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

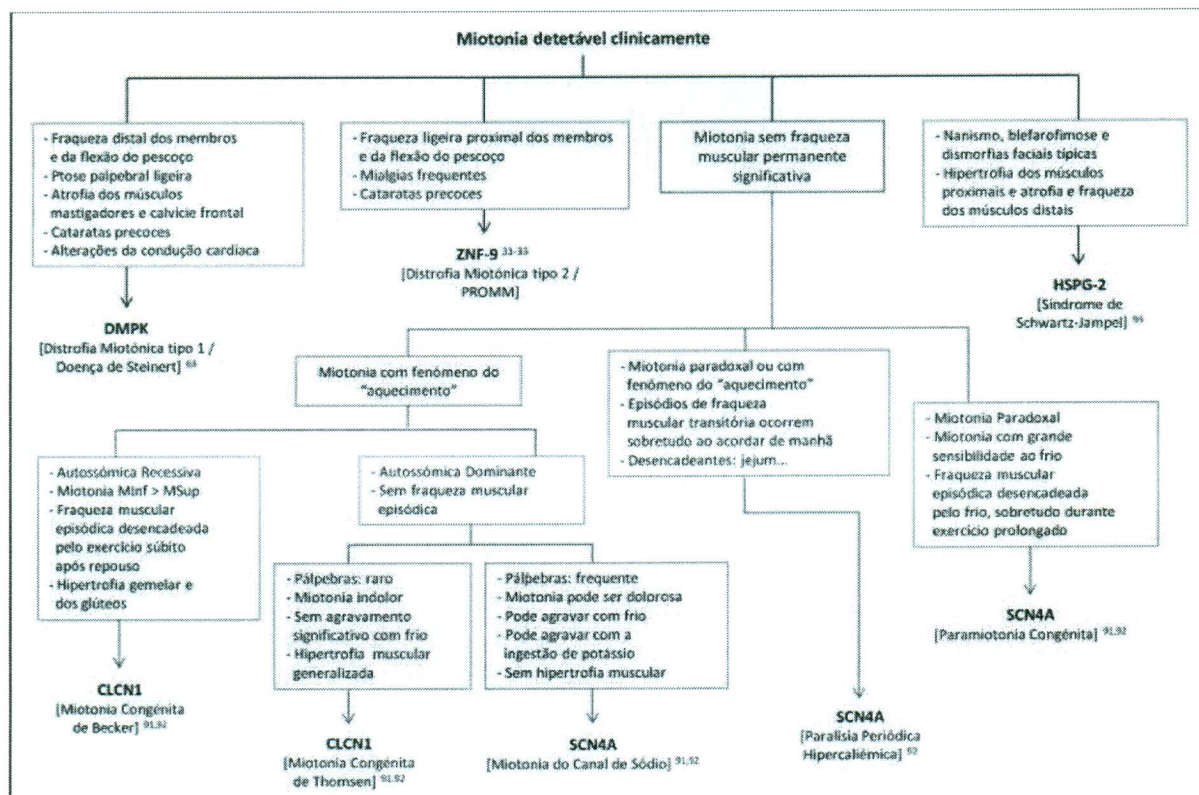


Figura 11. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas que se apresentam com miotonia detetável clinicamente. Abreviaturas: CLCN1, chloride voltage-gated channel 1; DMPK, dystrophia myotonica protein kinase; HSPG2, heparan sulfate proteoglycan 2; MInf, membros inferiores; MSup, membros superiores; PROMM, proximal myotonic myopathy; SCN4A, sodium voltage-gated channel alpha subunit 4; ZNF-9, zinc finger protein 9. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

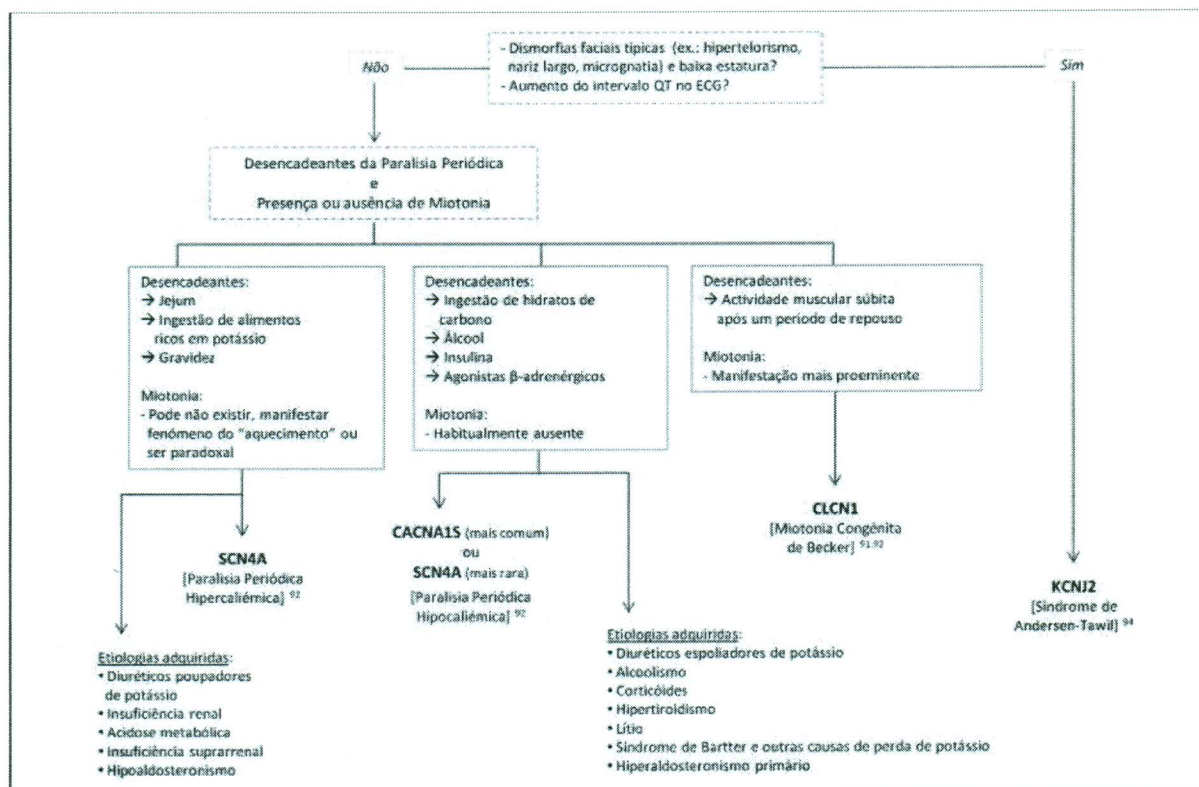


Figura 12. Proposta de fluxograma diagnóstico para as miopatias genéticas que se apresentam com fraqueza muscular episódica, com ou sem miotonia associada. Abreviaturas: CACNA1S, calcium voltage-gated channel subunit alpha1s; CLCN1, chloride voltage-gated channel 1; ECG, eletrocardiograma; KCNJ2, potassium voltage-gated channel subfamily J member 2; MInf, membros inferiores; MSup, membros superiores; SCN4A, sodium voltage-gated channel alpha subunit 4. Nota: os números em índice indicam as referências bibliográficas.

Conclusão

Uma abordagem fundada em padrões clínicos definidos e em elementos semiológicos concretos, integrando ainda dados provenientes de exames auxiliares de diagnóstico, é provavelmente uma forma racional de orientar a investigação diagnóstica de uma miopatia genética. Este

artigo propõe vários fluxogramas que procuram facilitar a identificação das entidades mais comuns partindo destes pressupostos e que poderão assim revelar-se úteis na prática clínica. ■

Bibliografia

- Brewster LM, Mairuhu G, Sturk A, van Montfrans GA. Distribution of creatine kinase in the general population: implications for statin therapy. *Am Heart J* 2007;154:655-661.
- Nardin RA, Zarrin AR, Horowitz GL, Tarulli AW. Effect of newly proposed CK reference limits on neuromuscular diagnosis. *Muscle Nerve* 2009;39:494-497.
- Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, Hilton-Jones D. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *European Journal of Neurology* 2010;17:767-773.
- Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic / pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperCKemia). *Muscle Nerve* 2013;47:805-815.
- Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL, Shapiro EB (editors). *Neuromuscular disorders in clinical practice*, 2nd ed. Springer (New York); 2014.
- Hogrel JY, Laforêt P, Ben Yaou R, Chevrot M, Eymard B, Lombès A. A non-ischemic forearm exercise test for the screening of patients with exercise intolerance. *Neurology* 2001;56(12):1733-8.
- Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, et al. A nonischemic forearm test for McArdle disease. *Ann Neurol* 2002;52:152-159.
- Rinaldo P, Cowan TM, Matern D. Acylcarnitine profile analysis. *Genet Med* 2008;10(2):151-156.
- Laforêt P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. *Neuromuscul Disord* 2010;20:693-700.
- Straub V, Carlier PG, Mercuri E. TREAT-NMD workshop: pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI. *Neuromuscul Disord* 2012;22 Suppl 2:S42-53.
- Quijano-Roy S, Avila-Smirnow D, Carlier RY, WB-MRI muscle study group. Whole body muscle MRI protocol: pattern recognition in early onset NM disorders. *Neuromuscul Disord* 2012;22 Suppl 2:S68-84.
- Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A (editors). *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 4th ed. Saunders / Elsevier, 2013.
- Muchir A, Bonne G, van der Kooij AJ, van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA, de Visser M, Schwartz K. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000;9(9):1453-1459.
- Kubisch C, Schoser BG, von Düring M, et al. Homozygous mutations in caveolin-3 cause a severe form of rippling muscle disease. *Ann Neurol* 2003;53(4):512-520.
- Fischer D, Schroers A, Blümcke I, et al. Consequences of a novel caveolin-3 mutation in a large German family. *Ann Neurol* 2003;53(2):233-241.
- Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix. *Nat Rev Neurol* 2011;7(7):379-390.
- Merlini L, Morandi L, Granata C et al. Bethlem myopathy: early-onset benign autosomal dominant myopathy with contractures. Description of two new families. *Neuromuscul Disord* 1994;4:503-511.
- Snoeck M, van Engelen BG, Küsters B, et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol* 2015;22(7):1094-1112.
- Amburgey K, Bailey A, Hwang JH, et al. Genotype-phenotype correlations in recessive RYR1-related myopathies. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:117.
- Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord* 2013; 23(7):540-548.
- Greenberg SA, Salajegheh M, Judge DP, et al. Etiology of limb girdle muscular dystrophy 1D/1E determined by laser capture microdissection proteomics. *Ann Neurol* 2012;71:141-145.
- Hedberg C, Melberg A, Kuhl A, Jenne D, Oldfors A. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 7 is caused by a DES mutation. *Europ J Hum Genet* 2012;20:984-985.
- van Spaendonck-Zwarts KY, van Hessem L, Jongbloed JDH, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet* 2011;80:354-366.
- Hauser MA, Horrigan SK, Salmikangas P, et al. Myotilin is mutated in limb girdle muscular dystrophy 1A. *Hum Mol Genet* 2000;9(14):2141-2147.
- Olivé M, Goldfarb LG, Shatunov A, Fischer D, Ferrer I. Myotilinopathy: refining the clinical and myopathological phenotype. *Brain* 2005;128(Pt 10):2315-2326.
- Vorgerd M, van der Ven PFM, Bruchertseifer V, et al. A mutation in the dimerization domain of Filamin C causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet* 2005;77:297-304.
- Haubenberger D, Bittner RE, Rauch-Shorny S, et al. Inclusion body myopathy and Paget disease is linked to a novel mutation in the VCP gene. *Neurology* 2005;65(8):1304-1305.
- Weihl CC, Pestronk A, Kimonis VE. Valosin-containing protein disease: inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia. *Neuromuscul Disord* 2009;19(5):308-315.
- Kazamel M, Sorenson EJ, McEvoy KM, et al. Clinical Spectrum of Valosin Containing Protein (VCP)-opathy. *Muscle Nerve* 2015. In press.
- Pfeffer G, Elliott HR, Griffin H, et al. Titin mutation segregates with hereditary myopathy with early respiratory failure. *Brain* 2012;135(Pt 6):1695-1713.
- Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293(5531):864-867.
- Kruse B, Wöhrle D, Steinbach P, Gal A. Does proximal myotonic myopathy show anticipation? *Hum Mutat* 2008;29(8):E100-2.
- George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol* 2004;61(12):1938-1942.
- Pollitt C, Anderson LV, Pogue R, Davison K, Pyle A, Bushby KM. The phenotype of calpainopathy: diagnosis based on a multidisciplinary approach. *Neuromuscul Disord* 2001;11(3):287-96.
- Sáenz A, Leturcq F, Cobo AM, Poza JJ, et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. *Brain* 2005;128(Pt 4):732-742.
- Illa I, De Luna N, Domínguez-Perles R, et al. Symptomatic dysferlin gene mutation carriers: characterization of two cases. *Neurology* 2007;68(16):1284-1289.
- Takahashi T, Aoki M, Suzuki N, et al. Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(4):433-440.
- Liu J, Aoki M, Illa I, et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998;20(1):31-36.
- Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, et al. Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy: relationship to phenotype. *Neurology* 2003;60(11):1799-1804.
- Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M, Hoffman EP, Angelini C. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N Engl J Med* 1997;336(9):618-624.
- Duggan DJ, Manchester D, Stears KP, et al. Mutations in the delta-sarcoglycan gene are a rare cause of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy (LGMD2). *Neurogenetics* 1997;1(1):49-58.
- Merlini L, Kaplan JC, Navarro C, et al. Homogeneous phenotype of the gypsy limb-girdle MD with the gamma-sarcoglycan C283Y mutation. *Neurology* 2000;54(5):1075-1079.
- Negrão L, Matos A, Geraldo A, Rebelo O. Limb-girdle muscular dystrophy in a Portuguese patient caused by a mutation in the telethonin gene. *Acta Myol* 2010; 29(1):21-24.
- Mercuri E, Brockington M, Straub V, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations in the fukutin-related protein gene. *Ann Neurol* 2003;53(4):537-542.
- Udd B. Limb-girdle type muscular dystrophy in a large family with distal myopathy: homozygous manifestation of a dominant gene? *J Med Genet* 1992;29(6):383-389.
- Udd B, Partanen J, Halonen P, et al. Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in 66 Finnish patients. *Arch Neurol* 1993;50(6):604-608.
- Hackman P, Vihola A, Haravuori H, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002;71(3):492-500.
- Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain* 2011;134(Pt 1):171-182.
- Penttilä S, Palmio J, Suominen T, et al. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* 2012;78: 897-903.



50. Bolduc V, Marlow G, Boycott KM, et al. Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel Anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):213-221.

51. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128(Pt 3):671-677.

52. van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:88.

53. Bruno C, Cassandrini D, Assereto S, Akman HO, Minetti C, Di Mauro S. Neuromuscular forms of glycogen branching enzyme deficiency. *Acta Myol* 2007;26(1):75-78.

54. Whitaker CH, Felice KJ, Silvers D, Wu Q. Fulminant lipid storage myopathy due to multiple acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve* 2015 Aug;52(2):289-293.

55. Wen B, Dai T, Li W, et al. Riboflavin-responsive lipid-storage myopathy caused by ETFDH gene mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(2):231-236.

56. Sparrow JC, Nowak KJ, Durling HJ, et al. Muscle disease caused by mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). *Neuromuscul Disord* 2003;13(7-8):519-531.

57. Zukosky K, Meilleur K, Traynor BJ, et al. Association of a Novel ACTA1 Mutation With a Dominant Progressive Scapulohumeral Myopathy in an Extended Family. *JAMA Neurol* 2015;72(6):689-698.

58. Liang WC, Nishino I. State of the art in muscle lipid diseases. *Acta Myol* 2010;29(2):351-356.

59. Flanigan KM. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin* 2014;32(3):671-688.

60. Giliberto F, Radic CE, Luce L. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): genetic and clinical characterization. *J Neurol Sci* 2014;336(1-2):36-41.

61. Hammans SR, Robinson DO, Moutou C, et al. A clinical and genetic study of a manifesting heterozygote with X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord* 2000;10(2):133-137.

62. Grogan PM, Tanner SM, Ørstavik KH, et al. Myopathy with skeletal asymmetry and hemidiaphragm elevation is caused by myotubularin mutations. *Neurology* 2005;64(9):1638-1640.

63. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(10):891-905.

64. Fischer D, Herasse M, Bitoun M, et al. Characterization of the muscle involvement in dynamin 2-related centronuclear myopathy. *Brain* 2006;129(Pt 6):1463-1469.

65. Kiechl S, Kohlendorfer U, Thaler C, et al. Different clinical aspects of debrancher deficiency myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(3):364-368.

66. Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(4):385-392.

67. Meredith C, Herrmann R, Parry C, et al. Mutations in the slow skeletal muscle fiber myosin heavy chain gene (MYH7) cause Laing early-onset distal myopathy (MPD1). *Am J Hum Genet* 2004;75(4):703-708.

68. Masuzugawa S, Kuzuhara S, Narita Y, et al. Autosomal dominant hyaline body myopathy body myopathy presenting as scapulohumeral syndrome: clinical features and muscle pathology. *Neurology* 1997;48(1):253-257.

69. Wallgren-Pettersson C, Lehtokari V-L, Kalimo H, et al. Distal myopathy caused by homozygous missense mutations in the nebulin gene. *Brain* 2007;130:1465-1476.

70. Müller TJ, Kraya T, Stoltenberg-Didinger G, et al. Phenotype of matrin-3-related distal myopathy in 16 German patients. *Ann Neurol* 2014;76(5):669-680.

71. Griggs R, Vihola A, Hackman P, et al. Zaspopathy in a large classic late-onset distal myopathy family. *Brain* 2007;130(Pt 6):1477-1484.

72. Selcen D, Engel AG. Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans. *Ann Neurol* 2005;57(2):269-276.

73. Hackman P, Sarparanta J, Lehtinen S, et al. Welander distal myopathy is caused by a mutation in the RNA-binding protein TIA1. *Ann Neurol* 2013;73(4):500-509.

74. Bonne G, Mercuri E, Muchir A, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann Neurol* 2000;48(2):170-180.

75. Raffaele Di Barletta M, Ricci E, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000;66(4):1407-1412.

76. Bonne G, Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1367-1376.

77. Statland J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurol Clin* 2014;32(3):721-8.

78. Bergia B, Sybers HD, Butler JJ. Familial lethal cardiomyopathy with mental retardation and scapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49(12):1423-1426.

79. Quinzii CM, Vu TH, Min KC, et al. X-Linked dominant Scapulohumeral Myopathy is due to a mutation in the gene encoding Four-and-a-Half-LIM protein 1. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 208-213.

80. Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, et al. Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2009;85(3):338-53.

81. Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:26.

82. Tzoulis C, Papingi M, Fiskestrand T, et al. Mitochondrial DNA depletion in progressive external ophthalmoplegia caused by POLG1 mutations. *Acta Neurol Scand Suppl* 2009;(189):38-41.

83. Blakely EL, Yarham JW, Alston CL, et al. Pathogenic mitochondrial tRNA point mutations: nine novel mutations affirm their importance as a cause of mitochondrial disease. *Hum Mutat* 2013;34(9): 1260-1268.

84. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion. *J Neurol* 2015;262(5):1301-1309.

85. Tein I, Haslam RH, Rhead WJ, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cause of ophthalmoplegia and multicore myopathy. *Neurology* 1999;52(2):366-372.

86. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011;101:181-192.

87. Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, et al. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(10):568-577.

88. Tobon A. Metabolic myopathies. *Continuum* 2013;19:1571-1597.

89. Sharp LJ, Haller RG. Metabolic and mitochondrial myopathies. *Neurol Clin* 2014;32(3):777-799.

90. van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10(3):97-121.

91. Matthews E, Fialho D, Tan SV, et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain* 2010; 133: 9-22.

92. Statland J, Phillips L, Trivedi JR. Muscle channelopathies. *Neurol Clin* 2014; 32(3): 801-15.

93. Nicole S, Topaloglu H, Fontaine B. 102nd ENMC International Workshop on Schwartz-Jampel syndrome, 14-16 December, 2001, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;13(4):347-351.

94. Davies NE, Imbrici P, Fialho D, et al. Andersen-Tawil syndrome: new potassium channel mutations and possible phenotypic variation. *Neurology* 2005;65(7):1083-1089.