

症例報告

上肢の筋肥大を呈した成人発症 calpainopathy の孤発男性例

濱口 眞衣¹⁾ 藤田 裕明^{1)*} 鈴木 圭輔¹⁾
 中村 利生²⁾ 西野 一三³⁾⁴⁾ 平田 幸一¹⁾

要旨：症例は 33 歳男性。16 歳時に健診で血清 CK 上昇を指摘され、25 歳頃から緩徐進行性の下肢筋力低下が出現した。身体診察では翼状肩甲、腰椎前弯の増強、アキレス腱の拘縮、近位筋優位の四肢筋力低下を認め、Gowers 徴候は陽性であった。筋肥大は上腕二頭筋や前腕屈筋群においてみられた。筋生検では筋線維の大小不同、再生・壊死線維を認め、calpain3 発現が低下していた。遺伝子解析にて CAPN3 遺伝子に既知の二つの遺伝子変異を認めたため calpainopathy (肢帯型筋ジストロフィー limb girdle muscular dystrophy 2A; LGMD2A) と診断した。上肢の筋肥大は下肢に比べ注目されにくい、それらを念頭に置いた診察が重要である。

(臨床神経 2019;59:740-745)

Key words：孤発成人発症, calpainopathy, 上肢の筋肥大

はじめに

筋疾患では現病歴や家族歴に加えて、視診による顔貌、筋萎縮の分布、翼状肩甲や腓腹筋の肥大、腰椎前弯の増強などの把握が、その鑑別において重要である。特に腓腹筋の肥大は、Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy; DMD) で広く知られている¹⁾。一方、上肢の筋肥大に着目した論文は少ない。Calpainopathy は肢帯型筋ジストロフィー (limb girdle muscular dystrophy; LGMD) 2A に分類され、四肢近位筋優位の筋力低下や筋萎縮、翼状肩甲、腰椎前弯の増強、アキレス腱拘縮、高 CK 血症などを特徴とする²⁾。今回、我々は上肢筋肥大を呈した成人発症 calpainopathy の孤発男性例を経験したので、特に上肢の筋力や筋萎縮・筋肥大の分布に関し、その鑑別診断も含め報告する。

症 例

症例：33 歳男性。右利き

主訴：立ち上がりにくい、階段を昇れない

既往歴：周産期や発達に異常なし。幼少期の成長発達に異常なし。運動歴なし。

仕事：漆の塗装業であり、主に左上肢で漆の入った容器を把持し、右上肢でヘラを用いて建造物の外装に塗装する。そ

の他壁に漆を塗りつけそれをならす、砥石で研磨するなどの作業工程があり、労働負荷は両上肢に左右差はない。労働時間は 1 日 8 時間で週 6 日勤務。

家族歴：父、母、弟 2 人に類症なし。血族婚なし。子供 2 人に特記すべき症状なし。

現病歴：16 歳時、健診にて血清 CK 6,000 U/l と高値を指摘された。18 歳時無症状であったが当院を受診し、左上腕二頭筋から筋生検を施行した。筋線維の変性などの所見が乏しく、筋疾患が疑われたが診断は未確定であった。25 歳時から下肢脱力を自覚し徐々に増悪した。29 歳頃から、立位に支えを要し、階段昇降にも手すりが必要となった。同時期から両側大腿の痩せを自覚していた。33 歳時に精査目的に当科を受診し、入院となった。

現症：身長 181.8 cm、体重 82.1 kg。血圧 150/93 mmHg、脈拍 76/分・整、体温 36.8°C。

意識は清明で、高次脳機能障害なし。脳神経領域では眼球運動制限、顔面の筋力低下なし。構音・嚥下障害や舌萎縮・肥大なし。運動系では、視診にて腰椎前弯の増強、前鋸筋の筋力低下・萎縮による翼状肩甲、上腕近位部と前腕近位部に左右差のない筋肥大を認め触診では弾性硬であった。下肢の筋肥大はめだたなかった (Fig. 1)。握力は右 43、左 46 kg。両上肢の筋力は正常であったが、肩甲帯周囲、下肢近位筋優位の左右対称性の筋力低下 (MMT2-4) を認め (Table 1)、Gowers

*Corresponding author: 獨協医科大学脳神経内科 [〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880]

¹⁾ 獨協医科大学脳神経内科

²⁾ リハビリテーション天草病院脳神経内科

³⁾ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

⁴⁾ 国立精神・神経医療研究センターメディカルゲノム・センターゲノム診療開発部

(Received June 6, 2019; Accepted August 19, 2019; Published online in J-STAGE on October 26, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001330



Fig. 1 Photos of the patient.
Proximal hypertrophy of the upper and forearm is seen (arrows).

Table 1 Manual muscle testing results and distribution of atrophy and hypertrophy of the patient.

Muscles	MMT	Atrophy	Hypertrophy
Neck (flexion/extension)	5/5	-	-
Sternocleidomastoid	5/5	-	-
Deltoid	5/5	+	-
Serratus anterior	4/4	+	-
Biceps	5/5	-	+
Triceps	5/5	-	-
Wrist flexors	5/5	-	-
Wrist extensors	5/5	-	-
Flexor digitorum superficialis	5/5	-	+
Flexor digitorum profundus	5/5	-	+
Extensor digitorum	5/5	-	-
Iliopsoas	3/3	+	-
Gluteus maximus	2/2	+	-
Gluteus medius	3/3	+	-
Quadriceps	4+/4+	+	-
Hamstrings	4-/4-	+	-
Tibialis anterior	5/5	-	-
Gastrocnemius	5/5	+	-
Soleus	5/5	-	-

徴候は陽性であった。歩行は動揺性だが自力歩行可能。凹足はなく、アキレス腱に拘縮を認めた。腱反射は四肢で低下し、病的反射なし。線維束性収縮、筋痙攣、筋把握痛、ミオトニア現象なし。感覚系は正常。

血液検査：AST 62 U/l, ALT 89 U/l, LDH 361 U/l, CK 3,228 U/l, ミオグロビン 776 ng/ml と筋逸脱酵素の上昇以外に特記すべき異常値を認めなかった。その他の甲状腺機能を含めた内分泌系、抗核抗体、抗アセチルコリン受容体抗体などの免

疫系検査に異常はなかった。

心電図、心臓超音波、呼吸機能検査：正常。

筋電図学的検査：針筋電図（下肢）では持続時間が短く低振幅で、干渉は保たれ、筋原性変化を認めた。神経伝導検査は正常。上肢は未施行。

筋 CT/MRI：胸部、下肢筋の CT 画像では、最長筋、大殿筋、中殿筋、大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋、大内転筋、腓腹筋内側頭、長母趾屈筋、長趾屈筋で強い脂肪変性を認め

た (Fig. 2). 一方で上肢筋の CT 画像では, 上腕二頭筋近位側, 浅指屈筋, 深指屈筋の肥大を認めた, 上腕三頭筋の萎縮を認めた (Fig. 2). 下肢 MRI 画像では, 大腿屈筋群の強い脂



Fig. 2 Muscle CT of the trunk and upper and lower extremities of the patient.

Diffuse muscle atrophies are observed in the trunk and lower extremities, including the longissimus, gluteus maximus, gluteus medius, biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus, adductor magnus, medial head of gastrocnemius, flexor hallucis longus, and flexor digitorum longus muscles. While in the upper extremities, the biceps brachii, flexor digitorum superficialis and flexor digitorum profundus muscles are hypertrophic.

肪変性を認め, 縫工筋, 薄筋は肥大していた (Fig. 3).

その他: 濾紙血による酵素活性検査では α -glucosidase 活性は正常で MLPA 法によるジストロフィン遺伝子検査に異常なし.

筋生検前臨床診断: 常染色体劣性 LGMD 又は Becker 型筋ジストロフィー.

筋生検所見 (左外側広筋): 筋線維は大小不同であり, 再生・壊死線維を認めた. Gomori トリクローム変法では封入体は明らかではなかった. NADH-TR 染色で筋原線維間網の乱れを認めたが, lobulated fiber は指摘できなかった (Fig. 4). 免疫染色では dystrophin 及び calpain に対する染色性低下を認めた. 遺伝子変異のシーケンス解析においてもジストロフィン遺伝子変異は検出されなかったが CAPN3 遺伝子に既知の二つの変異 (Ex15 c.1795dupA, Ex20 c.2120A>G³⁾) を認めたため calpainopathy と診断した. 後日 zygosity 確認のため, 両親の同意のもとそれぞれの遺伝子解析を行い, 本人の父親から Ex15 c.1795dupA 変異を, 母親から Ex20 c.2120A>G 変異を認め, 本症が複合ヘテロ接合変異であることを確認した.

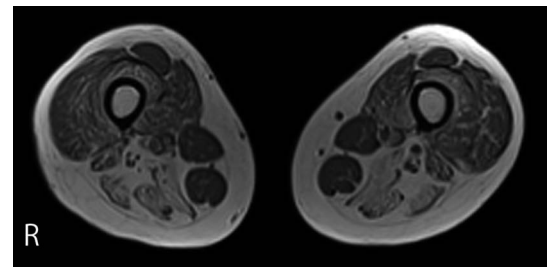


Fig. 3 T₂-weighted MRI of the lower extremities of the patient. The thigh muscles including the biceps femoris, semitendinosus and semimembranosus are atrophic and replaced with adipose tissues. The sartorius and gracilis muscles are hypertrophic.

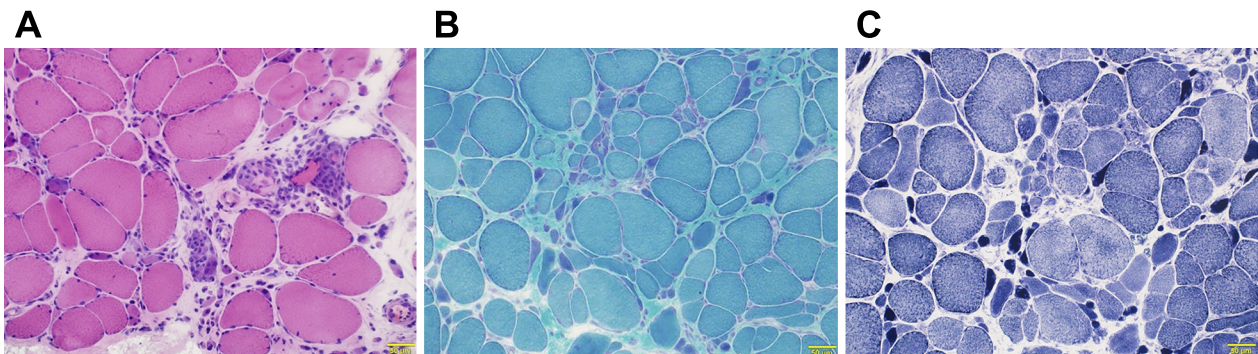


Fig. 4 Histologic findings of the muscle biopsied from the vastus lateralis.

(A) Hematoxyline and eosin staining shows marked variation in fiber size. Necrotic and regenerating fibers are seen. Fibers with internal nuclei are scattered. Moderate endomysial fibrosis is observed. (B) On modified Gomori trichrome staining, nemaline bodies are seen in some atrophic fibers. There are no ragged red fibers or fibers with rimmed vacuole. (C) NADH-TR staining shows disorganized intermyofibrillar networks. Lobulated fiber is not seen.

考 察

近位筋優位の四肢筋力低下、腰椎前弯の増強、アキレス腱の拘縮、前鋸筋の筋力低下・萎縮による翼状肩甲、上肢の筋肥大を呈した calpainopathy の孤発男性例を報告した。Calpainopathy は CAPN3 遺伝子の異常により生じる。Calpain3 は骨格筋に特異的に発現する蛋白分解酵素であり、この酵素の欠損や活性の低下により本症が発症すると考えられている。臨床症状として近位筋優位の筋力低下以外に、翼状肩甲、腰椎前弯の増強、アキレス腱拘縮があり、心筋障害や呼吸障害が少ない、高 CK 血症などの特徴がある。選択的な罹患筋分布は LGMD の特徴であるが、calpainopathy では同一筋内の一部分のみが罹患し、その他の大部分は保たれることもある⁴⁾。下肢の罹患筋分布では、大腿において四頭筋に比して後面から障害される、下腿において腓腹筋に比してヒラメ筋が強く障害される、腓腹筋において外側頭は比較的保たれ、内側頭はより強く障害されるなどの特徴が知られている⁵⁾。Becker 型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy; BMD) でみられる腓腹筋の肥大は calpainopathy ではみられないことが多い。表現型が多様であり、家系間で差異がみられることが知られている⁶⁾。Calpainopathy の MRI 画像における検討によると、罹患筋は重症度により異なり、歩行可能な症例では内転筋や半膜様筋などの大腿後面の罹患が強く、歩行不能な症例ではよりびまん性に大腿後面から外側の筋及び中間広筋が障害される。外側広筋や縫工筋は比較的保たれ、本例の様に肢帯筋筋力低下の代償として縫工筋の肥大を認めたという報告もある⁷⁾。

Calpainopathy 患者に関する上肢筋の罹患筋分布について言及した報告は少ない。罹病期間にもよるが、Kramerova ら⁸⁾の報告では、上腕二頭筋は罹患しやすく、上腕三頭筋は保たれる傾向にあった。また、Richard ら⁹⁾の報告では手根屈筋以外の上肢筋は近位筋優位、上腕二頭筋優位に筋力低下がみられた。しかし、本症例では上腕二頭筋の筋力は保たれ肥大し筋 CT 上、上腕三頭筋は軽度萎縮していた。

本症例の特徴は、上腕、前腕の筋肥大が視診・触診や筋 CT にてめだったことである。上肢だけを見るとアスリート体型で肥大筋は筋力も保たれていた。成人の筋疾患で上肢に筋肥大を呈する疾患を Table 2 にまとめた^{10)~16)}。Hoffmann 症候群は甲状腺機能低下症に伴う筋症の中でもまれな病態であり、近位筋の筋力低下、筋肥大 (glycosaminoglycan の沈着、筋の数や径の増加による)、運動後の筋硬直及びクランプ、高 CK 血症が特徴である。筋肥大は 10% 以下でみられ¹⁰⁾、は僧帽筋や傍脊柱筋、腓腹筋などにみられる¹⁷⁾。先天性ミオトニア症候群は chloride イオンの障害によるミオトニア現象が特徴であり、筋の過活動により筋肥大をきたす¹¹⁾。筋肥大は殿部、腓腹筋、咬筋などにみられ、軽度の高 CK 血症を呈する。筋硬直を伴うが運動により改善する (warm-up)¹⁸⁾。Hoffman 症候群や先天性ミオトニア症候群は下肢にも筋肥大があること、筋電図も含めミオトニア現象がないこと、各種血液検査から容易に除外できる。筋アミロイドーシスは舌腫大、関節拘縮、筋力低下、筋肥大 (アミロイドの沈着) が特徴であり、筋内に固い腫瘤に触れる。79 例の筋アミロイドーシスの検討では、筋肥大は 34% にみられた¹²⁾。肩関節周囲へのアミロイドの沈着の結果として肩関節周囲の肥大 (shoulder pad sign) をきたし、ヘラクレス体型を呈する¹⁸⁾。触診上筋の硬結を認める点や巨舌、皮下出血斑、心筋障害、各種血液検査で鑑別が可能である。BMD では CK は中等度の上昇をきたし、心筋障害の合併が多い。また腓腹筋や舌、三角筋、母指球筋の肥大は有名であるが、exon 2 の non-sense mutation で全身の筋肥大を呈した例が報告されている¹⁹⁾。後期にはアキレス腱拘縮がみられる。Dysferlinopathy は dysferlin の欠損により生じる。表現型は LGMD2B と Miyoshi ミオパチーに分けられるが、両者に罹患筋分布の差はないとする報告もある²⁰⁾。上腕二頭筋に部分的な筋肥大及び筋萎縮を呈し、biceps lump と呼ばれる¹⁾¹⁴⁾。その他に症例報告では Myotilin 遺伝子 Ser55Phe 変異により上肢筋を含む広範な筋肥大を呈した例¹⁵⁾や FHL1 遺伝子変異により X 染色体劣性の遺伝形式を示し、姿勢保持筋を除く広範な筋肥大を呈した家系¹⁶⁾などが報告されており、後者

Table 2 Clinical features of differential diagnosis with hypertrophy of the upper extremity in adult-onset muscle diseases.

	Upper limb hypertrophy (frequency)	Calf hypertrophy	Scapular winging	Tendoachilles contracture	Respiratory or myocardial dysfunction	Serum CK elevated	Other findings
Hoffman syndrome	+ (less than 10%) ¹⁰⁾	+	-	-	-	+	Hypothyroidism
Myotonia congenita	+ (a few case reports) ¹¹⁾	+	-	-	-	+ (mild)	Myotonia phenomenon
Amyloid myopathy	+ (34%) ¹²⁾	-	-	-	+	+	Shoulder pad sign
BMD	+ (a few case reports) ¹³⁾	+	-	+ (late stage)	+	+	(marked)
Dysferlinopathy	+ (a few case reports) ¹⁴⁾	-	-	-	-	+	(marked)
Myotilinopathy (Ser55Phe)	+ (single case report) ¹⁵⁾	+	-	-	+	-	
FHL1 mutation	+ (single case report) ¹⁶⁾	Not reported	-	-	+	+	
Calpainopathy	Not reported	Sometimes	+	+	Rare	+	
The present case	+	-	+	+	-	+	

では罹患患者に運動歴があることが興味深い。しかしその他の筋疾患で上肢の筋肥大に関する記載は少なく、我々が調べ得た範囲で calpainopathy での報告はない。

次に、本例が上肢筋肥大を呈した理由を考察する。Dysferlinopathy の biceps lump では一般的に、また本例でみられた calpainopathy の縫工筋の肥大は他の筋の筋力低下を代償する為に肥大すると考えられる。他方、dystrophinopathy で有名な腓腹筋の肥大の原因には不明な点が多い。一般的には発症初期の筋力が保たれている腓腹筋では、筋変性や脂肪浸潤が軽度で肥大筋が混在することから(病理学的には偽性肥大)、運動負荷の増加などの複合的要因の関与が示唆される²¹⁾。Witting ら¹⁹⁾ はマウスモデルを用いた動物実験から、カルシニューリンやカルモデュリンの関与の可能性を挙げている。遺伝子変異について、本症例では二つの変異(Ex15 c.1795dupA, Ex20 c.2120A>G)の複合ヘテロ変異を有していた。我々の検索し得た範囲で双方の遺伝子変異を複合ヘテロで持つ症例の報告はなかった。それぞれ一つの遺伝子変異のみの症例における筋萎縮の分布は典型的な calpainopathy の報告例と類似していたが、上肢筋の筋肥大についての記載はなかった。

本症例は16歳時には高CK血症はあったが上腕二頭筋の筋生検では変性などの所見は明らかではなく、当該筋の筋力も保たれていた。また、CT 上も脂肪変性を認めなかった。これは、筋変性より再生速度が上回っている可能性を示唆している。一般的に、calpainopathy では下肢の症状発現2年以内に上肢の筋力低下が出現することが多く、上腕から前腕へ進行し、上腕では二頭筋が三頭筋より、前腕では伸筋が屈筋より先に障害されやすい⁵⁾。本症例では下肢の症状発現8年経過後も高CK血症が持続しているにもかかわらず、上腕・前腕ともに筋力は正常であり、上肢の筋変性が遅く、残存筋での代償期間が長いことが示唆される。上肢の筋変性が下肢に比し遅い理由として、Calpain3 の分布に上下肢で差がある可能性や Calpain3 が低下した場合の代償機構に上下肢で差がある可能性が考えられる。さらに、塗装業という両上肢で作業を行う職業が影響している可能性も推察される²²⁾。

以上、本症例は孤発性の下肢肢帯筋の筋力低下、筋萎縮より LGMD や BMD を臨床診断の鑑別診断として挙げたが、後方視的にみれば、詳細な神経学的所見や筋生検前の諸検査より上肢の筋肥大を除いては LGMD 2A (calpainopathy) を疑うことが可能であった。本例でみられた上肢の筋肥大は当該遺伝子異常に起因するのか、他の LGMD でも良くみられるのか、何故、高CK血症が持続しているのにも関わらず上腕・前腕の筋変性が遅いのかなど疑問点も多く、今後の症例の蓄積と解析が必要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
西野一三：講演料：日本血液製剤機構、サノフィ、研究費・助成金：第一三共

文 献

- 1) Khadilkar SV, Patel BA, Lalkaka JA. Making sense of the clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2018; 18:201-210.
- 2) Feng X, Luo S, Li J, et al. Fatty infiltration evaluation and selective pattern characterization of lower limbs in limb-girdle muscular dystrophy type 2A by muscle magnetic resonance imaging. *Muscle Nerve* 2018;58:536-541.
- 3) Chae J, Minami N, Jin Y, et al. Calpain 3 gene mutations: genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2001;11:547-555.
- 4) Wicklund MP, Kissel JT. The limb-girdle muscular dystrophies. *Neurol Clin* 2014;32:729-749, ix.
- 5) Gallardo E, Saenz A, Illa I. Limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Handb Clin Neurol* 2011;101:97-110.
- 6) Liewluck T, Milone M. Untangling the complexity of limb-girdle muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2018;58:167-177.
- 7) Groen EJ, Charlton R, Barresi R, et al. Analysis of the UK diagnostic strategy for limb girdle muscular dystrophy 2A. *Brain* 2007;130:3237-3249.
- 8) Kramerova I, Beckmann JS, Spencer MJ. Molecular and cellular basis of calpainopathy (limb girdle muscular dystrophy type 2A). *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:128-144.
- 9) Richard I, Hogrel JY, Stockholm D, et al. Natural history of LGMD2A for delineating outcome measures in clinical trials. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:248-265.
- 10) Senanayake HM, Dedigama AD, de Alwis RP, et al. Hoffmann syndrome: a case report. *Int Arch Med* 2014;7:2.
- 11) Varkey B, Varkey L. Muscle hypertrophy in myotonia congenita. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:338.
- 12) Chapin JE, Kornfeld M, Harris A. Amyloid myopathy: characteristic features of a still underdiagnosed disease. *Muscle Nerve* 2005; 31:266-272.
- 13) Bradley WG, Jones MZ, Mussini JM, et al. Becker-type muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1978;1:111-132.
- 14) Khadilkar SV, Singh RK, Kulkarni KS, et al. A study of clinical and laboratory features of 14 Indian patients with dysferlinopathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2004;6:1-8.
- 15) Gamez J, Armstrong J, Shatunov A, et al. Generalized muscle pseudo-hypertrophy and stiffness associated with the myotilin Ser55Phe mutation: a novel myotilinopathy phenotype? *J Neurol Sci* 2009;277:167-171.
- 16) Windpassinger C, Schoser B, Straub V, et al. An X-linked myopathy with postural muscle atrophy and generalized hypertrophy, termed XMPMA, is caused by mutations in FHL1. *Am J Hum Genet* 2008;82:88-99.
- 17) Nalini A, Govindaraju C, Kalra P, et al. Hoffmann's syndrome with unusually long duration: report on clinical, laboratory and muscle imaging findings in two cases. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17:217-221.
- 18) Walters J. Muscle hypertrophy and pseudohypertrophy. *Pract Neurol* 2017;17:369-379.
- 19) Witting N, Duno M, Vissing J. Becker muscular dystrophy with widespread muscle hypertrophy and a non-sense mutation of exon 2. *Neuromuscul Disord* 2013;23:25-28.

- 20) Paradas C, Llauger J, Diaz-Manera J, et al. Redefining dysferlinopathy phenotypes based on clinical findings and muscle imaging studies. *Neurology* 2010;75:316-323.
- 21) Cros D, Harnden P, Pellissier JF, et al. Muscle hypertrophy in Duchenne muscular dystrophy. A pathological and morphometric study. *J Neurol* 1989;236:43-47.
- 22) Fanin M, Angelini C. Protein and genetic diagnosis of limb girdle muscular dystrophy type 2A: the yield and the pitfalls. *Muscle Nerve* 2015;52:163-173.

Abstract

A male patient with adult-onset sporadic calpainopathy presenting with hypertrophy of the upper extremities

Mai Hamaguchi, M.D.¹⁾, Hiroaki Fujita, M.D., Ph.D.¹⁾, Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshiki Nakamura, M.D., Ph.D.²⁾, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.^{3,4)} and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Department of Neurology, Rehabilitation Amakusa Hospital

³⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry

⁴⁾Department of Clinical Genome Analysis, Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry

A 33-year-old man presented with slowly progressive weakness in the lower extremities over 8 years. At the age of 16 years, the elevation of serum creatine kinase level was detected. Physical examination revealed scapular winging, exaggerated lumbar lordosis and tendoachilles contracture. Gowers sign was positive and proximal dominant limb weakness was noted. Hypertrophy was observed in the upper limbs such as the biceps brachii and forearm flexor muscles. Muscle biopsy showed distinct differences in size of muscle fibers and regenerating and necrotic muscle fibers. A histological study revealed decreased calpain3 expression. Gene analysis of *CAPN3* revealed two known gene mutations, leading to a diagnosis of calpainopathy (limb girdle muscular dystrophy 2A; LGMD2A). We here report our patient to discuss findings of upper limb hypertrophy, which are frequently missed compared to the lower limb, but important clinical findings.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:740-745)

Key words: sporadic adult-onset, calpainopathy, hypertrophy of the upper limbs