

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

Wagner Cid Palmeira Cavalcante

Versão original

**Análise da musculatura esquelética de pacientes com
diagnóstico histológico de miopatia inflamatória com
alterações mitocondriais através da ressonância nuclear
magnética**



São Paulo
2023

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

Wagner Cid Palmeira Cavalcante

Análise da musculatura esquelética de pacientes com diagnóstico histológico de miopatia inflamatória com alterações mitocondriais através da ressonância nuclear magnética

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do Título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Edmar Zanoteli

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cavalcante, Wagner Cid Palmeira

Análise da musculatura esquelética de pacientes com diagnóstico histológico de miopatia inflamatória com alterações mitocondriais através da ressonância nuclear magnética / Wagner Cid Palmeira Cavalcante. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Edmar Zanoteli.

Descritores: 1.Miosite 2.Miosite de corpos de inclusão 3.Imageamento por ressonância magnética 4.Doenças musculares 5.Atrofia muscular 6.Mialgia

USP/FM/DBD-247/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A **Deus**, por me dar o privilégio da vida.

A meus pais **Cid** e **Cida**, por toda dedicação, carinho, amor e empenho na nossa criação e formação. Cheguei aqui pelas suas mãos. Vivo para honrá-los.

A minha esposa **Marília**, companheira inseparável nos bons e maus momentos. Você mudou a minha vida. Sou grato por você ter me escolhido.

A meus filhos **Miguel** e **Gabriel**, por dar sentido a tudo.

Aos meus irmãos **Thiago** e **Carol**, pelas memórias da infância e amizade eterna.

Aos meus avós **Benedito/Coraci** e avôs **Dulce/Bernadete**, pelas lembranças dos princípios ensinados e que jamais serão esquecidas.

A toda minha **família, tios, primos e amigos**, por fazer parte da jornada.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, **Prof. Dr. Edmar Zanoteli**, Professor da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que me ofereceu a oportunidade de seguir carreira acadêmica. Quando finalizei a minha residência, Dr. **Edmar** gentilmente abriu as portas do grupo de doenças neuromusculares para eu participar como aprendiz sem solicitar nenhum tipo de contrapartida. Ativamente me incentivou e motivou para que iniciasse um projeto de pesquisa, proporcionando e viabilizando diretamente a minha participação na pós-graduação. Para além da grande capacidade técnica, Dr. **Edmar** exerce uma liderança positiva que inspira e motiva todos ao seu redor, fazendo sempre questão de distribuir oportunidades aos colegas mais jovens. Foi, acima de tudo, uma honra ser seu aluno. Levarei os ensinamentos para a vida.

Aos colegas do Grupo de Doenças Neuromusculares do HCFMUSP que me acolheram nos últimos anos e muito me auxiliaram no desenvolvimento dessa tese. A **Dra. Mary Souza de Carvalho** que foi minha companheira no atendimento dos pacientes. Aos colegas **Dr. André Macedo Serafim da Silva**, **Dr. Rodrigo de Holanda Mendonça**, **Dra. Cristiane de Araújo Martins Moreno**, **Dr. Ciro Matsui Júnior**, **Dr. Vitor Marques Caldas**, **Dra. Clara Gontijo Camelo**, **Dr. Eduardo Stephan**, **Dr. Lucas Michelin** e **Rubéns de Larina Neto** pelos momentos de trabalho e aprendizado no ambulatório. A amiga **Eliene Dutra Campos** pelo auxílio com as biópsias musculares. Ao **Dr. Júlio Brandão Guimarães** e toda a **equipe do Laboratório Fleury** pela realização, análise e interpretação dos exames de Ressonância Nuclear Magnética realizados.

Aos **colegas do Setor de Eletro-neuromiografia do HCFMUSP**. Ao **Dr. Carlos Otto Heise** que me ensinou Neurofisiologia e ao **Dr. Alberto Andrade de Mello** por ter contribuído para minha formação em eletro-neuromiografia.

Ao meu colega da preceptorial dos residentes de neurologia **Dr. Ronnyson Suzano Grativvol** que me ensinou a ser obstinado na arte do ensino.

Aos meus preceptores **Dr. Adalberto Studart Neto** e **Dr. Herval Ribeiro Soares Neto** que me ensinaram Neurologia na beira do leito, me inspiraram e se tornaram amigos.

Na figura do **Prof. Dr. Ricardo Nitrini**, gostaria de agradecer a todos os **professores** e **médicos assistentes** da **disciplina de Neurologia** do **HCFMUSP** por terem sido fundamentais na minha formação.

A todos os meus **colegas** durante o período de **Residência Médica de Neurologia no HCFMUSP**. Foi um prazer e privilégio compartilhar a vida com vocês durante esses anos de muito aprendizado.

Desejo agradecer também aos **professores** e **colegas** da **Universidade de Pernambuco** que me formaram como médico, em especial aos amigos(a) da turma 88.

Também gostaria de demonstrar a minha gratidão a todos os meus **professores** e **colegas** do **ensino médio, fundamental** e **básico** pelos ensinamentos que levo para a vida.

A **Deus**, aos meus **pais**, a minha **esposa**, aos meus **filhos**, aos meus **irmãos**, aos meus **avós**, aos meus **tios**, aos meus **primos** e a meus **amigos**, a quem dediquei essa tese.

Por fim, agradeço a todos os **24 voluntários** que gentilmente aceitaram participar dessa pesquisa e tornar esse trabalho possível.

“Ao examinar uma doença, ganhamos sabedoria sobre anatomia, fisiologia e biologia. Quando examinamos a pessoa com a doença, ganhamos sabedoria sobre a vida.”

Oliver Sacks

Sumário

Lista de Siglas

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1 Introdução

1.1 Miopatias inflamatórias (MI).....	1
1.2 Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)	4
1.3 Miopatia Inflamatória com Alterações Mitocondriais (MI-Mito).....	10
1.4 Ressonância nuclear magnética em miopatias inflamatórias.....	13
1.5 Justificativa do estudo.....	18

2 Objetivos

2.1 Objetivo primário.....	19
2.2 Objetivos secundários.....	19

3 Métodos

3.1 Sujeitos e desenho do estudo.....	20
3.2 Biópsia muscular.....	20
3.3 Diagnóstico histológico de MI-Mito e MCI.....	22
3.4 Critérios de inclusão.....	25
3.5 Critérios de exclusão.....	25
3.6 Protocolo de avaliação clínica.....	25
3.7 Ressonância Nuclear Magnética de Corpo Inteiro.....	28
3.8 Análise estatística.....	31

4 Resultados

4.1 Aspectos clínicos dos pacientes.....	32
4.2 Achados histológicos musculares.....	37
4.3 Critérios diagnósticos.....	39
4.4 Avaliação de Ressonância Magnética de Corpo Inteiro.....	40

5	Discussão.....	52
6	Conclusões.....	59
7	Anexos.....	61
8	Referências.....	67

Lista de Siglas

ATP	Do inglês, Adenosine triphosphate
CK	Creatinoquinase
cN1A	5'-nucleotidase citosólica 1A
COX	Citocromo C Oxidase
DM	Dermatomiosite
ENMC	Do inglês, European Neuromuscular Center
FOV	Do inglês, Field-Of-View
FSE	Do inglês, Fast Spin Echo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Do inglês, Human Immunodeficiency Virus
MCI	Miosite por Corpos de Inclusão
MI	Miopatias Inflamatórias
MMT	Do inglês, Manual Muscle Test
MI-Mito	Miopatia Inflamatória com Alterações Mitocondriais
MRC	Medical Research Council
NADH	Do inglês, Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
PAS	Do inglês, Periodic Acid Schiff
PM	Polimiosite
STIR	Do inglês, Short Tau Inversion Recovery
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Do inglês, The Echo time
TR	Do inglês, The Repetition time

Lista de Abreviaturas

cm	Centimetro
kg	Kilograma
mg	Miligrama
mm	Milimetro
ms	Milisegundo
nm	Nanometros

Lista de Tabelas

Tabela 1	Critério diagnóstico <i>European Neuromuscular Center</i> (ENMC) para Miosite por Corpos de Inclusão.....	8
Tabela 2	Critério diagnóstico de Griggs para Miosite por Corpos de Inclusão.....	9
Tabela 3	Escala de avaliação de força muscular no exame neurológico do <i>Medical Research Council</i> (MRC).....	27
Tabela 4	Dados epidemiológicos e clínicos em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	33
Tabela 5	Achados selecionados do exame físico neurológico em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	34
Tabela 6	Fenótipos clínicos de distribuição da fraqueza muscular baseados em dados do exame físico neurológico em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	36
Tabela 7	Relato de utilização previa de imunossupressores e melhora subjetiva com terapia em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	37
Tabela 8	Resultado dos níveis séricos médios de creatinofosfoquinase (CK) em U/L em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	37
Tabela 9	Achados histológicos em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	38
Tabela 10	Achados imunohistoquímicos na histologia muscular de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	39

Tabela 11	Critérios diagnósticos para Miosite por Corpos de Inclusão aplicados aos pacientes do estudo classificados como Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	40
Tabela 12	Presença de atrofia ou lipossustituição avaliada por RNM de corpo inteiro em músculos dos membros inferiores de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	42
Tabela 13	Presença de atrofia ou lipossustituição avaliada por RNM de corpo inteiro em músculos dos membros superiores de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	43
Tabela 14	Presença de edema em músculos dos membros inferiores avaliada por RNM de corpo inteiro em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	44
Tabela 15	Presença de edema muscular avaliada por RNM de corpo inteiro em músculos dos membros superiores de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	45
Tabela 16	Resultado de alguns parâmetros da avaliação de imagem muscular através de RNM de corpo inteiro em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI).....	46
Tabela 17	Grau médio de lipossustituição em músculos de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI) avaliados por RNM de corpo inteiro.....	50

Lista de Figuras

Figura 1	Análise de histologia muscular com reação dupla para COX e SDH revelando presença de fibras com atividade COX- e SDH+ (coloração de aspecto azulado) (20X).....	22
Figura 2	Análise de histologia muscular com coloração de tricrômio de gomori demonstrando presença de infiltrado inflamatório endomisial (aspecto avermelhado entre as fibras musculares) (20X).....	23
Figura 3	Análise de histologia muscular com coloração imunohistoquímica evidenciando presença de marcação aumentada para linfócitos T CD8+ na região endomisial (aspecto marrom escuro) (20X).....	24
Figura 4	Análise de histologia muscular com coloração de tricrômio de Gomori demonstrando presença de vacúolos marginados (seta amarela) (X60).....	25
Figura 5	Aspecto geral em corte coronal do resultado do protocolo de RNM de corpo inteiro (whole-body).....	29
Figura 6	Fraqueza dos músculos flexores dos dedos evidenciada pela dificuldade de fechar completamente as mãos (<i>fist sign</i>) em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão.....	35
Figura 7	Atrofia do músculo quadríceps em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão.....	35
Figura 8	<i>Heatmap</i> avaliando o grau radiológico de lipossustituição em diversos músculos de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) na RNM de corpo inteiro.....	47
Figura 9	<i>Heatmap</i> avaliando o grau radiológico de lipossustituição em diversos músculos de pacientes com Miosite por Corpos de Inclusão (MCI) na RNM de corpo inteiro	47
Figura 10	Secção transversal de RNM muscular na sequência STIR da região inferior da coxa demonstrando hipersinal da musculatura do quadríceps (edema) em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão (seta amarela).....	48
Figura 11	Corte transversal de RNM muscular na sequência T1 da região inferior da coxa demonstrando hipossinal da	

	musculatura do quadríceps (atrofia e lipossustituição) com relativa preservação do músculo reto femoral em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão (seta verde).....	48
Figura 12	Secção transversal de RNM de corpo inteiro na sequência T1 demonstrando hipossinal (atrofia e lipossustituição) da musculatura do flexores profundos dos dedos (seta branca) e musculatura paravertebral (seta amarela) em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão.....	49
Figura 13	Corte transversal de RNM muscular na sequência T1 da região da perna demonstrando hipossinal da musculatura do gastrocnêmio medial (atrofia e lipossustituição) em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão (seta amarela).	49

Resumo

Cavalcante WCP. Análise da musculatura esquelética de pacientes com diagnóstico histológico de miopatia inflamatória com alterações mitocondriais através da ressonância nuclear magnética. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: As miopatias inflamatórias (MI) são um grupo heterogêneo de condições caracterizadas principalmente por fraqueza muscular e infiltrado inflamatório na histologia muscular. A classificação das MI tem evoluído ao longo dos anos e recentemente uma condição denominada Miopatia Inflamatória com Alterações Mitocondriais (MI-Mito) foi descrita em poucas séries de casos, permanecendo incerto se é uma variante da Miosite por Corpos de Inclusão (MCI) ou uma forma isolada de MI. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) muscular tem adquirido crescente importância na avaliação de pacientes com MI, porém ainda não foi descrita sua realização em pacientes com MI-Mito.

Objetivos: Analisar as características clínicas e da RNM de corpo inteiro em pacientes com MI-Mito, comparando com indivíduos portadores de MCI.

Métodos: De forma retrospectiva, foram incluídos 14 pacientes com MI-Mito e 10 pacientes com MCI diagnosticados em dois centros de patologia muscular, sendo os casos definidos de acordo com a histologia muscular. MI-Mito foi determinada por infiltrado inflamatório endomisial, presença de pelo menos 1% de fibras com deficiência de Citocromo C Oxidase e ausência de vacúolos marginados. Por outro lado, MCI foi definida em pacientes com alterações musculares distróficas, infiltrado inflamatório endomisial e vacúolos marginados. Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e RNM de corpo inteiro para determinar presença de edema, liposs substituição e atrofia em vários músculos.

Resultados: A idade média dos pacientes com MI-Mito foi significativamente menor que participantes com MCI (56,9 anos x 69,1 anos, respectivamente, $p=0,01$). Foram encontrados mais pacientes do sexo feminino no grupo MI-Mito quando comparado ao grupo com MCI (71,5% e 20%, respectivamente, $p=0,01$). Clinicamente, pacientes com MI-Mito se apresentaram de forma mais heterogênea, com fenótipo oligossintomático (28,6%), fenótipo de fraqueza muscular proximal (35,7%), fenótipo de fraqueza muscular proeminente em quadríceps ou flexores dos dedos (28,6%) e fenótipo de fraqueza muscular difusa (7,1%). Por outro lado, indivíduos com MCI demonstraram presença significativamente maior do fenótipo de fraqueza muscular proeminente em quadríceps ou flexores dos dedos quando comparados àqueles com MI-Mito (90% e 28,6%, respectivamente, $p<0,01$). Com relação aos achados da RNM de corpo inteiro, foram encontradas diversas semelhanças nos vários parâmetros radiológicos avaliados em pacientes com MI-Mito e MCI. Os músculos com maior

grau médio de lipossustituição nos dois grupos foram o quadríceps e gastrocnêmio medial. As alterações radiológicas foram assimétricas na maior parte dos pacientes com MI-Mito e MCI (71,4% e 80%, respectivamente, $p=0,63$). Não houve diferença estatisticamente significativa na presença de edema, atrofia ou lipossustituição na ampla maioria dos músculos avaliados em pacientes com MI-Mito e MCI. A maior parte dos pacientes com MI-Mito e MCI apresentaram o padrão radiológico do músculo reto femoral relativamente poupado quando comparado aos outros músculos do quadríceps (92,9% e 80% respectivamente, $p=0,55$). Os participantes também demonstraram em sua maioria comprometimento radiológico dos músculos flexores profundos dos dedos, havendo uma tendência de maior acometimento em paciente com MCI em comparação àqueles com MI-Mito (100% e 64,3% respectivamente, $p=0,05$).

Conclusão: O nosso estudo sugere que as características radiológicas na RNM muscular de corpo inteiro são semelhantes entre a MI-Mito e MCI. Esses dados reforçam a hipótese que a MI-Mito pode fazer parte do espectro de apresentação da MCI. Comparativamente, a MI-Mito se apresenta mais frequentemente no sexo feminino, em pacientes relativamente mais jovens e com um fenótipo clínico mais heterogêneo que a MCI.

Descritores: 1. Miosite 2. Miosite de corpos de Inclusão 3. Imageamento por ressonância magnética 4. Doenças musculares 5. Atrofia muscular 6. Mialgia

Abstract

Cavalcante WCP. Analysis of skeletal muscles in patients with histological diagnosis of inflammatory myopathy with mitochondrial pathology by nuclear magnetic resonance imaging. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Introduction: Inflammatory myopathies (IM) are a heterogeneous group of conditions characterized mainly by muscle weakness and inflammatory infiltrates in muscle histology. The classification of IM has evolved over the years and recently a condition called Inflammatory Myopathy with Mitochondrial Pathology (IM-Mito) has been described in a few case series. It remains uncertain whether IM-Mito is a variant of Inclusion Body Myositis (IBM) or an isolated form of IM. Muscle Magnetic Resonance Imaging (MRI) has gained increasing importance in the evaluation of patients with IM, but its application in patients with IM-Mito has not yet been described. **Objectives:** To analyze clinical and whole-body MRI features in patients with IM-Mito compared to individuals with IBM. **Methods:** Retrospectively, 14 patients with IM-Mito and 10 patients with IBM diagnosed at two muscle pathology centers were included. Cases were defined according to muscle histology. IM-Mito was determined by endomysial inflammatory infiltrate, presence of at least 1% of Cytochrome C Oxidase negative fibers, and absence of rimmed vacuoles. On the other hand, IBM was defined in patients with dystrophic muscular abnormalities, endomysial inflammatory infiltrate, and rimmed vacuoles. Patients underwent clinical evaluation and whole-body MRI to determine the presence of edema, fatty replacement and atrophy in various muscles. **Results:** Mean age of patients with IM-Mito was significantly lower than participants with MCI (56.9 years vs 69.1 years, respectively, $p=0.01$). A higher presence of female patients was found in participants with IM-Mito when compared to the group with IBM (71.5% and 20%, respectively, $p=0.01$). Clinically, patients with IM-Mito presented more heterogeneously with oligosymptomatic phenotype (28.6%), proximal muscle weakness phenotype (35.7%), prominent quadriceps or finger flexors muscle weakness phenotype (28.6%) and diffuse muscle weakness phenotype (7.1%). On the other hand, individuals with IBM demonstrated significantly greater presence of prominent muscle weakness in quadriceps or finger flexors when compared to those with IM-Mito (90% and 28.6%, respectively, $p<0.01$). Regarding whole-body MRI findings, several similarities were found in radiological parameters evaluated in patients with IM-Mito and IBM. Muscles with highest average degree of fatty replacement in both groups were quadriceps and medial gastrocnemius. Radiological abnormalities were asymmetric in most patients with IM-Mito and IBM (71.4% and 80%, respectively, $p=0.63$). There was no statistically significant

difference in edema, muscle atrophy or fatty replacement in the majority of muscles evaluated in patients with IM-Mito and IBM. Most patients with IM-Mito and IBM showed radiological pattern of rectus femoris muscle relatively spared when compared to other quadriceps muscles (92.9% and 80%, respectively, $p=0.55$). Most participants also demonstrated radiological involvement of flexor digitorum profundus muscles, with a trend towards greater involvement in patients with IBM compared to those with IM-Mito (100% and 64.3%, respectively, $p=0.05$). **Conclusion:** Our study showed that radiological features in whole-body MRI are similar between IM-Mito and IBM. These data support the hypothesis that IM-Mito may be part of the presentation spectrum of IBM. Comparatively, IM-Mito presents more often in females, in relatively younger patients and with a more heterogeneous clinical phenotype than IBM.

Descriptors: 1. Myositis 2. Myositis inclusion body 3. Magnetic resonance imaging 4. Muscular diseases 5. Muscular atrophy 6. Myalgia

1. Introdução

1.1 Miopatias inflamatórias

As Miopatias Inflamatórias (MI) ou miosites são um grupo heterogêneo de doenças que acometem o tecido muscular, afetam na sua maioria indivíduos em faixa etária economicamente ativa, apresentam potencial de produzir incapacidade física e podem ser passíveis de tratamento eficaz (Selva-O'Callaghan et al., 2018 (a); Dimachkie et al., 2014). Diversos estudos publicados nos últimos anos têm contribuído para a melhor caracterização fenotípica das MI, conferindo um caráter extremamente dinâmico e ainda não completamente definido para a classificação dessas entidades. Essas condições possuem um espectro clínico muito amplo, porém se apresentam com uma combinação variável de fraqueza muscular, elevação de níveis séricos de creatinofosfoquinase (CK) e infiltrado inflamatório na histologia muscular (Lundberg et al., 2017). Portanto, a definição das MI conforme critérios diagnósticos recentemente publicados é baseada em dados clínicos com suporte de exames complementares, sendo a histologia muscular o principal método auxiliar utilizado para caracterização desse grupo de doenças (Lundberg et al., 2017).

As MI são entidades consideradas raras com incidência anual estimada em 1 para 100.000 habitantes, de origem esporádica e que acometem principalmente indivíduos adultos (Dimachkie et al., 2014).

Os mecanismos etiológicos e fisiopatológicos subjacentes às MI ainda permanecem incompletamente elucidados, sendo a origem imunomediada tradicionalmente relacionada a essas condições. O frequente achado de infiltrado inflamatório com linfócitos T no tecido muscular associado a descrição de diversos autoanticorpos relacionados as essas entidades reforçam a possibilidade de uma doença autoimune (Lundberg et al., 2016). Entretanto, existem também descritos gatilhos ambientais, fatores genéticos e até mesmo componente neurodegenerativo (Tansley e Gunawardena, 2014; Nagaraju e Lundberg 2011; Lundberg et al., 2016). Em suma, a patogênese das MI é

extremamente complexa, envolvendo diferentes mecanismos agindo em conjunto através de mediação imune (anticorpos e células T) e não-imune (hipóxia e autofagia) (Nagaraju e Lundberg 2011).

Em função de sua heterogeneidade clínica, epidemiológica, laboratorial e patológica, as MI são classificadas em subtipos de acordo com essas variáveis. Inicialmente, os critérios diagnósticos pioneiros consideravam principalmente a polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM) como tipos de MI (Bohan e Peter, 1975; Lundberg et al., 2017). Ao longo das últimas décadas, a classificação das MI tem evoluído progressivamente para a caracterização de novos subgrupos em função da melhor definição de fenótipos clínicos distintos, descoberta de novos anticorpos e modernas técnicas histológicas (Lundberg et al., 2017). Com esse progresso marcante, a PM foi perdendo espaço ao longo do tempo com a caracterização de novos tipos de MI (Mandel et al., 2017; Findlay et al., 2015, Lazarou e Guerne, 2013). Muitos dos casos que seriam previamente definidos como PM atualmente recebem o diagnóstico de outros tipos de MI, sendo inclusive questionado na literatura médica a existência da PM como categoria relevante no contexto das miosites (Mammen 2016). Apesar de não haver consenso definitivo, artigos de revisão recentes podem classificar as MI como PM, DM, miopatia necrotizante imunomediada, miosite por corpúsculos de inclusão (MCI), síndrome antisintetase e miosite “overlap” (Selva-O'Callaghan et al., 2018 (b)). Essas subdivisões podem sofrer novas alterações a medida que crescem as publicações com novas informações acerca do tema.

O quadro clínico das MI é variável, porém habitualmente envolve principalmente a instalação subaguda de fraqueza muscular simétrica de predomínio proximal (distribuição em padrão de cinturas). Sintomas dinâmicos como mialgia, câimbras e fadiga muscular também podem estar presentes (Marasco et al., 2018). Existem marcadas exceções a essa descrição clínica genérica. A MCI, por exemplo, é notadamente caracterizada por um fenótipo clínico distinto que pode apresentar fraqueza distal nos membros superiores. As MI não são doenças que se restringem exclusivamente ao tecido muscular, podendo estar associadas a manifestações sistêmicas como lesões dermatológicas, doenças intersticiais pulmonares, artrite, e até mesmo alguns

tipos de câncer (Meyer et al., 2019). Alterações cardiovasculares como insuficiência cardíaca são descritas em pacientes com polimiosite e dermatomiosite, constituindo inclusive potencial causa de mortalidade nesses indivíduos (Zhang et al., 2012).

As enzimas musculares como a CK podem ser consideradas biomarcadores associados ao tecido muscular. A CK pode ter seus níveis séricos elevados após ser liberada na corrente sanguínea por lesão em miócitos. Valores muito elevados de CK podem ser encontrados em inúmeros tipos de miopatias, não sendo específicos das MI. Vale salientar que níveis aumentados de CK podem ser considerados marcadores de atividade nas miosites. Por outro lado, é possível encontrar apenas discreta elevação na CK em pacientes com alguns subtipos de MI como a MCI ou DM (Benveniste et al., 2019).

A avaliação de espécime histológico de músculo obtido através de biópsia muscular é indispensável para o diagnóstico das MI na maioria das situações, sendo ainda considerada um padrão-ouro para essas condições (Vattemi et al., 2014). A depender do subtipo de MI envolvida, o seu diagnóstico histológico envolve uma associação de distintas anormalidades como alteração na estrutura muscular (citoarquitetura, tamanho das fibras, detecção de formações vacuolares, alteração no tecido conjuntivo e na parede dos vasos), presença de infiltrado inflamatório (em localizações variáveis, eventualmente com necrose associada), assim como anormalidades em marcadores imunohistoquímicos (Dalakas, 2002).

Em função do caráter imunomediado da maioria das MI, drogas imunossupressoras são tradicionalmente utilizadas no tratamento dessas condições, sendo os corticoesteróides considerados como pedra angular e agentes de primeira-linha a despeito da ausência de ensaios clínicos randomizados (Dalakas, 2011). Outras drogas imunossupressoras como azatioprina, metotrexato e micofenolato de mofetila podem ser utilizadas em casos refratários de MI ou em conjunto com as medicações de primeira-linha com intenção de poupar o paciente dos efeitos colaterais indesejados após uso por tempo prolongado de corticoesteróides (Goyal e Mozaffar, 2018). Para pacientes com MI que não obtêm eficácia ou apresentam dificuldade de tolerar

corticoesteróides ou outros imunossupressores, a terapia com imunoglobulina endovenosa pode ser uma alternativa para MI (Schmidt, 2018). Outras alternativas para pacientes refratários descritas na literatura são Rituximab, Tacrolimus, Ciclosporina e Ciclofosfamida (Manousakis, 2022). Entretanto, nem todos os subtipos de MI apresentam resposta clínica favorável à imunossupressão, sendo a MCI classicamente não responsiva a esses tratamentos (Goyal, 2022). Resumidamente, o tratamento das MI envolve grande desafio em função da heterogeneidade dessas condições, carência de ensaios clínicos robustos, ausência de diretrizes baseadas em alto nível de evidência e resposta clínica variável a imunossupressores (Lundberg et al., 2021).

1.2 Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

A MCI esporádica é um subtipo de MI lentamente progressiva de início tardio, a qual habitualmente se inicia após os 50 anos de idade, permanecendo ainda uma condição desafiadora para o diagnóstico e tratamento (Greenberg, 2016). Ao contrário da maioria das outras MI, a MCI é uma doença que predomina em indivíduos do sexo masculino, com estudos populacionais estimando prevalência de 3,3/100.000 na região do norte da Europa (Molberg e Dobloug, 2016). De uma perspectiva histórica, inicialmente a MCI era considerada uma forma de PM resultante de infecção viral muscular. A MCI foi melhor caracterizada e ganhou nomenclatura própria na década de 1970 após séries de casos demonstrarem o fenótipo clínico de distribuição peculiar da fraqueza muscular e a presença de vacúolos marginados na histologia muscular (Chou, 1967; Yunis e Samaha, 1971; Carpenter et al., 1978). Mesmo atualmente, alguns autores ressaltam que a frequência da MCI pode ser subestimada em função de haver diagnóstico equívoco de PM em diversos desses pacientes (Schmidt e Schmidt, 2017).

A fisiopatologia da MCI continua sem completa elucidação, porém mais provavelmente resulta de uma combinação multifatorial de alterações ambientais (infecções virais), inflamatórias (autoimunidade) e degenerativas (processo de envelhecimento, acúmulo de proteínas tóxicas, disfunção na autofagia,

alterações mitocondriais, estresse no retículo endoplasmático, alteração na via da miostatina, e anormalidades no sistema ubiquitina-proteasoma) (Rothwell e Lileker, 2017; Machado et al., 2014a, Machado et al., 2014b). A contribuição imunomediada para a gênese da MCI é suportada por uma quantidade robusta de evidências como a presença de infiltrado de células T CD8+ no tecido muscular e a positividade do autoanticorpo anti-cN1a em boa parte desses pacientes (Weihl e Mammen 2017). A teoria de um componente degenerativo associado a MCI é reforçada pela demonstração de agregados proteicos miotóxicos como depósito de beta-amilóide, ubiquitina, tau, SMI-31 TDP-43, p62 e LC3 nesses pacientes. O encontro de alterações mitocondriais secundárias também reforça a possibilidade de um mecanismo degenerativo na MCI. Tem sido descrita disfunção tanto na dinâmica mitocondrial como na fusão desregulada da organela, o que leva a alterações morfológicas com mitofagia anormal no tecido muscular (Greenberg 2019; De Paepe 2019). Por outro lado, também foram identificados fatores de risco genéticos dentro da região do complexo principal de histocompatibilidade, assim como são descritas algumas raras variantes de pacientes com MCI associadas a mutação nos genes VCP, SQSTM1 e FYCO1 (Rothwell e Lileker, 2017; Britson et al., 2018). Estudos adicionais em maiores populações são necessários para compreender melhor o real efeito desses fatores de risco genéticos na MCI (Britson et al., 2018).

Do ponto de vista clínico, indivíduos com MCI habitualmente se apresentam com fraqueza muscular insidiosa e progressiva, a qual pode ser assimétrica, assim como um padrão fenotípico caracterizado por acometimento seletivo dos músculos quadríceps nos membros inferiores e flexor profundos dos dedos nos membros superiores (Naddaf et al., 2018). É comum o relato de quedas precocemente no quadro, estando relacionadas à fraqueza seletiva da musculatura do quadríceps (Jabari et al., 2018). Em função da fraqueza proeminente dos flexores profundos dos dedos, esses pacientes podem apresentar um achado conhecido como *fist sign*, o qual consiste na dificuldade de ocultar as unhas durante fechamento do punho (Kobayashi et al., 2017). Disfagia também pode ser um sintoma proeminente e limitante em pacientes com MCI, sendo relatada em até 65% dos casos (Needham e Mastaglia, 2016). Comprometimento do músculo tibial anterior pode ocorrer em aproximadamente

10% dos casos com fraqueza da dorsiflexão do tornozelo, ao passo que fraqueza da musculatura facial também é relatada (Dimackie e Barohn, 2012). A fraqueza muscular é habitualmente progressiva nesses pacientes, sendo relativamente frequente a necessidade de apoio para deambular após 5 a 10 anos do início dos sintomas (Mastaglia e Needham, 2015). Por outro lado, os pacientes com MCI raramente podem se apresentar oligossintomáticos do ponto de vista clínico. Existem poucos relatos na literatura médica de pacientes assintomáticos e com elevação CK que foram diagnosticados com MCI após realização de biópsia muscular (Bello et al., 2017). As repercussões das manifestações clínicas da MCI podem ser diversas nas rotinas de seus portadores, incluindo disfunção na mobilidade e marcha, estresse emocional, assim como limitação para realização de atividades de vida diária (Gibson et al., 2016). Até o presente momento, não há evidência definitiva que a MCI esteja relacionada a aumento do risco de câncer (Sebastian et al., 2018).

De forma distinta das outras miopatias inflamatórias, os níveis de CK podem estar normais ou levemente aumentados em pacientes com MCI (menos que dez vezes o limite superior da normalidade) (Dimackie e Barohn, 2012).

Autoanticorpos contra a 5'-nucleotidase citosólica 1A (cN1A) têm sido identificados de forma variável em pacientes com MCI, permanecendo ainda incerto se possuem papel patogênico na doença. A sensibilidade desses anticorpos para o diagnóstico de MCI varia de 34 a 70%, assim como eles não são completamente específicos para essa condição, tendo sido relatada positividade dos mesmos em pacientes com diversas outras doenças autoimunes (Tawara et al., 2017).

Os achados na histopatologia muscular de pacientes com MCI caracteristicamente consistem em uma combinação variável de alterações inflamatórias e degenerativas. A biópsia muscular desses pacientes pode evidenciar variação no tamanho das fibras musculares, infiltrado inflamatório endomisial com predomínio de linfócitos T CD8+ que invadem fibras musculares não-necróticas, aumento na expressão de MHC-I, vacúolos marginados com material congofílico em seu interior, disfunção mitocondrial, presença de

tubulofilamentos na microscopia eletrônica e positividade para biomarcadores de acúmulos proteicos (p62, SMI-31 e TDP-43) (Lahouti et al., 2014).

Critérios diagnósticos para MCI têm sido definidos a partir de uma combinação de achados epidemiológicos (idade), clínicos (músculos preferencialmente acometidos, duração da doença), laboratoriais (elevação de CK) e avaliação da patologia muscular (infiltrado inflamatório endomisial, vacúolos marginados e demonstração de agregados proteicos com vermelho do congo, TDP43, p62, SMI-31 ou filamentos de 15 a 18mm) (Lloyd et al., 2014). Os critérios mais utilizados em pesquisa clínica são os de *Griggs* e do *European Neuromuscular Center* (ENMC) conforme detalhado nas Tabelas 1 e 2 (Griggs et al., 1995; Rose, 2013). Esses critérios mais tradicionais apresentam especificidade muito elevada, porém a reduzida sensibilidade limita sua utilização na prática clínica. Mais recentemente, Lloyd et al. publicaram uma proposta de novo critério diagnóstico simplificado com sensibilidade de 90% e especificidade de 96%. Esse critério define MCI na presença de fraqueza do quadríceps ou flexores dos dedos, infiltrado inflamatório endomisial e vacúolos marginados ou invasão de fibras não-necróticas (Lloyd et al., 2014). Como perspectiva futura, é esperado que novos critérios enfatizem características clínicas em detrimento dos achados patológicos, assim como há potencial para acrescentar o anticorpo anti-cN1A e achados de exames de imagem como ressonância magnética (Hilton-Jones e Brady, 2016).

Tabela 1 - Critério diagnóstico *European Neuromuscular Center* (ENMC) para Miosite por Corpos de Inclusão

A. Critérios Mandatórios	<ol style="list-style-type: none"> 1. Idade > 45 anos 2. Sintomas por mais de 12 meses 3. Creatinoquinase < 15 vezes a normalidade
B. Critérios clínicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Músculo quadríceps com fraqueza maior que os músculos flexores do quadril 2. Músculos flexores dos dedos mais fracos que os músculos abdutores do ombro
C. Critérios patológicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infiltrado inflamatório endomisial 2. Vacúolos Marginados 3. Acúmulos proteicos (depósito amiloide no vermelho congo, p62, tDP-43 ou SMI-31) ou filamentos 15-18nm na microscopia eletrônica
Categorias de classificação do diagnóstico de MCI	<ul style="list-style-type: none"> • <u>MCI clínica e patologicamente definida:</u> Critérios mandatórios: todos os três Critérios clínicos: pelo menos um Critérios patológicos: todos os três • <u>MCI clinicamente definida:</u> Critérios mandatórios: todos os três Critérios clínicos: todos os dois Critérios patológicos: pelo menos um • <u>MCI provável:</u> Critérios mandatórios: todos os três Critérios clínicos: pelo menos um Critérios patológicos: pelo menos um

Modificado de Rose et al., 2013

Tabela 2 - Critério diagnóstico de Griggs para Miosite por Corpos de Inclusão

A. Critérios Clínicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Duração > 6 meses 2. Idade > 30 anos 3. Pelo menos um: <ol style="list-style-type: none"> a. Fraqueza dos músculos flexores dos dedos b. Fraqueza do músculo quadríceps c. Músculos flexores dos dedos mais fracos que os extensores
B. Critérios laboratoriais	<ol style="list-style-type: none"> 1. Creatinoquinase < 12 vezes o valor normal 2. Eletromiografia compatível com miopatia inflamatória 3. Biópsia muscular: <ol style="list-style-type: none"> a. Invasão de fibras musculares não necróticas por células mononucleares b. Vacúolos marginados c. Depósito amiloide ou tubofilamento 15-18nm
Categorias de classificação do diagnóstico de MCI	<ul style="list-style-type: none"> • <u>MCI definida:</u> Todos os achados da biópsia muscular • <u>MCI possível:</u> Critérios clínicos: todos os três Critérios laboratoriais: creatino quinase e eletromiografia compatíveis Biópsia muscular: inflamação

Modificado de Griggs et al., 1995

Ao contrário das outras formas de MI, a MCI permanece sem tratamento com eficácia clínica comprovada, sendo considerada inclusive uma doença corticorresistente (Gallay e Petiot, 2016). Até o presente momento, os ensaios clínicos de intervenções farmacológicas em MCI falharam em demonstrar benefício clínico robusto baseado em evidências (Perez-Rosendahl e Mozaffar, 2022). Esses estudos, com resultados frustrados, têm avaliado medicações direcionadas às vias imune e degenerativa (Mastaglia e Needham, 2014). Algumas publicações demonstram redução dos níveis de CK com corticoides,

porém sem melhora clínica significativa da fraqueza muscular (Jabari et al., 2018; Barohn et al., 1995). Existem dados controversos que a utilização de imunoglobulina poderia resultar em melhora clínica temporária em casos selecionados de MCI particularmente com disfagia, porém não há evidência definitiva que esse fármaco melhore o curso da doença (Dalakas et al., 1997; Walter et al., 2000; Dobloug et al., 2012). Imunossuppressores como azatioprina, micofenolato de mofetila, ciclosporina e metotrexato apresentam estudos menores sugerindo certa melhora clínica, porém não há evidência robusta baseada em ensaios clínicos que essas medicações sejam eficazes para MCI (Breithaupt e Schmidt, 2013). Apesar de ainda em estágios preliminares, alguns novos agentes terapêuticos vêm sendo investigados em ensaios clínicos como o Bimagrumb, Arimoclomol, Sirolimus e ABC008 (Goyal, 2022). Os cuidados multidisciplinares não-farmacológicos atualmente constituem a principal modalidade de suporte terapêutico a pacientes com MCI (Goyal, 2022).

Dessa forma, em função de não haver etiologia e fisiopatologia completamente determinadas, ainda há atualmente muita controvérsia no diagnóstico e tratamento de pacientes com MCI (Jones et al., 2016).

1.3 Miopatia Inflamatória com Alterações Mitocondriais (MI-Mito)

Alterações mitocondriais na histologia muscular como presença de fibras Citocromo C Oxidase Negativas (COX-), marcação positiva para succinato desidrogenase (SDH+) e fibras rasgadas vermelhas têm sido descritas em graus variáveis nas MI. É especulado que a disfunção mitocondrial nesses casos é um fenômeno secundário a isquemia muscular (Chariot et al., 1996). Esses achados têm sido relatados principalmente na MCI e DM (Varadhachary et al., 2010; Oldfors et al., 2006; Rygiel et al., 2015).

O grupo das MI tem se caracterizado pela heterogeneidade e dinamismo de sua classificação, não sendo possível encaixar todos os casos em um dos subtipos tradicionalmente descritos na literatura médica. Desde o final do século passado, têm surgido relatos e séries de casos acerca de uma condição denominada Polimiosite com deficiência de fibras COX- ou Miopatia Inflamatória com Alterações Mitocondriais (MI-Mito). Esses casos são definidos geralmente

a partir de achados histológicos musculares que demonstram a combinação de infiltrado inflamatório de linfócitos T CD8+ como na PM, ausência de vacúolos marginados, e presença de alterações mitocondriais habitualmente encontradas em MCI (Papadimas et al., 2019).

A descrição pioneira dessa condição foi realizada em 1997 por Blume et al que reportaram dez pacientes com quadro histológico típico de PM, porém com excesso de fibras COX-. Os autores notaram que esses pacientes tinham fraqueza muscular progressiva, eram nove anos mais velhos que indivíduos com PM, possuíam comprometimento proeminente do músculo quadríceps, níveis de CK levemente elevados e frustra resposta à terapia imunossupressora (Blume et al., 1997). Uma das conclusões desse artigo ressaltava a semelhança dessa condição com a MCI. Posteriormente, o estudo de Temiz et al comparou achados clínicos, laboratoriais e patológicos de pacientes com MI-Mito, MCI e PM. De forma semelhante aos relatos preliminares, esses autores concluíram que a MI-Mito e MCI parecem pertencer ao mesmo espectro clínico, sugerindo inclusive que ambas podem estar relacionadas do ponto de vista fisiopatológico a distúrbio das vias autofágicas de degradação de proteínas citosólicas (Temiz et al., 2009). Siepmann et al acrescentaram a literatura o relato de dois casos de MI-Mito com estudo da ultraestrutura celular com microscópio eletrônico, encontrando alterações na estrutura mitocondrial e sugerindo que essa pode ser uma condição subdiagnosticada (Siepmann et al., 2013). Por outro lado, Papadimas et al mostraram predomínio de fenótipo com fraqueza muscular proximal em pacientes com MI-Mito, o que constitui um padrão diferente da fraqueza seletiva de quadríceps e flexores dos dedos habitualmente encontrado na MCI (Papadimas et al., 2019). Winkler et al avaliaram sete pacientes com MI-Mito, encontrando predomínio do sexo feminino, queixa de fraqueza proximal nos membros inferiores em todos os pacientes, presença de sintomas dinâmicos como câimbra e mialgia na maioria dos casos, porém apenas dois participantes preenchiem critérios diagnósticos para MCI (Winkler et al., 2021). Publicação mais recente de Kleefeld et al que incluiu 25 pacientes com MI-Mito demonstrou apresentação clínica heterogênea com fraqueza proximal, sintomas dinâmicos como mialgia ou fenótipo de fraqueza seletiva dos músculos quadríceps e flexores dos dedos. Neste mesmo estudo, 93% dos pacientes com MI-Mito para

os quais o acompanhamento clínico estava disponível desenvolveram MCI clinicamente definida ao longo do seguimento (Kleefeld et al., 2022). Levine et al avaliaram retrospectivamente em estudo observacional a resposta a terapia imunossupressora com metotrexato em 7 pacientes com MI-Mito, concluindo que houve melhora na força muscular na maioria dos pacientes tratados (Levine e Pestronk, 1998). Ao todo, combinando os artigos publicados na literatura sobre MI-Mito, há um escasso total de poucas dezenas de pacientes descritos com essa condição (Blume et al., 1997; Temiz et al., 2009; Siepmann et al., 2013; Papadimas et al., 2019; Winkler et al., 2021; Kleefeld et al., 2022).

As publicações acerca de MI-Mito habitualmente utilizam como critério de inclusão exclusivamente dados de histologia muscular, porém não há consenso de um critério diagnóstico para MI-Mito. Os trabalhos publicados caracterizam de forma variável alteração mitocondrial como a presença de mais de 1 a 3% de fibras COX-. Blume et al definiu casos de MI-Mito naqueles pacientes com histologia de muscular demonstrando alterações miopáticas, infiltrado inflamatório endomisial, assim como presença de > 3% de fibras COX- (Blume et al., 1997). Temiz et al incluíram como MI-Mito pacientes com biópsia muscular evidenciando alterações miopáticas, infiltrado inflamatório, presença de > 1% de fibras COX- e ausência de vacúolos. Esse mesmo autor também registrou que pacientes com MI-Mito e MCI apresentaram níveis elevados de um marcador para autofagia conhecido como LC3 (Temiz et al., 2009). Papadimas et al incluíram como MI-Mito pacientes com infiltrados inflamatórios endomisiais de linfócitos CD4+ e CD8+ que invadiam fibras não-necróticas, aumento difuso de HLA-1 e >1% de fibras COX- (Papadimas et al., 2019). Winkler et al também incluíram pacientes com MI-Mito baseado em histologia muscular quando da presença de >1% de fibras COX-, infiltrado inflamatório predominantemente endomisial em fibras musculares não-necróticas, ausência de vacúolos ou acúmulo patológico de proteínas determinado pela coloração vermelho do Congo (Winkler et al., 2021). Kleefeld et al incluiu pacientes com MI-Mito que apresentavam infiltrado inflamatório endomisial com invasão de fibras musculares não necróticas e > 3% de fibras musculares com atividade COX- (Kleefeld et al., 2022). Uma das potenciais limitações para a definição da MI-Mito é a falta de consenso com relação ao limite superior da normalidade para a

presença de fibras COX- principalmente em pacientes idosos (Naddaf et al., 2018). Apesar da controvérsia, alguns especialistas sugerem como patológica a presença de quantidade maior que 2% de fibras COX- (Bernier et al., 2002).

Em comparação com a PM, indivíduos com MI-Mito de forma geral são mais idosos, tem níveis de CK menor, podem se apresentar com fraqueza seletiva do quadríceps e são mais refratários à imunossupressão (Temiz et al., 2009). Dessa forma, as características clínicas, laboratoriais e patológicas parecem aproximar a MI-Mito da MCI. Em função disso, alguns autores inclusive sugerem renomear a MI-Mito para “forma precoce da MCI”, já que ela parece fazer parte do espectro da MCI (Kleefeld et al., 2022). Entretanto, os escassos casos de MI-Mito publicados até o presente momento não permitem concluir categoricamente se essa condição é uma variante da MCI, uma forma atípica de PM ou até mesmo um novo subtipo de MI (Papadimas et al., 2019).

1.4 Ressonância nuclear magnética em miopatias inflamatórias

Exames radiológicos têm conquistado uma importância crescente na análise diagnóstica de miopatias. Existem diversos métodos utilizados para a avaliação por imagem da musculatura esquelética como radiografia simples, ultrassonografia, tomografia computadorizada e Ressonância Nuclear Magnética (RNM) (Kuo e Carrino, 2007). Nos últimos anos, a RNM tem se consolidado como um importante exame complementar no diagnóstico e seguimento de pacientes com miopatias por fornecer dados valiosos principalmente acerca do padrão de distribuição das alterações musculares (Tordjamm et al., 2018). A RNM, em função de apresentar excelente resolução nos tecidos moles, é o método de imagem com maior acurácia para a avaliação de doenças agudas e crônicas que afetam a musculatura esquelética (Filli et al., 2017).

Os protocolos de RNM mais utilizados para a avaliação de doenças musculares envolvem a realização das sequências pesadas em T1 e T2 com supressão de gordura (*Short Tau Inversion Recovery*, STIR). Nem sempre é necessária a infusão de contraste para a definição diagnóstica, sendo o mesmo habitualmente recomendado apenas quando há suspeita clínica de lesão

expansiva, infarto ou doença infecciosa (Kumar et al., 2016). As sequências ponderadas em T1 avaliam a arquitetura dos músculos e sua relação com o tecido adiposo subjacente, ao passo que as sequências pesadas em T2 com supressão de gordura (STIR) detectam a presença de fluidos na musculatura (Smitaman et al., 2018). O tecido muscular tem sinal semelhante a água, sendo hipointenso com relação à gordura nas sequências T1 (Smitaman et al., 2018). Aumento de sinal no tecido muscular nas sequências baseadas em T1 é observado quando há lipossustituição em curso. Por outro lado, hipersinal é encontrado no STIR na presença de edema envolvendo o músculo (Cejas et al., 2017). Dessa forma, os padrões inespecíficos de alterações mais habitualmente encontrados na RNM de doenças musculares são lipossustituição (geralmente acompanhada de atrofia muscular) e edema. Dessa forma, a RNM muscular pode auxiliar a afunilar a possibilidade de diagnósticos diferenciais a depender do aspecto e distribuição anatômica dos achados (Theodorou et al., 2012).

Historicamente, os protocolos de estudo de RNM habitualmente focam uma determinada região do corpo a depender da suspeita clínica, porém nos últimos anos tem crescido os estudos e a utilização clínica da RNM de corpo inteiro (*Whole Body*). Esse novo método apresenta diversas vantagens como identificação de músculos acometidos de forma subclínica, caracterização topográfica mais ampla do padrão de envolvimento muscular, auxílio no diagnóstico diferencial das etiologias de miopatias e identificação de sítio mais adequado para biópsia muscular (Filli et al., 2015).

Apesar de extremamente sensível para detectar alteração de sinal muscular, a RNM ainda apresenta limitação significativa para conferir diagnóstico etiológico específico definitivo de miopatias. Isso ocorre em função da resposta radiológica limitada do tecido muscular frente a insultos das mais diversas naturezas, sendo essencial a interpretação dos achados de imagem no contexto de dados clínicos, laboratoriais e muitas vezes histológicos (Smitaman et al., 2018). Entretanto, a depender do padrão de distribuição topográfica das alterações musculares encontradas na RNM, existem achados que podem sugerir tipos específicos de miopatias. Existem padrões de alterações musculares na RNM descritos na literatura para diversas condições como MI,

distrofias musculares de cintura, distrofia facioescapuloumeral, miopatias miofibrilares, distrofias miotônica, miopatias congênitas, entre outras (Pipitone, 2016).

Desde o fim século passado diversos estudos têm sido publicados acerca da utilidade da RNM muscular em pacientes com MI (Fraser et al., 1991), tendo esse método adquirido grande relevância na avaliação e na tomada de decisão clínica nesses indivíduos. A RNM muscular apresenta potencial de auxiliar no diagnóstico precoce, caracterizar a extensão do dano muscular, determinar o melhor sítio para biópsia, assim como avaliar a resposta ao tratamento imunossupressor em pacientes com MI (Curiel et al., 2009). A RNM muscular pode ser útil no diagnóstico diferencial de pacientes com queixas sugestivas de MI, porém com CK normal. Nesses casos, a demonstração radiológica de achado sugestivo de edema pode reforçar a possibilidade de MI (Maurer e Walker, 2015). O índice de biopsias musculares falso-negativas em MI pode chegar a mais de 20% dos casos, porém existem estudos demonstrando que a utilização de RNM para guiar o procedimento resulta em redução muito significativa dessa frustrante situação (Van de Vlekkert et al., 2015). Uma outra utilidade clínica interessante do exame de RNM em pacientes com MI se refere ao seguimento de longo prazo desses pacientes, sendo a redução da intensidade do padrão de edema muscular considerada um biomarcador de boa resposta ao tratamento imunossupressor (Guimarães et al., 2019).

Assim como em outras miopatias, os tipos de alterações radiológicas na RNM muscular que podem aparecer em pacientes com MI são edema na fase aguda e atrofia com liposs substituição em fase mais tardia crônica (Del Grande et al., 2011). Uma das grandes vantagens da RNM muscular na avaliação das MI é a capacidade de detectar edema junto ao tecido muscular, podendo ser o mesmo considerado um marcador radiológico de atividade inflamatória da doença (Kuo e Carrino, 2007). A intensidade do edema nas sequências STIR pode se correlacionar com o comprometimento clínico, os níveis séricos de CK e a resposta a terapia imunossupressora (Tomasová et al., 2007; Barsotti et al., 2016). Deve ser salientado que a presença de edema na RNM muscular não é patognomônica de MI, podendo também ser encontrada em outros tipos de

miopatias (Barsotti et al., 2016). Por outro lado, o exame também tem a capacidade de identificar lesão crônica potencialmente sequelar no tecido muscular por meio da identificação de atrofia e lipossustituição na sequência T1 (Curiel et al., 2009). Do ponto de vista radiológico, atrofia muscular habitualmente está acompanhada de lipossustituição na RNM muscular de pacientes com MI (Pilania e Jankharia, 2022).

É interessante salientar que o padrão e a distribuição das alterações vistas na RNM muscular variam a depender do subtipo de MI envolvida, ou seja algumas doenças afetam de forma seletiva determinados grupamentos musculares.

O achado de imagem de RNM muscular mais comum na PM consiste de hipersinal na sequência STIR (edema) bilateral e simétrico na musculatura da cintura pélvica e das coxas (Guimarães et al., 2019). O edema na PM tende a ser mais homogêneo distribuído na musculatura, não parecendo haver acometimento mais seletivo de algum músculo em particular (Day et al., 2017).

As alterações observadas na RNM muscular de pacientes com DM se assemelham àquelas relatadas na PM, apresentando edema simétrico em músculos proximais. Entretanto, a DM pode apresentar um padrão radiológico de comprometimento muscular mais heterogêneo (salpicado) e com concentração maior do edema ao redor da fáscia (Del Grande et al., 2011; Day et al., 2017). Em um estudo de 14 pacientes com DM, Yoshida et al demonstraram a presença de hipersinal na fáscia em todos os pacientes, sendo confirmada por achados histopatológicos a presença de infiltrado inflamatório nessa região (Yoshida et al., 2010). Padrão de edema na sequência STIR da RNM muscular também pode ser observado no tecido subcutâneo de pacientes com dermatomiosite (Walker, 2008).

Por outro lado, pacientes com MCI apresentam achados de RNM muscular com padrão de atrofia muscular mais evidente que edema, acometendo principalmente os compartimentos anteriores tanto das coxas quanto dos antebraços (Maurer e Walker, 2015). Estudos comparativos de RNM muscular mostram que pacientes com PM apresentam mais edema, ao passo que indivíduos com MCI demonstram mais atrofia e lipossustituição (Dion et al.,

2002). Nos membros inferiores de pacientes com MCI submetidos a RNM muscular há um comprometimento preferencial dos músculos gastrocnêmio medial e quadríceps com relativa preservação do reto femoral, ao passo que nos membros superiores os músculos seletivamente mais afetados são os flexores profundos dos dedos (Pipitone, 2016). Estudo brasileiro de 12 pacientes diagnosticados com MCI observou que o achado mais prevalente na RNM muscular foi lipossustituição, sendo a mesma mais evidente nos membros inferiores e com distribuição assimétrica (Guimarães et al., 2019). A peculiar característica de assimetria dos achados radiológicos na RNM muscular em MCI é demonstrada também em outras publicações (Philips et al., 2001). Em um estudo de RNM comparando pacientes com MCI e outras miopatias, Tasca et al encontraram acurácia diagnóstica para MCI de 95% quando da presença de achado típico de atrofia e lipossustituição dos músculos quadríceps distalmente (vasto medial e vasto intermédio) e sartório (Tasca et al., 2015). Por outro lado, envolvimento dos músculos flexores profundos dos dedos não é obrigatório para o diagnóstico da MCI, podendo esses músculos estarem normais na RNM muscular de até um quarto desses pacientes (Cox et al., 2011). O sinal da fásia ondulante, apesar de não ser patognomônico para MCI, é um achado de imagem frequentemente descrito nesses pacientes, consistindo da presença de uma fásia na RNM entre os músculos do quadríceps atrofiados distalmente (Guimarães et al., 2019).

Estudos de RNM muscular em indivíduos portadores de miopatia necrotizante imunomediada demonstram edema, atrofia e lipossustituição mais significativos e difusos que em pacientes com DM ou PM (Kubinová et al., 2018). Atrofia e lipossustituição foram mais frequentemente relatadas no músculo obturador externo, ao passo que edema foi descrito predominantemente nos glúteos, adutor breve e em outros músculos dos compartimentos medial e posterior da coxa (Pinal-Fernandez et al., 2017).

Poucos estudos se referem especificamente a aspecto de imagem por RNM muscular na miosite *overlap*, porém alguns autores fazem referência particularmente a um acometimento por edema com predileção na musculatura glútea e da coxa (Kubinová et al., 2018; Elessawy et al., 2016). Em um estudo

de avaliação radiológica de RNM de coxas em pacientes com síndrome antisintetase foi observado principalmente padrão de edema no compartimento anterior com lipossustituição associada no compartimento posterior da coxa, estando também presente edema da fáscia em alguns pacientes (Andersson et al., 2017).

1.5 Justificativa do estudo

A MI-Mito é uma condição recentemente descrita na literatura através de poucas séries de casos. Permanece incerto se a MI-Mito é uma variante da PM, uma apresentação atípica da MCI ou até mesmo um novo tipo de MI.

A RNM muscular tem se tornado um método cada vez mais utilizado no diagnóstico e seguimento de pacientes com os mais diversos tipos de MI. Até o presente momento, não existem na literatura médica publicações que descrevam especificamente achados radiológicos com RNM muscular de corpo inteiro em pacientes com MI-Mito.

Face a um contexto evolutivo e dinâmico da classificação das MI, o nosso estudo tem como objetivo avaliar as características epidemiológicas, clínicas, radiológicas e patológicas da MI-Mito em um grupo populacional diferente daqueles previamente estudados na literatura internacional. Como forma de contribuição pioneira, submetemos os pacientes com MI-Mito a um protocolo de RNM muscular de corpo inteiro para avaliar o fenótipo radiológico associado a essa condição.

2. Objetivos

2.1 Objetivo primário

- ✓ Avaliar aspectos clínico e radiológicos através de RNM muscular de corpo inteiro em pacientes com MI-Mito e MCI.

2.2 Objetivos secundários

- ✓ Comparar o padrão de edema, atrofia e liposs substituição em diversos músculos de pacientes com MI-Mito e MCI através de RNM muscular de corpo inteiro.
- ✓ Caracterizar os músculos com maior grau médio de liposs substituição na RNM muscular de corpo inteiro em pacientes com MI-Mito e MCI.
- ✓ Estudar simetria da distribuição das alterações radiológicas na RNM muscular de pacientes com MI-Mito e MCI.
- ✓ Analisar na RNM de corpo inteiro o padrão de músculo reto femoral relativamente poupado em comparação aos demais músculos do quadríceps nos pacientes com MI-Mito e MCI.
- ✓ Averiguar diferenças entre fatores epidemiológicos como idade e sexo em pacientes com MI-Mito e MCI.
- ✓ Pesquisar aspectos clínicos como distribuição da fraqueza muscular, comprometimento funcional da marcha, comorbidades associadas e sintomas musculares como fadiga e mialgia em pacientes com MI-Mito e MCI.
- ✓ Examinar resultado de marcadores laboratoriais para miopatias, como a enzima CK, em pacientes com MI-Mito e MCI.

3. Métodos

3.1 Sujeitos e desenho do estudo

Através de um estudo observacional e retrospectivo, foram convocados pacientes com MI-Mito e MCI previamente diagnosticados nos centros de patologia muscular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e no Laboratório Fleury Medicina e Saúde. Foram analisados os bancos de dados do período entre 2010 e 2019, incluindo 650 biópsias no Laboratório Fleury e 350 do HCFMUSP. Neste período foram identificados 22 pacientes com diagnóstico histológico de MI-Mito. Foi possível o contato com 18 deles e apenas 14 aceitaram participar do estudo. Os 10 pacientes com diagnóstico de MCI, usados como comparativo neste estudo, foram selecionados aleatoriamente neste mesmo período.

Aqueles indivíduos que concordaram em participar do estudo foram convocados para uma avaliação clínica inicial e posteriormente foi agendada a realização da RNM de corpo inteiro. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A).

Esse estudo é um subprojeto de uma pesquisa maior denominada “Análise da musculatura esquelética em pacientes com formas típicas e atípicas de miosite por corpos de inclusão através de ressonância magnética e ultrassom”. Ambos os projetos foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa local do Laboratório Fleury Medicina e Saúde (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética 93788218.0.0000.5474 e 93788218.0.3001.0068) (Anexo B). A pesquisa recebeu financiamento do Laboratório Fleury Medicina e Saúde, o qual custeou todas as despesas com a realização de 24 exames de RNM de corpo inteiro.

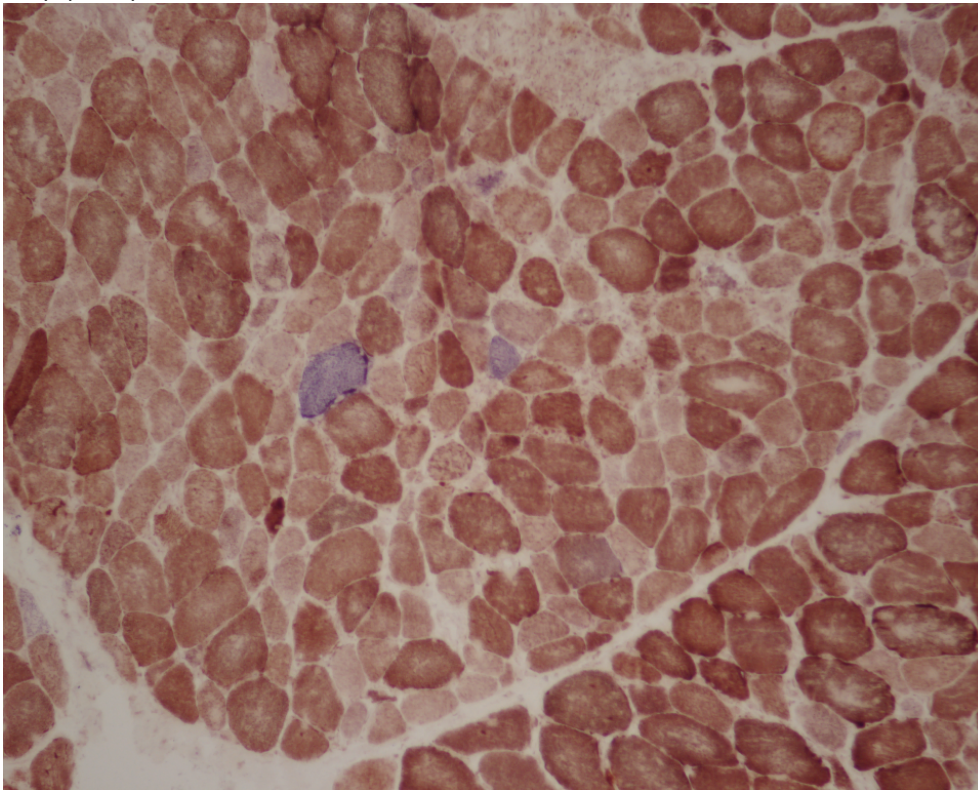
3.2 Biópsia Muscular

Os dois grupos de pacientes foram definidos de acordo com critérios histopatológicos encontrados em músculos submetidos previamente a biópsia.

As biópsias musculares nos dois centros envolvidos na pesquisa foram realizadas e analisadas por pesquisador com longa experiência em patologia muscular (Dr. Edmar Zanoteli). Os procedimentos de biópsia muscular foram realizados de acordo com protocolos institucionais à céu aberto sob visualização direta, em ambiente cirúrgico, com anestesia local, sob técnica asséptica e com fragmentos musculares retirados dos músculos bíceps braquial ou quadríceps femoral. O tecido muscular obtido foi transportado em condições adequadas para posterior congelamento e secção transversal do material para preparo de lâminas com a amostra histológica. Todos os espécimes foram submetidos a colorações histológicas padrão com hematoxilina-eosina, tricrômio modificado de Gomori e reação periódica de Schiff (PAS). Além disso, também foram realizadas reações histoquímicas como ATP4.3, ATP4.6, ATP9.4, COX, NADH, SDH, fosfatase alcalina e fosfatase ácida. Por fim, em função do objetivo do estudo estar relacionado com miopatias inflamatórias, foram conduzidas avaliações de imunohistoquímica para MHC1, CD4, CD8 e CD68. Adicionalmente, em função da inclusão de pacientes com MCI, também foram avaliadas secções submetidas a coloração com vermelho-congo, p62 e TDP-43. Os aspectos histológicos foram analisados qualitativamente quanto a variabilidade de tamanho entre as fibras musculares, ao aumento do tecido conjuntivo endomisial/perimisial, a proporção de fibras com centralizações nucleares, a presença de fibras com necrose/ou macrofagia, a presença de fibras em regeneração, a proporção entre fibras do tipo 1 e tipo 2, a presença de inflamação endomisial e perivascular, a presença de vacúolos marginados e a presença de alterações mitocondriais (fibras rasgadas vermelhas, fibras SDH-positivas e fibras COX-negativas). Muitos destes aspectos foram avaliados quantitativamente em graus discreto (+), leve (++), moderado (+++), acentuado (++++) ou ausente (-).

A quantificação da porcentagem de fibras com deficiência de COX foi realizada após contagem de pelo menos 200 fibras musculares nas lâminas coradas por reação conjunta de COX e SDH (Figura 1). Tal contagem foi feita em diferentes campos dos fragmentos musculares e em aumento 20X. A quantificação foi feita de forma não cega pelo Dr. Edmar Zanoteli.

Figura 1 - Análise de histologia muscular com reação dupla para COX e SDH revelando presença de fibras com atividade COX- e SDH+ (coloração de aspecto azulado) (20X)



3.3 Diagnóstico histológico de MI-Mito e MCI

Foram definidos como MI-Mito pacientes com tecido muscular apresentando infiltrado inflamatório endomisial (Figura 2) com linfócitos CD8+ (Figura 3), presença de 1% ou mais de fibras COX- e ausência de vacúolos marginados. Por outro lado, MCI foi determinada em pacientes com histologia muscular demonstrando alterações distróficas (variação no calibre de fibras, centralização nuclear, aumento de tecido conjuntivo), infiltrado inflamatório endomisial de linfócitos CD8+ e presença de vacúolos marginados (Figura 4).

Figura 2 - Análise de histologia muscular com coloração de tricrômio de gomori demonstrando presença de infiltrado inflamatório endomisial (aspecto avermelhado entre as fibras musculares) (20X)

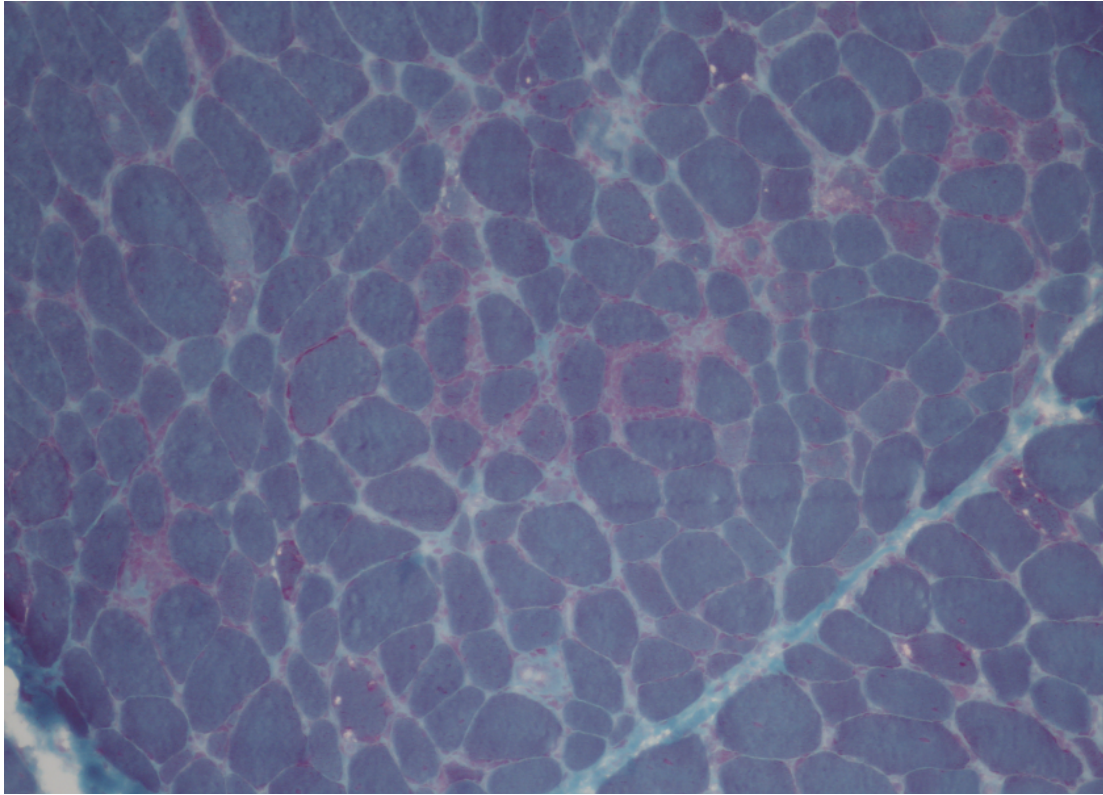


Figura 3 - Análise de histologia muscular com coloração imunohistoquímica evidenciando presença de marcação aumentada para linfócitos T CD8+ na região endomisial (aspecto marrom escuro) (20X)

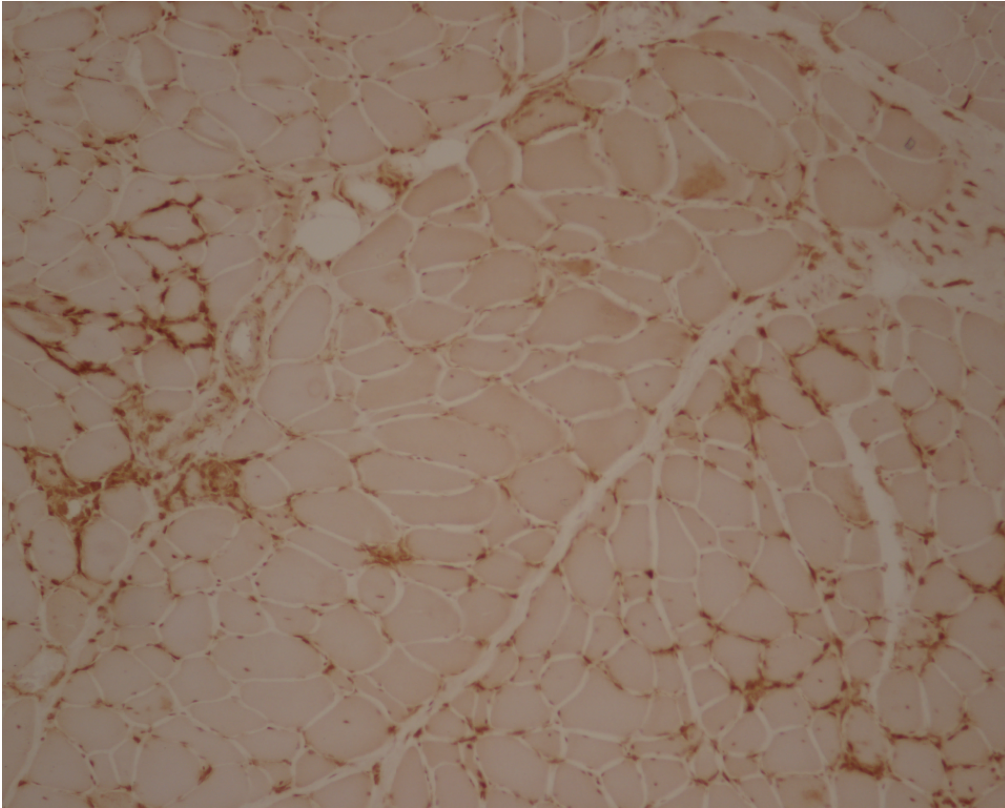
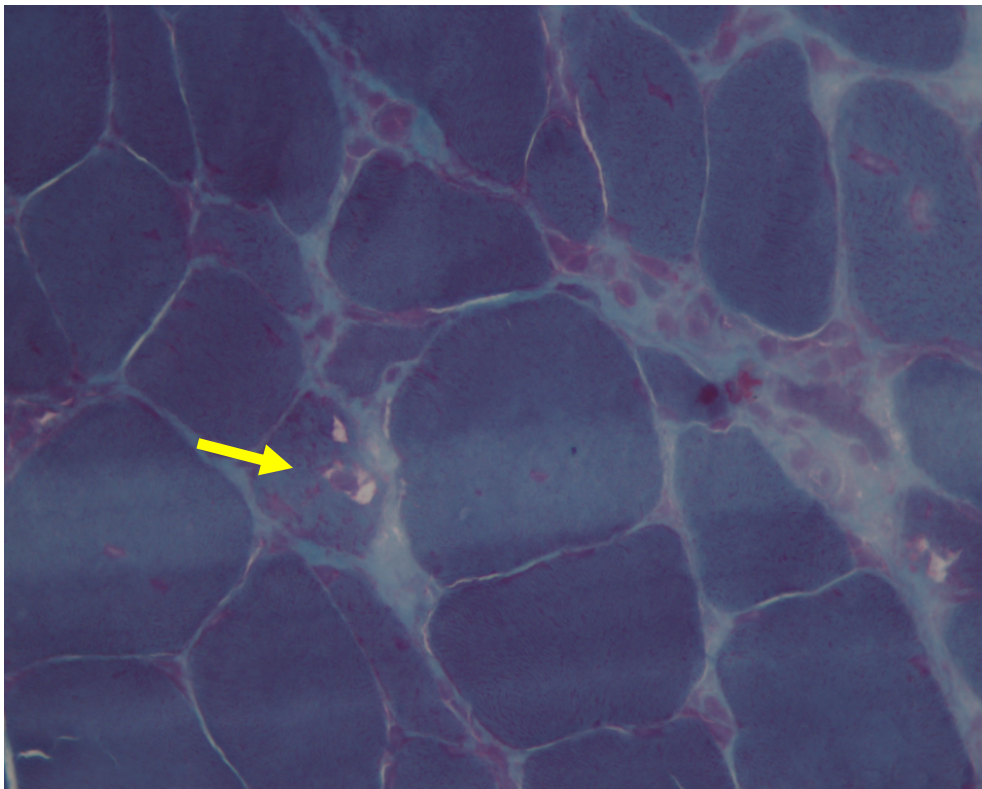


Figura 4 - Análise de histologia muscular com coloração de tricrômio de Gomori demonstrando presença de vacúolos marginados (seta amarela) (X60)



3.4 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico histológico de MI-Mito e MCI.

3.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes com claustrofobia, comprometimento cognitivo ou diagnóstico de miopatias com mutações genéticas identificadas, incluindo aqueles com MCI de causa familiar.

3.6 Protocolo de avaliação clínica

Inicialmente, todos os pacientes incluídos no estudo participaram de uma avaliação clínica realizada no ambulatório de neurologia do HCFMUSP. Os participantes foram avaliados por um dos autores da pesquisa (Dr. Wagner Cid

Palmeira Cavalcante), sendo diretamente supervisionado pelo orientador do projeto (Dr. Edmar Zanoteli).

Dados clínicos colhidos incluem informações acerca de idade atual, sexo, história familiar, comorbidades, medicações de uso atual e prévio, uso de imunossupressores, relato de melhora subjetiva dos sintomas com imunossupressores, idade de início dos sintomas, progressão do quadro, presença e distribuição da fraqueza muscular, comprometimento da marcha, disfagia, assim como questionamento sobre sintomas neuromusculares dinâmicos (fadiga, mialgia, caibra).

Os participantes foram submetidos a detalhado exame físico neurológico focado no sistema neuromuscular, avaliando força muscular em diversos grupamentos de músculos proximais e distais bilateralmente, reflexos tendinosos profundos, trofismo muscular, tônus muscular, marcha, sensibilidade e nervos cranianos.

Avaliação quantitativa da força nos grupamentos musculares dos quatro membros foi realizada com manobras manuais de oposição de força (Tabela 3), utilizando a tradicional escala de cinco pontos do *Medical Research Council* (MRC) (Medical Research Council, 1978).

Tabela 3. Escala de avaliação de força muscular no exame neurológico do *Medical Research Council* (MRC)

Grau 5	Força normal. Capaz de superar a resistência total do examinador
Grau 4	Contração muscular fraca. Capaz de superar alguma resistência, porém não é capaz de superar a resistência total do examinador.
Grau 3	Contração muscular fraca. Capaz de superar a gravidade, mas não é capaz de superar resistência adicional do examinador.
Grau 2	Contração muscular fraca. Insuficiente para vencer a gravidade ou a resistência do examinador.
Grau 1	Contração muscular visível, mas incapaz de provocar movimento efetivo da articulação.
Grau 0	Sem contração muscular.

Foram determinados fenótipos clínicos nos participantes de acordo com os sintomas apresentados e o padrão de distribuição da fraqueza muscular no exame neurológico. O fenótipo oligossintomático foi definido em pacientes com proeminência de sintomas musculares dinâmicos como mialgia, fadiga ou câimbras. O fenótipo de fraqueza muscular com predomínio proximal foi caracterizado em indivíduos com fraqueza muscular simétrica e proporcional de múltiplos músculos das cinturas escapular e/ou pélvica. O fenótipo de fraqueza muscular proeminente nos músculos quadríceps femoral ou flexores dos dedos foi determinado em pacientes que apresentassem fraqueza do músculo quadríceps desproporcionalmente mais intensa que o músculo ileopsoas e/ou aqueles com fraqueza dos músculos flexores dos dedos mais evidente que o músculo deltoide. O fenótipo de fraqueza muscular difusa foi definido em participantes que demonstrassem fraqueza muscular proximal e distal em músculos dos quatro membros avaliados.

Fraqueza muscular assimétrica foi caracterizada quando houve diferença significativa no grau de fraqueza muscular avaliado pela escala MRC entre lado direito e esquerdo em pelo menos um músculo avaliado. *Fist sign* foi definido como dificuldade de ocultar as unhas durante fechamento do punho.

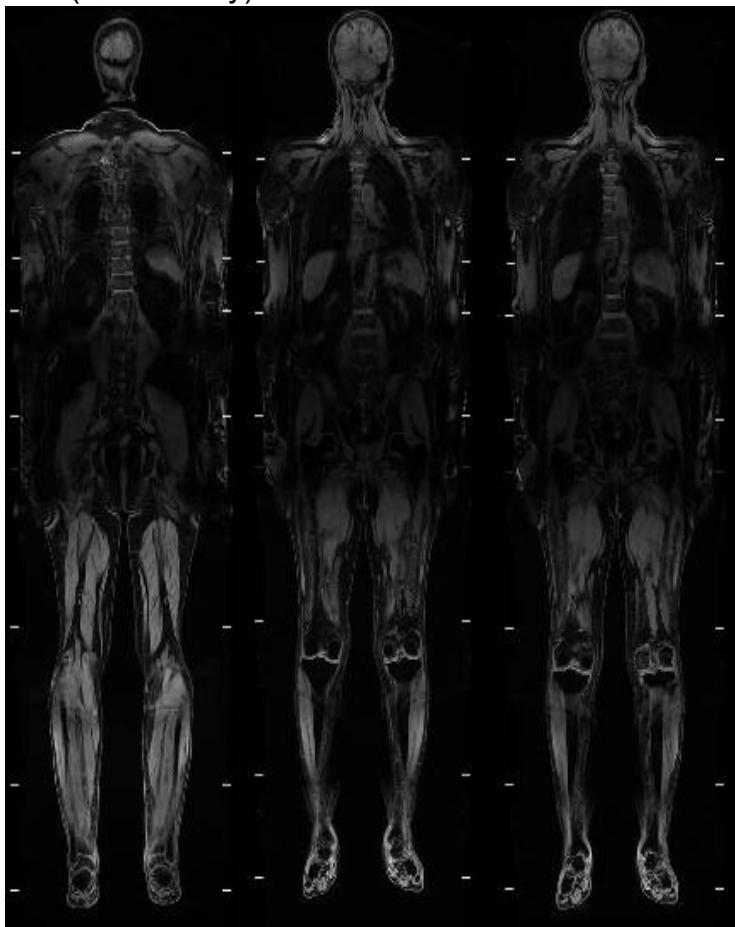
Foram registrados os níveis de CK mais elevados no histórico do paciente em unidades por litro (U/L).

Do ponto de vista de critérios diagnósticos, os pacientes foram avaliados de acordo com os critérios do *European Neuromuscular Center* e de Lloyd (Rose, 2013; Lloyd et al., 2014).

3.7 Ressonância Nuclear Magnética de Corpo Inteiro

O exame de RNM de corpo inteiro (*whole-body*) foi realizado na Unidade Higienópolis do Fleury, sem sedação, com aparelho de ressonância magnética operando em alto campo magnético (1,5 Tesla), usando o seguinte protocolo de estudo: imagens adquiridas no plano axial, com sequências *Fast Spin-Eco* (FSE) ponderadas em T1 e STIR (Figura 5). Foram utilizadas bobinas de corpo e de superfície para transmissão e recepção de sinais.

Figura 5 - Aspecto geral em corte coronal do resultado do protocolo de RNM de corpo inteiro (whole-body)



Os parâmetros técnicos utilizados nas sequencias dos exames foram descritos conforme as áreas estudadas as quais foram divididas em 7 regiões: braços direito e esquerdo (TR=450 ms; TE=mínimo; FOV= 20 cm; espessura = 7,0 mm, “gap”= 0,5 cm), antebraços direito e esquerdo (TR= 450 ms; TE= mínimo; FOV= 16,0 cm; espessura= 7,0 cm; “gap”= 0,5 cm), bacia, coxas e pernas (TR= 600 ms; TE=mínimo; FOV=35 cm; “gap” = 1,0 cm). Tempo total aproximado do exame foi de 60 minutos.

Os músculos avaliados incluíram:

Bacia = músculos glúteos mínimo, glúteo máximo e glúteo médio

Coxa = músculos vasto medial, vasto intermediário, vasto lateral, reto femoral, semitendíneo, bíceps femoral, semimembranoso, adutor magno, adutor longo, grácil e sartório.

Perna = músculos gastrocnêmio medial, gastrocnêmio lateral, sóleo, tibial anterior, tibial posterior, extensor longo dos dedos e fibulares.

Braço = músculos bíceps braquial e tríceps.

Antebraço = músculos extensor ulnar do carpo, extensor comum dos dedos, pronador, extensor radial do carpo, braquiorradial, flexor ulnar do carpo, flexor radial do carpo e flexores dos dedos (flexor superficial dos dedos e flexor profundo dos dedos).

As imagens foram analisadas por dois radiologistas especialistas em doenças musculoesqueléticas (Dr. Júlio Brandão Guimarães e Dr. Alípio Gomes Ormond Filho), sem o conhecimento dos dados clínicos, mas cientes do diagnóstico MI. As imagens foram avaliadas independentemente, e posteriormente, o resultado final foi obtido através de um consenso entre ambos.

Atrofia muscular foi definida como perda visual do volume muscular nas sequências ponderadas em T1 na RNM de corpo inteiro. Lipossustituição foi determinada quando da presença de hipersinal no tecido muscular das sequências baseadas em T1 na RNM de corpo inteiro (Cejas 2017 et al). A atrofia muscular e a lipossustituição foram classificadas como presente ou ausente. Posteriormente, a lipossustituição foi graduada de acordo com uma escala visual de 4 pontos: Grau 1 - sem lipossustituição; Grau 2 - leve lipossustituição (inferior a 30% do músculo); Grau 3 - moderada lipossustituição (superior a 30% e inferior a 60% do músculo); Grau 4 - acentuada lipossustituição (mais de 60% do músculo) (Mercuri et al., 2007; Guimarães et al., 2019). Edema foi definido pela presença de hipersinal no tecido muscular na sequência STIR da RNM de corpo inteiro, sendo classificado como presente ou ausente (Morrow et al., 2013). Comprometimento radiológico muscular na RNM de corpo inteiro foi definido como presença de edema, atrofia ou lipossustituição nos músculos avaliados.

A presença ou ausência de comprometimento radiológico simétrico foi avaliada com visualização dos quatro membros ao mesmo tempo, comparando o comprometimento muscular e a gravidade entre o lado esquerdo e o lado direito. Comprometimento radiológico assimétrico foi definido quando houve diferença na presença de edema, lipossustituição ou atrofia entre lado direito e esquerdo em pelo menos um músculo avaliado.

O padrão radiológico de músculo reto femoral relativamente poupado em comparação aos outros músculos do quadríceps foi definido quando da presença de menor grau de lipossustituição ou edema no músculo reto femoral em comparação com os demais músculos do quadríceps.

O padrão radiológico de músculo flexor profundo dos dedos mais comprometido que extensores dos dedos foi definido quando da presença de maior grau de lipossustituição ou edema no músculo flexor profundo dos dedos em comparação com os músculos extensores dos dedos.

Considerando a reconhecida dificuldade na literatura para a avaliação de protocolos de RNM de corpo inteiro, nós utilizamos uma técnica gráfica descrita como *heatmap*, a qual apresenta uma interface visual dos músculos avaliados em cada paciente, permitindo assim uma rápida ilustração do aspecto radiológico dos dois grupos de participantes (Hankiewicz et al., 2015). Os resultados finais do *heatmap* foram descritos de acordo com o grau médio de lipossustituição de cada músculo nos pacientes com MI-Mito e MCI.

3.8 Análise estatística

A amostra foi dividida em dois grupos de acordo com o diagnóstico de MI-Mito ou MCI. As características dos grupos foram descritas através das frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas, e médias e desvios-padrão para as variáveis quantitativas. Comparações entre os grupos foram realizadas pelos testes de soma de postos de Wilcoxon para variáveis quantitativas, e qui-quadrado e exato de Fisher para variáveis qualitativas. As análises estatísticas foram realizadas no software R, considerando um p-valor abaixo de 0,05 como estatisticamente significativo.

4. Resultados

4.1 Aspectos clínicos dos pacientes

Do período compreendido entre março a dezembro de 2019 foram avaliados 14 pacientes com MI-Mito e 10 indivíduos com MCI. Os resultados das informações epidemiológicas e da história clínica dos participantes estão detalhados na Tabela 4. Os pacientes diagnosticados com MI-Mito tiveram uma média de idade significativamente menor que aqueles com MCI (56,9 anos e 69,1 anos, respectivamente, $p=0,01$). A idade do início dos sintomas também foi significativamente menor em pacientes com MI-Mito quando comparada a indivíduos com MCI (50,1 anos e 60,8 anos, respectivamente, $P=0,01$). A prevalência de pacientes do sexo feminino foi maior no grupo de MI-Mito em comparação com MCI (71,4% e 20,0%, respectivamente, $p=0,01$).

A presença de comorbidades reportadas pelos pacientes tais como câncer, doenças autoimunes, etilismo e tabagismo foi semelhante nos dois grupos.

O tempo para o diagnóstico definitivo foi semelhantemente tardio nas duas condições, levando em média pouco mais de quatro anos do início dos sintomas para a definição diagnóstica. Também não houve diferença significativa com relação ao tempo da doença nos dois grupos, sendo a população do estudo composta por indivíduos com tempo médio de doença maior que seis anos em ambos os grupos. Fraqueza muscular foi uma queixa clínica referida pela maioria dos pacientes com MI-Mito e MCI, sendo relatada em mais de 80% dos participantes. Com relação a sintomas dinâmicos, mialgias foram mais frequentemente descritas em pacientes com MI-Mito quando comparados a indivíduos com MCI (71,4% e 20,0%, respectivamente, $p=0,01$). Não houve diferença significativa na presença de câimbras e fadiga entre os dois grupos. Pacientes com MCI referiram de modo mais frequente a presença de quedas precocemente em comparação aqueles com MI-Mito (90% e 35,7%, respectivamente, $p=0,01$). Com relação a repercussão funcional na motricidade, houve uma tendência não estatisticamente significativa de maior

comprometimento da marcha com necessidade de apoio em pacientes com MCI comparado àqueles com MI-Mito (60% e 21,4%, respectivamente, $p=0,09$). Disfagia foi um sintoma frequentemente reportado, porém sem diferença significativa entre os grupos.

Tabela 4 - Dados epidemiológicos e clínicos em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

Características	MI-Mito, N = 14¹	MCI, N = 10¹	Valor p²
Idade atual (anos)	56,9 (10,4)	69,1 (8,6)	0,011
Idade de início dos sintomas (anos)	50,1 (11,5)	60,8 (7,6)	0,018
Sexo			0,013
Feminino	10 (71,4%)	2 (20,0%)	
Masculino	4 (28,6%)	8 (80,0%)	
Câncer	3 (21,4%)	1 (10,0%)	0,615
Doença autoimune	3 (21,4%)	2 (20,0%)	>0,999
Etilismo	3 (21,4%)	3 (30,0%)	0,665
Tabagismo	4 (28,6%)	4 (40,0%)	0,673
Tempo de doença (meses)	81,9 (57,2)	87,2 (35,7)	0,639
Tempo para o diagnóstico (meses)	58,9 (56,6)	61,9 (27,8)	0,482
Fraqueza muscular	12 (85,7%)	10 (100,0%)	0,493
Câimbras	5 (35,7%)	2 (20,0%)	0,653
Mialgia	10 (71,4%)	2 (20,0%)	0,013
Fadiga	11 (78,6%)	4 (40,0%)	0,092
Sintomas dinâmicos	13 (92,9%)	6 (60,0%)	0,122
Marcha com necessidade de apoio	3 (21,4%)	6 (60,0%)	0,092
Disfagia	7 (50,0%)	5 (50,0%)	>0,999
Quedas precoces	5 (35,7%)	9 (90,0%)	0,013

¹Média (Desvio Padrão); n (%)

²Teste de soma de postos de Wilcoxon; Teste qui-quadrado de independência; Teste exato de Fisher

Com relação ao exame físico, houve alguns achados clínicos significativamente distintos entre os dois grupos (Tabela 5). Fraqueza da musculatura flexora dos dedos (Figura 6) foi mais frequentemente observada nos pacientes com MCI em comparação com MI-Mito (90% e 35,7%, respectivamente, $p=0,01$). De forma similar, o *fist sign* (Figura 6) também foi identificado mais comumente nos pacientes com MCI do que em MI-Mito (80% e 21,4%, respectivamente, $p=0,01$). Houve uma tendência não estatisticamente significativa de maior prevalência de fraqueza do músculo quadríceps em pacientes com MCI em relação aqueles com MI-Mito (100% e 64,3%,

respectivamente, $p=0,05$). Por outro lado, fraqueza do músculo quadríceps relativamente maior que no músculo ileopsoas foi encontrada mais frequentemente em pacientes com MCI do que naqueles com MI-Mito (50% e 0%, respectivamente, $p<0,01$). De forma semelhante, pacientes com MCI apresentaram maior prevalência de atrofia da musculatura do quadríceps (Figura 7) ou flexora dos dedos comparativamente a MI-Mito (100% e 35,7%, respectivamente, $p<0,01$). Fraqueza muscular assimétrica ao exame físico também foi mais encontrada em participantes com MCI do que naqueles com MI-Mito (80% e 21,4%, respectivamente, $p=0,01$).

Tabela 5 - Achados selecionados do exame físico neurológico em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

Características	MI-Mito, N = 14¹	MCI, N = 10¹	Valor p²
Fraqueza dos músculos flexores dos dedos	5 (35,7%)	9 (90,0%)	0,013
Fraqueza dos músculos do quadríceps	9 (64,3%)	10 (100,0%)	0,053
Músculo quadríceps com fraqueza muscular maior que o músculo ileopsoas	0 (0,0%)	5 (50,0%)	0,006
Músculos flexores dos dedos com fraqueza muscular maior que o músculo deltóide	4 (28,5%)	9(90,0%)	0,004
Atrofia dos músculos flexores dos dedos ou quadríceps	5 (35,7%)	10 (100,0%)	0,002
Fraqueza muscular assimétrica no exame físico	3 (21,4%)	8 (80,0%)	0,011
<i>Fist sign</i>	3 (21,4%)	8 (80,0%)	0,011

¹n (%)

²Teste exato de Fisher; Teste qui-quadrado de independência

Figura 6 - Fraqueza dos músculos flexores dos dedos evidenciada pela dificuldade de fechar completamente as mãos (*fist sign*) em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão



Figura 7 - Atrofia do músculo quadríceps em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão



Com a perspectiva de caracterizar o fenótipo geral de apresentação desses pacientes, classificamos o quadro clínico em quatro grupos de acordo com o padrão de distribuição da fraqueza muscular no exame neurológico (Tabela 6). O fenótipo de fraqueza proeminente em músculos quadríceps ou flexores dos dedos foi significativamente mais frequente em pacientes com MCI comparado a indivíduos com MI-Mito (90% e 28,6%, respectivamente, $p < 0,01$). Os demais fenótipos clínicos foram mais frequentemente observados em MI-Mito, porém sem significância estatística.

Tabela 6 - Fenótipos clínicos de distribuição da fraqueza muscular baseados em dados do exame físico neurológico em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

Características	MI-Mito, N = 14¹	MCI, N = 10¹	Valor p²
Fenótipo oligossintomático	4 (28,6%)	0 (0,0%)	0,114
Fenótipo de fraqueza muscular com padrão proximal de cinturas	5 (35,7%)	1 (10,0%)	0,340
Fenótipo de fraqueza muscular proeminente de quadríceps e/ou flexores dos dedos	4 (28,6%)	9 (90,0%)	0,004
Fenótipo de fraqueza muscular difusa	1 (7,1%)	0 (0,0%)	>0,999

¹n (%)

²Teste exato de Fisher; Teste qui-quadrado de independência

Questionamos ativamente a utilização de medicações imunossupressoras nos participantes do estudo (Tabela 7). O relato de uso prévio de fármacos imunossupressores foi mais referido em pacientes com MI-Mito, porém sem significância estatística. Também houve um relato subjetivo não estatisticamente significativo de melhora com uso de imunossupressores mais frequentemente em indivíduos com MI-Mito. Todos os três pacientes que referiram melhora clínica com fármacos imunossupressores a atribuíram ao uso de metotrexato.

Tabela 7 - Relato de utilização previa de imunossupressores e melhora subjetiva com terapia em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

	MI-Mito, N = 14 ¹	MCI, N = 10 ¹	Valor p ²
Uso de Imunossupressor	10 (71,4%)	5 (50,0%)	0,403
Relato subjetivo de melhora com imunossupressor	3 (30,0%)	0 (0,0%)	0,505

¹n (%)

²Teste exato de Fisher

Com relação aos níveis séricos de CK, os mesmos estiveram levemente mais elevados em pacientes com MCI, porém sem significância estatística (Tabela 8).

Tabela 8 - Resultado dos níveis séricos médios de creatinofosfoquinase (CK) em U/L em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

	MI-Mito, N = 14 ¹	MCI, N = 10 ¹	Valor p ²
Nível sérico médio de Creatinofosfoquinase (CK) em U/L	1.038,6 (821,4)	1.980,6 (1.733,7)	0,172

¹Média (Desvio Padrão)

²Wilcoxon rank sum exact test

4.2 Achados histológicos musculares

Os achados histológicos estão resumidos nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9. Achados histológicos em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

n	Grupo	Distrofia		Inflamação endomisial ou perivascular	Fibras COX - (%)	Necrose	
		ou núcleo centrado	Vacúolo			Necrose	Segmentar
1	MI-Mito	- / +	-	++ / -	3%	-	-
2	MI-Mito	+ / +	-	++ / -	1%	+	+
3	MI-Mito	- / +	-	+ / -	1%	-	+
4	MI-Mito	+ / ++	-	++ / +	10%	-	-
5	MI-Mito	- / +	-	+ / -	1%	-	-
6	MI-Mito	- / ++	-	++ / -	1%	+	+
10	MI-Mito	+ / ++	-	++ / -	1%	-	-
16	MI-Mito	- / +	-	+ / -	1%	+	-
17	MI-Mito	+ / ++	-	+++ / +	1%	+	-
18	MI-Mito	- / +	-	+ / -	1%	+	-
20	MI-Mito	+ / +	-	++ / +	2%	-	-
22	MI-Mito	+ / +	-	++ / -	3%	-	+
23	MI-Mito	+ / +	-	+ / -	10%	-	-
24	MI-Mito	+ / ++	-	+ / -	5%	-	-
7	MCI	+++ / +	+	+++ / +	10%	+	+
8	MCI	+ / +	+	++ / ++	5%	-	-
9	MCI	+ / +	+	++ / +	1%	+	-
11	MCI	++ / +	+	+ / -	1%	-	-
12	MCI	+ / +	+	+++ / ++	2%	++	-
13	MCI	++ / +	+	++ / -	1%	-	-
14	MCI	+ / ++	+	++ / -	1%	+	-
15	MCI	++ / ++	+	++ / -	5%	-	+
19	MCI	+ / +	+	++ / -	1%	++	-
21	MCI	+ / ++	+	++ / -	7%	+	+

Tabela 10 - Achados imunohistoquímicos na histologia muscular de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

n	Grupo	CD68	CD8	CD4	MHC	p62	tdp-43
1	MI-Mito	++	++	++	++	-	-
2	MI-Mito	++	+	+	++	-	+
3	MI-Mito	++	+	++	+	-	-
4	MI-Mito	++	+	++	++	-	-
5	MI-Mito	+	+	+	+	-	-
6	MI-Mito	+	+	+	+	+	-
10	MI-Mito	++	+	++	++	-	-
16	MI-Mito	+	+	+	+++	-	-
17	MI-Mito	++	++	++	+++	+	-
18	MI-Mito	+	+	+	++	-	-
20	MI-Mito	+	+	+	+++	-	-
22	MI-Mito	++	++	++	+++	+	-
23	MI-Mito	+	+	+	+++	-	-
24	MI-Mito	++	+	+	++	-	-
7	MCI	+++	+++	+++	++	+	+
8	MCI	++	++	++	+++	-	-
9	MCI	+++	+++	+++	++	++	+
11	MCI	+	+	+	+	+	+
12	MCI	+++	+++	+++	++	+	-
13	MCI	++	++	++	+++	++	+
14	MCI	++	++	++	++	+	-
15	MCI	++	++	++	+++	++	+
19	MCI	++	++	++	++	-	-
21	MCI	++	++	++	++	-	-

4.3 Critérios Diagnósticos

Aplicamos dois dos critérios diagnósticos publicados na literatura médica para MCI nos dois grupos de participantes e conforme o esperado, os mesmos

foram mais significativamente positivos em pacientes com MCI quando comparados àqueles com MI-Mito (Tabela 11).

Tabela 11 - Critérios diagnósticos para Miosite por Corpos de Inclusão aplicados aos pacientes do estudo classificados como Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

	MI-Mito, N = 14 ¹	MCI, N = 10 ¹	Valor p ²
Critério <i>European Neuromuscular Center</i> (provável ou definido)	3 (21,4%)	9 (90,0%)	<0,001
Critério de Lloyd (compatível com MCI)	7 (50,0%)	10 (100,0%)	0,019

¹n (%)

²Teste qui-quadrado de independência; Teste exato de Fisher

4.4 Avaliação de Ressonância Magnética de Corpo Inteiro

A avaliação radiológica com RNM de corpo inteiro foi realizada em todos os 24 pacientes incluídos no estudo, sendo avaliados diversos parâmetros radiológicos (Tabelas 12, 13, 14, 15, 16 e 17).

Dentre os grupamentos musculares avaliados por RNM de corpo inteiro, a presença de atrofia, lipossustituição ou edema foi semelhante na vasta maioria dos músculos de pacientes com MI-Mito e MCI (Tabelas 12 a 15). Por outro lado, pacientes com MCI apresentaram maior prevalência radiológica de atrofia ou lipossustituição nos músculos bíceps femoral, semimembranoso, grácil, tensor da fáscia lata e gastrocnêmio lateral quando comparados a indivíduos com MI-Mito (Tabela 12). Com relação à presença de edema na RNM de corpo inteiro (Tabela 14), apenas o músculo vasto medial demonstrou maior presença de edema em pacientes com MCI do que naqueles com MI-Mito (100% vs. 57,1%, respectivamente, p=0,01).

O *heatmap* demonstrou que os músculos com maior grau médio de lipossustituição na RNM de corpo inteiro de ambos os grupos de pacientes foram o quadríceps e gastrocnêmio medial (Figuras 8, 9, 11 e 13). Contudo, é possível observar nesse método visual tendência de pacientes com MCI

apresentar mais músculos com grau médio de lipossustituição maior quando comparados a indivíduos com MI-Mito. Não houve diferença estatisticamente significativa no grau médio de lipossustituição dos vários músculos avaliados na RNM de corpo inteiro de pacientes com MI-Mito e MCI (Tabela 17). Destacamos que houve uma tendência de pacientes com MCI apresentarem uma maior média de músculos com atrofia ou lipossustituição na RNM de corpo inteiro quando comparados a Mi-Mito (37,9 e 24,6, respectivamente, $p=0.05$) (Tabela 16).

Edema muscular (Figura 10) em pelo menos um músculo na RNM de corpo inteiro foi encontrado na maioria dos pacientes avaliados com MI-Mito e MCI, porém não havendo diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 16). O número médio de músculos com edema por paciente também foi similar entre os dois grupos de participantes do estudo (Tabela 16).

Assimetria nos achados radiológicos na RNM de corpo inteiro foi observada na maioria dos participantes do estudo, contudo não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com MI-Mito e MCI (Tabela 16).

A maior parte dos participantes com MI-Mito e MCI apresentaram músculo reto femoral relativamente poupado em comparação com outros músculos do quadríceps na RNM de corpo inteiro (Figura 11), entretanto também não foi constatada diferença estatisticamente relevante entre os grupos neste quesito (Tabela 16).

O músculo dos membros superiores mais comprometido por edema, atrofia ou lipossustituição na RNM de corpo inteiro em ambos os grupos de paciente com MI-Mito e MCI foi o flexor profundo dos dedos (Figura 12). Apesar de não ser estatisticamente significativa, houve uma tendência de maior acometimento radiológico desses músculos em indivíduos com MCI quando comparados àqueles com MI-Mito (100% vs. 64,3%, respectivamente, $p=0,05$).

Tabela 12 - Presença de atrofia ou liposs substituição avaliada por RNM de corpo inteiro em músculos dos membros inferiores de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

	MI-Mito, N = 14 ¹	MCI, N = 10 ¹	Valor p ²
Vasto lateral	14 (100%)	10 (100%)	1,0
Vasto medial	11 (78,5%)	8 (80%)	0,93
Vasto intermédio	9 (64,2%)	8 (80%)	0,40
Reto femoral	5 (35,7%)	6 (60%)	0,23
Bíceps femoral	5 (35,7 %)	8 (80%)	0,03
Semimembranoso	9 (64,2%)	10 (100%)	0,03
Semitendinoso	6 (42,8%)	8 (80%)	0,06
Grácil	4 (28,5%)	8 (80%)	0,03
Sartório	6 (42,8%)	7 (70%)	0,18
Tensor da fáscia lata	6 (42,8%)	9 (90%)	0,01
Adutores	6 (42,8%)	8 (80%)	0,06
Ileopsoas	2 (14,2%)	1 (10%)	1,0
Glúteo máximo	2 (14,2%)	3 (30%)	0,61
Glúteo médio	4 (28,5%)	2 (20%)	1,0
Glúteo mínimo	8 (57,1%)	10 (100%)	0,16
Gastrocnêmio medial	12 (85,7%)	10 (100%)	0,21
Gastrocnêmio lateral	5 (37,5%)	8 (80%)	0,03
Sóleo	8 (57,1%)	9 (90%)	0,08
Tibial anterior	6 (42,8%)	7 (70%)	0,18
Tibial posterior	6 (42,8%)	5 (50%)	0,72
Extensor longo dos dedos	4 (28,5%)	6 (60%)	0,21
Fibulares	6 (42,8%)	7 (70%)	0,18

¹n (%)

²Teste qui-quadrado de independência; Teste exato de Fisher

Tabela 13 - Presença de atrofia ou liposs substituição avaliada por RNM de corpo inteiro em músculos dos membros superiores de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

	MI-Mito, N = 14 ¹	MCI, N = 10 ¹	Valor p ²
Bíceps braquial	5 (37,5%)	5 (50%)	0,48
Tríceps	3 (21,4%)	3 (30%)	0,66
Deltóide	3 (21,4%)	3 (30%)	0,66
Flexor ulnar do carpo	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Flexor radial do carpo	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Flexores dos dedos	9 (64,2%)	9 (90%)	0,15
Braquiorradial	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Extensores do carpo	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Extensor comum dos dedos	2 (14,2%)	4 (40%)	0,19
Supinador e pronador quadrado	1 (7,1%)	1 (10%)	1,0

¹n (%)

²Teste qui-quadrado de independência; Teste exato de Fisher

Tabela 14 - Presença de edema em músculos dos membros inferiores avaliada por RNM de corpo inteiro em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

	MI-Mito, N = 14 ¹	MCI, N = 10 ¹	Valor p ²
Vasto lateral	8 (57,1%)	9 (90%)	0,08
Vasto medial	8 (57,1%)	10 (100%)	0,01
Vasto intermédio	2 (14,2%)	4 (40%)	0,19
Reto femoral	5 (35,7%)	5 (50%)	0,48
Bíceps femoral	5 (35,7%)	5 (50%)	0,48
Semimembranoso	3 (21,4%)	5 (50%)	0,20
Semitendinoso	2 (14,2%)	2 (20%)	1,0
Grácil	0 (0%)	1 (10%)	0,41
Sartório	1 (7,1%)	1 (10%)	1,0
Tensor da fáscia lata	1 (7,1%)	2 (20%)	0,55
Adutores	5 (35,7%)	4 (40%)	1,0
Ileopsoas	2 (14,2%)	0 (0%)	0,49
Glúteo máximo	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Glúteo médio	1 (7,1%)	0 (0%)	1,0
Glúteo mínimo	1 (7,1%)	3 (30%)	0,27
Gastrocnêmio medial	7 (50%)	6 (60%)	0,62
Gastrocnêmio lateral	3 (21,4%)	5 (50%)	0,20
Sóleo	4 (28,5%)	6 (60%)	0,21
Tibial anterior	4 (28,5%)	6 (60%)	0,21
Tibial posterior	3 (21,4%)	3 (30%)	0,66
Extensor longo dos dedos	2 (14,2%)	3 (30%)	0,61
Fibulares	4 (28,5%)	3 (30%)	1,0

¹n (%)

²Teste qui-quadrado de independência; Teste exato de Fisher

Tabela 15 - Presença de edema muscular avaliada por RNM de corpo inteiro em músculos dos membros superiores de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

	MI-Mito, N = 14 ¹	MCI, N = 10 ¹	Valor p ²
Bíceps braquial	2 (14,2%)	2 (20%)	1,0
Tríceps	2 (14,2%)	3 (30%)	0,61
Deltóide	1 (7,1%)	0 (0%)	1,0
Flexor ulnar do carpo	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Flexor radial do carpo	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Flexores dos dedos	4 (28,5%)	3 (30%)	1,0
Braquiorradial	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Extensores do carpo	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Extensor comum dos dedos	2 (14,2%)	2 (20%)	1,0
Supinador e pronador quadrado	0 (0%)	0 (0%)	1,0

¹n (%)

²Teste qui-quadrado de independência; Teste exato de Fisher

Tabela 16 - Resultado de alguns parâmetros da avaliação de imagem muscular através de RNM de corpo inteiro em pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI)

	MI-Mito, N = 14 ¹	MCI, N = 10 ¹	Valor p ²
Edema muscular em pelo menos um músculo avaliado	12 (85,7%)	10 (100%)	0,493
Assimetria nos achados radiológicos	10 (71,4%)	8 (80%)	0,63
Reto femoral relativamente poupado em comparação com outros músculos do quadríceps	13 (92,9%)	8 (80%)	0,550
Comprometimento do músculo flexor profundo dos dedos	9 (64,3%)	10 (100%)	0,053
Flexor profundo dos dedos mais comprometido que extensores dos dedos	7 (50,0%)	9 (90%)	0,079
Número de músculos com atrofia ou lipossustituição (média por paciente)	24,6 (17,7)	37,9 (12,0)	0,057
Número de músculos com edema (média por paciente)	11,3 (12,0)	17,5 (7,9)	0,120

¹n (%); Média (Desvio Padrão)

²Teste exato de Fisher; Teste de soma de postos de Wilcoxon

Figura 10 - Secção transversal de RNM muscular na sequência STIR da região inferior da coxa demonstrando hipersinal da musculatura do quadríceps (edema) em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão (seta amarela)

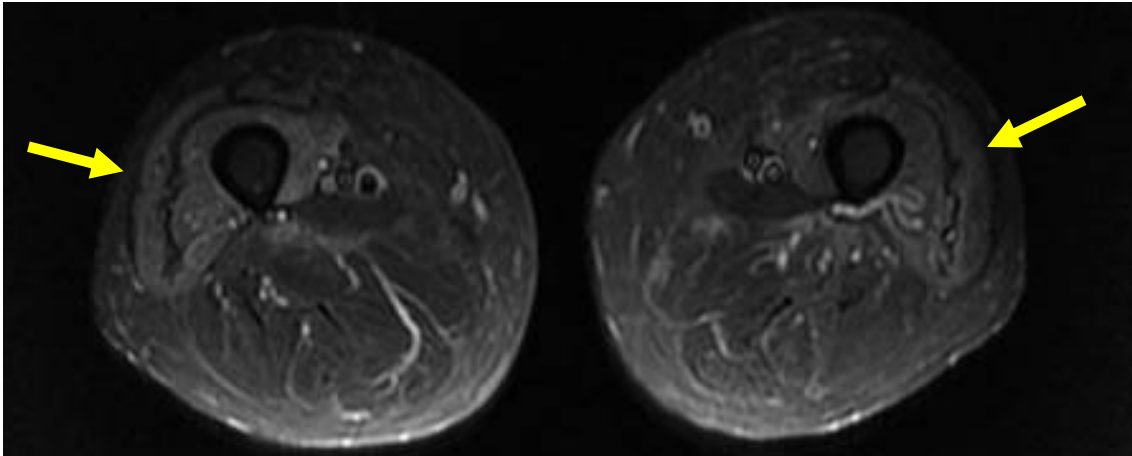


Figura 11 - Corte transversal de RNM muscular na sequência T1 da região inferior da coxa demonstrando hipossinal da musculatura do quadríceps (atrofia e lipossubstituição) com relativa preservação do músculo reto femoral em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão (seta verde)

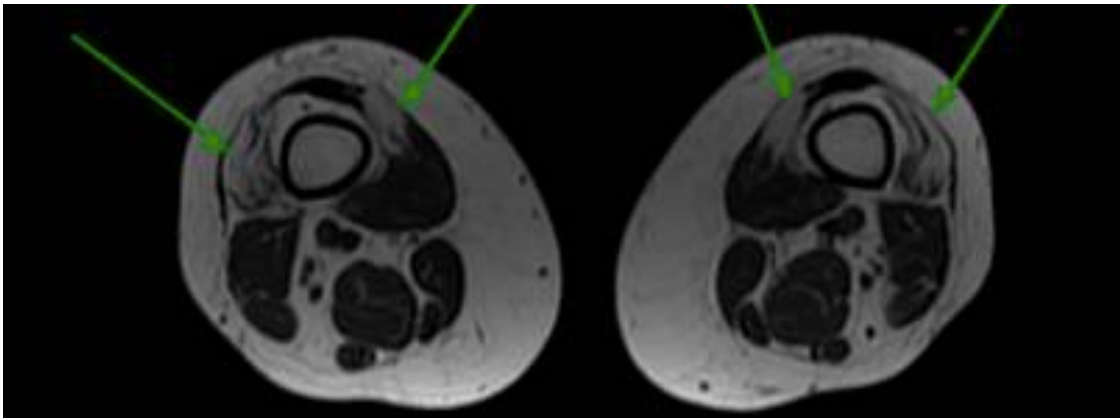


Figura 12 - Secção transversal de RNM de corpo inteiro na sequência T1 demonstrando hipossinal (atrofia e lipossustituição) da musculatura dos flexores profundos dos dedos (seta branca) e musculatura paravertebral (seta amarela) em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão

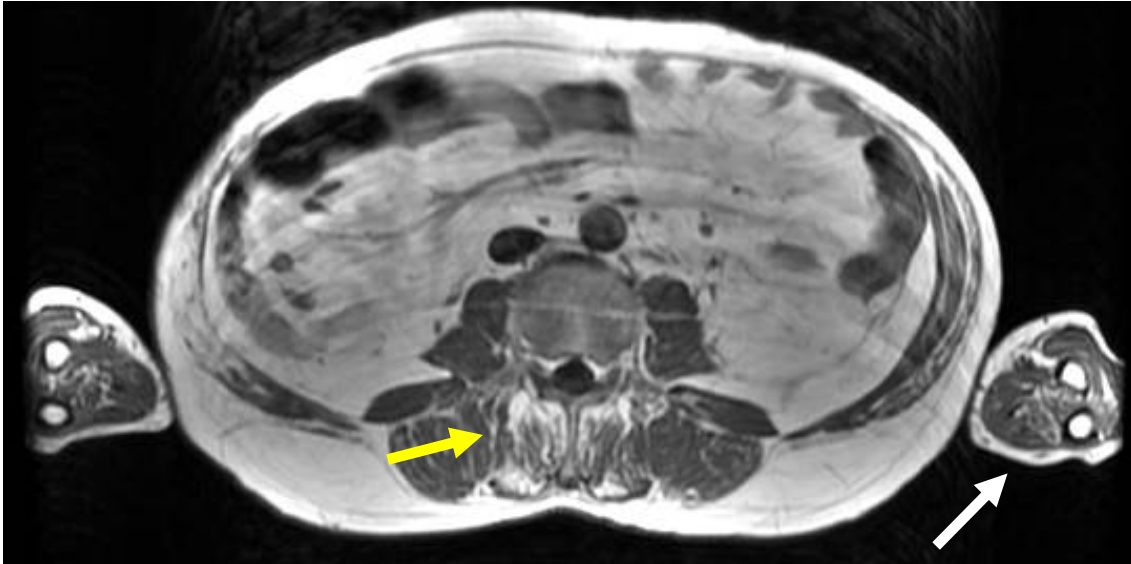


Figura 13 - Corte transversal de RNM muscular na sequência T1 da região da perna demonstrando hipossinal da musculatura do gastrocnêmio medial (atrofia e lipossustituição) em paciente com Miosite por Corpos de Inclusão (seta amarela)

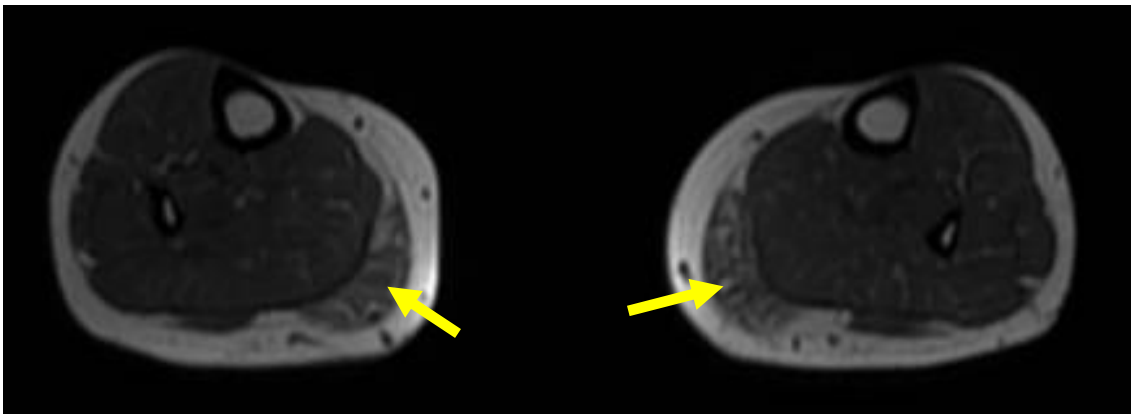


Tabela 17 - Grau médio de liposs substituição em músculos de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite com Corpos de Inclusão (MCI) avaliados por RNM de corpo inteiro (*continua*)

Músculo	MCI, N = 10¹	MI-Mito, N = 14¹	Valor p²
Gastrocnêmio medial	3,6 (0,7)	3,0 (1,2)	0,305
Vasto lateral	3,3 (0,8)	3,3 (0,8)	0,850
Vasto intermédio	3,1 (1,2)	2,4 (1,3)	0,219
Vasto medial	3,0 (1,1)	2,7 (1,2)	0,629
Semimembranoso	2,8 (0,8)	2,0 (1,1)	0,056
Glúteo mínimo	2,7 (0,7)	2,0 (1,1)	0,071
Sóleo	2,7 (1,0)	2,0 (1,1)	0,138
Tensor da fáscia lata	2,6 (1,1)	1,8 (1,1)	0,072
Fibulares	2,5 (1,3)	1,7 (1,0)	0,105
Sartório	2,5 (1,2)	1,9 (1,2)	0,239
Bíceps femoral	2,4 (1,1)	1,9 (1,2)	0,215
Semitendíneo	2,2 (1,1)	1,9 (1,2)	0,386
Grácil	2,2 (1,0)	1,7 (1,3)	0,095
Tibial anterior	2,2 (1,0)	1,6 (0,9)	0,113
Flexores dos dedos	2,2 (0,9)	2,1 (1,2)	0,524
Gastrocnêmio lateral	2,2 (1,1)	1,9 (1,3)	0,251
Reto femoral	2,1 (1,1)	1,6 (0,9)	0,210
Adutores	2,1 (0,9)	1,7 (1,0)	0,153
Bíceps braquial	1,9 (1,1)	1,6 (1,0)	0,533
Extensor longo dos dedos	1,7 (0,7)	1,4 (0,6)	0,207
Tibial posterior	1,6 (0,7)	1,6 (0,9)	0,767
Glúteo máximo	1,5 (1,0)	1,4 (1,1)	0,482
Tríceps	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	0,699
Deltóide	1,4 (0,7)	1,5 (1,1)	0,817
Extensor comum dos dedos	1,4 (0,5)	1,3 (0,8)	0,229
Iliopsoas	1,3 (0,9)	1,3 (0,7)	0,878

Tabela 17 - Grau médio de liposs substituição em músculos de pacientes com Miopatia Inflamatória com alterações Mitocondriais (MI-Mito) e Miosite com Corpos de Inclusão (MCI) avaliados por RNM de corpo inteiro (*continua*)

Músculo	MCI, N = 10¹	MI-Mito, N = 14¹	Valor p²
Glúteo médio	1,3 (0,7)	1,6 (1,1)	0,616
Supinador e pronador	1,1 (0,3)	1,1 (0,5)	0,903
Flexor ulnar do carpo	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	
Flexor radial do carpo	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	
Braquiorradial	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	
Extensores do carpo	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	

¹Média (Desvio Padrão)

²Teste de soma de postos de Wilcoxon

5. Discussão

Os nossos resultados trazem informações clínicas e de imagem muscular em um grupo de pacientes com MI-Mito, visando uma comparação com a MCI. Até o momento foram publicados poucos estudos observacionais e séries de casos especificamente relacionados ao conceito de MI-Mito. Nossa casuística é composta de 14 casos de uma população com características clínicas similares às previamente descritas.

A idade média dos nossos participantes com MI-Mito foi 56,9 anos, apresentando valores relativamente semelhantes aos encontrados na literatura que variam de 45,5 anos a 69,5 anos (Blume et al., 1997; Levine e Pestronk, 1998; Temiz et al., 2009; Siepmann et al., 2013; Papadimas et al., 2019; Winkler et al., 2021; Kleefeld et al., 2022). Os nossos resultados de idade significativamente menor em pacientes com MI-Mito quando comparados a MCI também estão de acordo com publicações anteriores (Winkler et al., 2021). De forma geral, parece que esses pacientes se apresentam com idade significativamente maior que indivíduos com PM e um pouco menor que aqueles com MCI (Dimachkie et al., 2014).

De forma semelhante a estudos anteriores, a maioria dos pacientes com MI-Mito no nosso estudo foi do sexo feminino (71,4%). As publicações com maior casuística de indivíduos com MI-Mito encontram prevalência de 62% e 72% no sexo feminino (Temiz et al., 2009; Kleefeld et al., 2022). Esse dado epidemiológico é contrastante com relação a MCI, a qual predomina no sexo masculino (Molberg e Dobloug, 2016).

Os nossos pacientes com MI-Mito apresentaram relatos de doenças autoimunes como comorbidades (um diagnóstico doença de Doença de Sjogren, um caso de psoríase e um indivíduo com artrite reumatoide), o que parece estar em consonância com a literatura prévia. Um estudo com 25 pacientes diagnosticados com MI-Mito encontrou em 32% dos indivíduos doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, e doença

mista do tecido conjuntivo (Kleefeld et al., 2022). Três indivíduos com MI-Mito em nossa casuística relataram antecedente de neoplasia, não tendo sido reportada associação com malignidade em publicações anteriores. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa na presença de câncer entre pacientes com MI-Mito e MCI no nosso estudo.

Os participantes do nosso trabalho obtiveram o diagnóstico definitivo de MI-Mito de forma tardia, em média 58,9 meses após o início dos primeiros sintomas. Esses dados são semelhantes a uma série de casos que obteve definição diagnóstica com tempo médio de 63 meses após instalação dos sintomas na MI-Mito (Papadimas et al., 2019). Estudos observacionais em pacientes com MCI demonstram tempo médio para o diagnóstico entre 4 a 5,6 anos (Cortese et al., 2013; Dobloug et al., 2015). Não houve diferença significativa no tempo para diagnóstico entre pacientes com MI-Mito e MCI na nossa casuística. Dessa forma, assim como a MCI, a MI-Mito parece ser uma condição de difícil reconhecimento e até mesmo potencialmente subdiagnosticada (Namsrai et al., 2022).

Do ponto de vista clínico, os pacientes da nossa casuística com MI-Mito exibiram fenótipo mais heterogêneo do que aqueles diagnosticados com MCI. Os nossos participantes com MI-Mito se apresentaram com sintomas dinâmicos como mialgia, fraqueza muscular de predomínio proximal, fraqueza muscular proeminente do quadríceps e flexores dos dedos ou até mesmo fraqueza muscular difusa. Por outro lado, pacientes com MCI da nossa coorte se apresentaram de forma significativamente mais frequente com fraqueza muscular proeminente do quadríceps e flexores dos dedos quando comparados a indivíduos com MI-Mito. A maior presença de quedas precoces e *fist sign* em pacientes com MCI também reforça a preponderância de comprometimento da musculatura do quadríceps e flexora dos dedos nesses casos. Blume et al não especificam um fenótipo de fraqueza peculiar ou listam os músculos mais acometidos, porém mencionam que os pacientes com MI-Mito apresentavam fraqueza muscular proximal de predomínio no quadríceps, algumas vezes acometendo o músculo tibial anterior, evoluindo com lenta progressão (Blume et al., 1997). Temiz et al por outro lado, relataram que os pacientes com MI-Mito e

principalmente MCI apresentavam fraqueza seletiva dos músculos quadríceps e flexores dos dedos mais frequentemente que PM (Temiz et al., 2009). Papadimas et al descreveram fraqueza muscular sem clara seletividade em seus pacientes com MI-Mito, com padrão de fraqueza proximal predominando em cinturas ou de distribuição mais difusa, inclusive com um indivíduo apresentando cabeça caída (Papadimas et al., 2019). Dentre sete pacientes com MI-Mito, Wrinkler et al encontraram apenas dois pacientes com fenótipo de fraqueza proeminente nos músculos quadríceps e flexores profundos dos dedos, sendo que a maioria referia sintomas dinâmicos como mialgias ou câimbras (Winkler et al., 2021). Kleefeld et al evidenciaram um padrão clínico heterogêneo relativamente semelhante ao encontrado no nosso estudo na MI-Mito: a maioria dos participantes tinha fenótipo de fraqueza proximal (n=15), alguns casos eram oligossintomáticos com sintomas dinâmicos (n=5) e poucos pacientes apresentavam o aspecto de fraqueza muscular proeminente nos músculos quadríceps e flexores dos dedos (n=4) (Kleefeld et al., 2022). Como previamente referido, também evidenciamos em nossa amostra esse fenótipo de MI-Mito caracterizado por quadro clínico com pouca fraqueza muscular, oligossintomáticos e com sintomas dinâmicos como mialgia, câimbras e fadiga. Observamos particularmente que mialgia foi significativamente mais encontrada em pacientes com MI-Mito quando comparados a MCI. Temiz et al já tinham notado prevalência elevada de mialgia em pacientes com MI-Mito (42%) (Temiz et al., 2009).

Em algumas séries de casos publicadas, pacientes com MI-Mito foram considerados resistentes a terapia com corticoesteróides (Blume et al., 1997; Temiz et al., 2009). Entretanto, Siepmann et al relataram melhora gradual da força muscular em dois pacientes com MI-Mito após uso de prednisona (Siepmann et al., 2013). Papadimas et al descreveram melhora dos sintomas em três pacientes com MI-Mito após imunossupressores (prednisona associado a metotrexate ou micofenolato de mofetila), ao passo que um dos casos não respondeu à terapêutica (Papadimas et al., 2019). Winkler et al relataram melhora em dois dos nove pacientes descritos com MI-Mito após imunossupressão (Winkler et al., 2021). Os participantes do nosso trabalho com diagnóstico de MI-Mito não referiram melhora com prednisona, porém três dos pacientes relataram redução

subjetiva dos sintomas com o uso de metotrexato. Esse achado encontra semelhança na série de Levine et al, os quais descreveram melhora sintomatológica em cinco de sete pacientes com MI-Mito tratados com metotrexato (Levine e Pestronk, 1998).

Do ponto de vista dos parâmetros radiológicos avaliados no nosso estudo, a RNM de corpo inteiro apresentou diversas similaridades em pacientes com MI-Mito e MCI. A ampla maioria dos músculos avaliados na RNM de corpo inteiro apresentou semelhança na presença de comprometimento muscular por edema, atrofia ou liposs substituição em pacientes com MI-Mito e MCI. Os músculos com maior grau médio de liposs substituição na RNM de corpo inteiro foram o quadríceps e gastrocnêmio medial em ambos os grupos de MI-Mito e MCI. Esses dados são relevantes pois o envolvimento distal dos músculos vasto intermédio e medial do quadríceps na RNM muscular é inclusive considerado um padrão radiológico típico de MCI por alguns autores (Tasca et al., 2015). Adicionalmente, existem uma série de publicações na literatura que relatam o gastrocnêmio medial como o músculo da perna mais consistentemente afetado na RNM muscular de pacientes com MCI (Reimers et al., 1994; Phillips et al., 2001; Degardin et al., 2010; Cox et al., 2011). A maioria dos nossos participantes com MI-Mito e MCI apresentou padrão radiológico do músculo reto femoral relativamente poupado em relação aos outros músculos do quadríceps na RNM de corpo inteiro. Cox et al e Phillips et al em dois estudos de RNM muscular que avaliaram 50 pacientes com MCI também reportaram músculo reto femoral relativamente poupado em comparação com os outros músculos do quadríceps (Cox et al., 2011; Phillips et al., 2001). O músculo dos membros superiores mais comprometido na nossa série por edema, atrofia ou liposs substituição na RNM de corpo inteiro foi o flexor profundo dos dedos em ambos os pacientes com MI-Mito e MCI. Guimarães et al em um estudo de RNM muscular com 12 pacientes diagnosticados com MCI também encontraram o flexor profundo dos dedos como o músculo mais afetado no antebraço, estando acometido em 83% dos indivíduos avaliados (Guimarães et al., 2019). Outras séries de casos também destacam o envolvimento distal nos membros superiores preferencialmente do músculo flexor profundo dos dedos na RNM muscular de pacientes com MCI (Cantwell et al., 2005; Phillips et al., 2001; Cox et al., 2011). Adicionalmente,

acometimento radiológico assimétrico na RNM de corpo inteiro também foi observado na maior parte dos casos de MI-Mito e MCI na nossa casuística. Dion et al também encontraram padrão radiológico de lipossustituição assimétrica significativamente mais frequente em pacientes com MCI quando comparados a PM em um estudo com 50 pacientes (Dion et al., 2002). A maioria dos nossos pacientes com MI-Mito e MCI apresentou maior número de músculos com atrofia ou lipossustituição do que edema na RNM de corpo inteiro. Esse padrão de maior presença relativa de atrofia e lipossustituição comparativamente a edema na RNM muscular foi relatado previamente em MCI (Pilania e Jankharia, 2022).

Entretanto, também foram notadas algumas tendências de diferenças na RNM de corpo inteiro entre pacientes com MI-Mito e MCI. Quando comparados a MI-Mito na RNM de corpo inteiro, houve tendência de indivíduos com MCI apresentarem um maior número médio de músculos com atrofia ou lipossustituição e maior comprometimento do músculo flexor profundo dos dedos. Salientamos também que indivíduos com MCI apresentaram maior presença radiológica de atrofia ou lipossustituição nos músculos bíceps femoral, semimembranoso, grácil, tensor da fáscia lata e gastrocnêmio lateral quando comparados a indivíduos com MI-Mito. Apenas o músculo vasto medial demonstrou maior presença de edema na RNM de corpo inteiro em pacientes com MCI do que naqueles com MI-Mito. Esses dados não tem parâmetro de comparação na literatura pois não há estudos de imagem muscular relatados em MI-Mito.

O nosso estudo apresenta uma série de limitações que devem ser mencionadas para a mais adequada interpretação de seus achados. Em primeiro lugar, a natureza retrospectiva do desenho limita a capacidade de conclusões mais assertivas, porém em uma condição rara como a MI-Mito essa foi a forma mais viável que encontramos para realizar esse estudo preliminar. Além disso, o critério diagnóstico para pacientes com MI-Mito não é bem descrito na literatura, havendo controvérsia principalmente com relação ao número de corte de fibras COX- que define essa condição. Como MI-Mito é uma entidade rara com poucos dados disponíveis até o momento, nossa opção foi seguir os estudos disponíveis na literatura que incluíram pacientes com número maior ou igual a 1% de fibras

COX- para aumentar a sensibilidade diagnóstica (Temiz et al., 2009; Papadimas et al., 2019; Wrinkler et al., 2021). No entanto, outros autores utilizaram como critério de inclusão mais específico para MI-Mito presença maior que 3% de fibras COX- (Kleefeldt 2022). A seleção de pacientes inicialmente apenas com dados histopatológicos desconsiderando informações clínicas também apresenta limitações, porém foi a forma utilizada pelas publicações previamente descritas para incluir participantes. Entretanto, vale salientar que a maioria dos pacientes com MI-Mito na nossa casuística não preenche os Critérios do *European Neuromuscular Center* para MCI provável ou definida. A característica transversal do nosso trabalho também limita o poder para caracterizar melhor a MI-Mito do ponto de vista clínico, radiológico e patológico. O estudo de Temiz et al repetiu biópsia muscular no seguimento de longo prazo em pacientes com MI-Mito, encontrando posteriormente vacúolos marginados típicos de MCI em 44% deles. (Temiz et al., 2009). Na maior série publicada na literatura com 25 casos de MI-Mito, Kleefeldt et al encontraram que até 93% dos pacientes com MI-Mito evoluíram do ponto de vista clínico-histológico para MCI ao longo do tempo (Kleefeldt et al., 2022). Esses autores sugerem que MI-Mito pertence ao espectro da MCI, podendo inclusive a MI-Mito ser classificada como uma forma precoce de MCI. Os nossos achados radiológicos evidenciando semelhanças na RNM muscular de corpo inteiro de pacientes com MI-Mito e MCI podem auxiliar a suportar essas sugestões. Também não conseguimos incluir um terceiro grupo de pacientes com PM para realizar comparações com essa condição. O estudo de Temiz et al incluiu pacientes com PM, concluindo que indivíduos com MI-Mito eram mais velhos, tinham mais fraqueza seletiva de quadríceps, CPK menor e pior resposta a imunossupressão quando comparados a PM (Temiz et al., 2009).

Concluindo, as MI são um grupo de doenças que vem sofrendo significativas modificações em sua classificação ao longo dos últimos anos. Além dos dados clínicos, laboratoriais e patológicos, a utilização de exames radiológicos como a RNM tem contribuído de forma decisiva no diagnóstico e melhor definição fenotípica dessas doenças. Uma nova condição emergente conhecida como MI-Mito tem sido descrita em poucas séries de casos recentemente. Essa condição tem sido caracterizada de forma geral por início tardio dos sintomas geralmente acima dos 50 anos, predomínio no sexo

feminino, leve aumento de CK, infiltrado inflamatório com alterações mitocondriais na histologia muscular e relativa refratariedade a imunossupressão. O nosso estudo acrescenta uma quantidade significativa de novos casos de MI-Mito, revelando um espectro clínico heterogêneo dessa condição que pode se apresentar com fraqueza muscular proximal do tipo cinturas, comprometimento muscular seletivo do quadríceps e flexores dos dedos ou até mesmo de forma oligossintomática. Descrevemos de modo pioneiro os achados de imagem na RNM de corpo inteiro em pacientes com MI-Mito, sendo caracterizada relativa semelhança radiológica comparativamente a pacientes com MCI. Ainda permanece incerto atualmente se a MI-Mito representa uma forma atípica de PM, uma variante da MCI ou até mesmo um novo subtipo peculiar de miopatia inflamatória. Os achados radiológicos similares encontrados entre MI-Mito e MCI podem suportar a hipótese que MI-Mito é uma forma de apresentação precoce da MCI, particularmente no sexo feminino.

6. Conclusões

- ✓ Pacientes com MI-Mito apresentaram um fenótipo radiológico semelhante aos participantes com MCI na RNM muscular de corpo inteiro.
- ✓ A ampla maioria dos músculos avaliados na RNM de corpo inteiro estava comprometida de forma semelhante nos indivíduos com MCI e MI-Mito.
- ✓ O músculo dos membros superiores mais afetado na RNM de corpo inteiro nos pacientes com MI-Mito e MCI foi o flexor profundo dos dedos.
- ✓ A RNM de corpo inteiro dos pacientes com MCI apresentou maior presença de atrofia ou lipossustituição dos músculos bíceps femoral, semimembranoso, semitendinoso, grácil, tensor da fáscia lata e gastrocnêmio lateral quando comparado a participantes com MI-Mito.
- ✓ Houve uma tendência de pacientes com MCI apresentarem maior número de músculos com atrofia ou lipossustituição na RNM de corpo inteiro quando comparados a participantes com MI-Mito.
- ✓ Os músculos com maior grau médio de lipossustituição na RNM de corpo inteiro foram o quadríceps femoral e gastrocnêmio medial em ambos os grupos de pacientes com MI-Mito e MCI.
- ✓ A distribuição das alterações radiológicas na RNM de corpo inteiro foi assimétrica na maioria dos pacientes com MI-Mito e MCI.
- ✓ O padrão radiológico de músculo reto femoral relativamente poupado em comparação aos demais músculos do quadríceps foi observado na maior parte dos pacientes com MI-Mito e MCI submetidos a RNM de corpo inteiro.
- ✓ Pacientes com MI-Mito foram significativamente mais jovens que os indivíduos com MCI.
- ✓ Houve uma proporção significativamente maior de pacientes do sexo feminino no grupo de MI-Mito em comparação com MCI.
- ✓ O fenótipo clínico da MI-Mito foi heterogêneo, podendo se apresentar de forma oligossintomática, com fraqueza muscular proximal em padrão de cinturas, com fraqueza muscular proeminente nos músculos quadríceps ou flexores dos dedos e com fraqueza muscular difusa.

- ✓ Os pacientes com MCI se apresentaram mais frequentemente com o fenótipo de fraqueza proeminente nos músculos quadríceps ou flexores dos dedos quando comparados aos indivíduos com MI-Mito.
- ✓ Sintoma dinâmico como mialgia foi mais frequente em pacientes com MI-Mito quando comparado àqueles com MCI.
- ✓ Não houve diferença estatisticamente significativa no comprometimento funcional da marcha, comorbidades ou níveis de CK em pacientes com MI-Mito e MCI.

7. Anexos

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título do projeto: **Análise da musculatura esquelética em pacientes com formas típicas e atípicas de miosite por corpos de inclusão através de ressonância magnética e ultrassom.**

Pesquisador Principal: **Edmar Zanoteli CRM68120**

Pesquisadores Executantes: **Júlio Brandão Guimarães (CRM) e Wagner Cid Palmeira Cavalcante**

Instituição: **Radiologia Laboratório Fleury Medicina e Saúde**

Essas informações estão sendo fornecidas ao Sr (a) para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar os principais grupos musculares das pernas e dos braços através de ressonância magnética e eventualmente de ultrassom em pessoas que tem diagnóstico de inflamação muscular, em especial aquelas pessoas que tem diagnóstico de miosite com corpos de inclusão e polimiosite com alterações das mitocôndrias. Estes diagnósticos foram feitos no Sr (a) através de exame de biópsia muscular realizado previamente. Reforçamos que este estudo não prevê repetição do exame da biópsia muscular.

Inflamação do músculo é uma condição que ocorre geralmente em pessoas adultas e causa fraqueza muscular progressiva quando não tratada adequadamente. Tem várias formas de inflamação muscular, e alguns nomes médicos conhecidos incluem “polimiosite”, “miosite com corpos de inclusão”, “miopatia necrotizante” e “polimiosite com alteração das mitocôndrias”. É muito importante sabermos como diferenciar entre estas diversas formas de inflamação muscular para melhor orientar o paciente quanto ao seu tratamento. A biópsia do músculo é um exame bastante útil para ajudar nesta diferenciação, mas é um exame invasivo e muitas vezes não é conclusivo. Assim, há necessidade de identificarmos exames não invasivos que possam auxiliar os Médicos na diferenciação das diferentes formas de inflamação muscular. O exame de ressonância magnética e de ultrassom vem sendo muito usados

ultimamente neste sentido, pois se trata de exames não invasivos e inócuos que podem fornecer informações de como estão os músculos da maior parte do corpo da pessoa, incluindo pernas e braços. Estas informações vão ajudar a diferenciar os tipos de inflamação muscular e também a gravidade de cada caso.

Um dos procedimentos realizados neste estudo inclui exame de ressonância magnética dos braços e das pernas. Este exame não utiliza meio de contraste endovenoso e não promove nenhum malefício a saúde. O único possível desconforto está relacionado com o tempo em que a pessoa fica dentro do aparelho para realizar a ressonância (por volta de 45 minutos), principalmente nos indivíduos que apresentam claustrofobia (sensação de medo em locais apertados). Alguns pacientes serão convidados também para realizar o ultrassom, com o objetivo de comparar os achados com os da ressonância magnética. E o desconforto do ultrassom é o tempo de permanência na posição deitada (20 min). Não há injeção de contraste ou sedação. Tanto o exame de ressonância magnética quanto o de ultrassom são exames usados rotineiramente na prática médica, sem radiação ou qualquer outro fator que promova qualquer maléfico a saúde do paciente. Portanto, não são exames experimentais.

Dentre os **benefícios** do estudo para você inclui a caracterização do envolvimento muscular a qual é importante para determinar o grau de degeneração muscular e de inflamação, e os grupos musculares mais afetados na doença. Tais informações serão úteis tanto para auxiliar no diagnóstico quanto na escolha da terapia. Além do mais, outros pacientes no futuro poderão se beneficiar de conhecimentos obtidos neste estudo.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Edmar Zanoteli, que pode ser encontrado no endereço (Grupo Fleury – Sede Administrativa, setor de anatomia patológica, Av. Gen. Valdomiro de Lima, 508 - Jabaquara, São Paulo - SP, 04344-070), Telefones 11 3179-0822 (institucional) ou 11 975157219 (celular), e e-mail edmar.zanoteli@grupofleury.com.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em

Pesquisa do Grupo Fleury – Rua General Valdomiro de Lima 508 – Térreo. CEP: 04344-070. E-mail: instituto.fleury@grupofleury.com.br.

Neste estudo é garantido total confidencialidade quanto a sua identificação. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Ao participar deste estudo, é garantido a você o direito de atualização sobre os resultados parciais e finais da pesquisa.

Ao participar deste estudo é garantido a você o direito de indenizações legalmente estabelecidas, em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos no estudo (nexo causal comprovado);

Os pesquisadores assumem o compromisso de utilizar os dados e resultados obtidos somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Análise da musculatura esquelética em pacientes com formas típicas e atípicas de miosite por corpos de inclusão através de ressonância magnética e ultrassom**". Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízo ao meu atendimento no Fleury Medicina e Saúde.

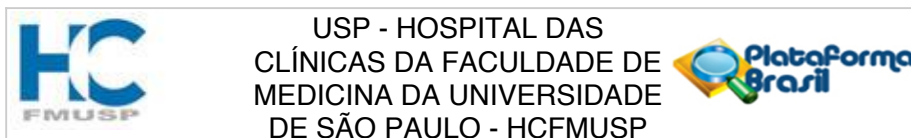
Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Anexo B - Parecer do Comitê de Ética**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da musculatura esquelética em pacientes com formas típicas e atípicas de miosite por corpos de inclusão através de ressonância magnética e ultrassom

Pesquisador: Edmar Zanoteli

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 93788218.0.3001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Fleury S.A

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.460.324

Apresentação do Projeto:

Em carta datada de 27 de maio de 2019, o pesquisador responsável esclarece não se tratar de um novo projeto, dos pacientes serem os mesmos do estudo original, bem como será usado o mesmo TCLE, aprovado na Instituição proponente do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Inclusão de subprojeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos adicionais pois as biópsias já foram realizadas em 2016 a 2018.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador responsável do projeto esclarece que os mesmos componentes serão usados no sub-projeto e os mesmos pacientes serão avaliados no subprojeto.

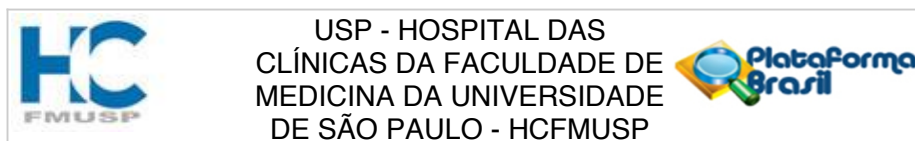
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador responsável esclarece que o mesmo TCLE do projeto original será utilizado no subprojeto por tratar-se do mesmo projeto, apesar do título do subprojeto ser distinto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado o subprojeto: "Análise da musculatura esquelética de pacientes com diagnóstico histológico de miopatia inflamatória com alterações mitocondriais através de ressonância nuclear

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.460.324

magnética", tese de doutorado de Wagner Cid Palmeira Cavalcante.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1329427.pdf	28/05/2019 00:10:18		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_CEP_resposta.pdf	28/05/2019 00:09:38	Edmar Zanoteli	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_etica_doutor.docx	09/03/2019 19:12:50	Edmar Zanoteli	Aceito
Outros	cartaemenda.pdf	09/03/2019 19:12:29	Edmar Zanoteli	Aceito
Outros	Memorando.docx	04/07/2018 19:14:54	Edmar Zanoteli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_fleury_RM_musculo_inflamacao.doc	25/06/2018 18:53:13	Edmar Zanoteli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_RM_US_musculo_inflamatoria.docx	25/06/2018 18:52:57	Edmar Zanoteli	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 18 de Julho de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

8. Referências

Andersson H, Kirkhus E, Garen T, Walle-Hansen R, Merckoll E, Molberg Ø. Comparative analyses of muscle MRI and muscular function in anti-synthetase syndrome patients and matched controls: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2017 Jan 25;19(1):17.

Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology.* 1995;45:1302–4.

Barsotti S, Zampa V, Talarico R, Minichilli F, Ortori S, Iacopetti V, D'ascanio A, Tavoni AG, Bombardieri S, Mosca M, Neri R. Thigh magnetic resonance imaging for the evaluation of disease activity in patients with idiopathic inflammatory myopathies followed in a single center. *Muscle Nerve.* 2016 Oct;54(4):666-72.

Bello R, Bertorini T, Ganta K, Mays W. A Case of Asymptomatic Inclusion Body Myositis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2017 Mar;18(3):132-134.

Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Biomarkers in Inflammatory Myopathies- An Expanded Definition. *Front Neurol.* 2019 Jun 4;10:554.

Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; 59:1406–1411

Blume G, Pestronk A, Frank B, Johns DR. Polymyositis with cytochrome oxidase negative muscle fibres. Early quadriceps weakness and poor response to immunosuppressive therapy. *Brain.* 1997 Jan;120 (Pt 1):39-45.

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292(7):344–347.

Breithaupt M, Schmidt J. Update on treatment of inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 May;15(5):329.

Britson KA, Yang SY, Lloyd TE. New Developments in the Genetics of Inclusion Body Myositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Apr 2;20(5):26. doi: 10.1007/s11926-018-0738-0. Review.

Cantwell C, Ryan M, O'Connell M, Cunningham P, Brennan D, Costigan D, Lynch T, Eustace S. A comparison of inflammatory myopathies at whole-body turbo STIR MRI. *Clin Radiol.* 2005 Feb;60(2):261-7.

Carpenter, S., Karpati, G., Heller, I. & Eisen, A. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology* 1978; 28, 8–17.

Cejas CP, Serra MM, Galvez DFG, Cavassa EA, Taratuto AL, Vazquez GA, Massaro MEL, Schteinschneider AV. Muscle MRI in pediatrics: clinical, pathological and genetic correlation. *Pediatr Radiol*. 2017 May;47(6):724-735.

Chariot P, Ruet E, Authier FJ, Labes D, Poron F, Gherardi R. Cytochrome c oxidase deficiencies in the muscle of patients with inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol*. 1996;91(5):530-6.

Chou, S. M. Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. *Science* 158, 1453–1455 (1967).

Cortese A, Machado P, Morrow J, Dewar L, Hiscock A, Miller A, Brady S, Hilton-Jones D, Parton M, Hanna MG. Longitudinal observational study of sporadic inclusion body myositis: implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord*. 2013 May;23(5):404-12.

Cox FM, Reijnierse M, van Rijswijk CS, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jun;50(6):1153-61.

Curiel RV, Jones R, Brindle K. Magnetic resonance imaging of the idiopathic inflammatory myopathies: structural and clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Feb;1154:101-14.

Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1997 Mar;48(3):712-6.

Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Opin Neurol*. 2011;13(3):311–23.

Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Nov;28(4):779-98, vi.

Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Apr;46(5):642-649.

De Paepe B. Sporadic Inclusion Body Myositis: An Acquired Mitochondrial Disease with Extras. *Biomolecules*. 2019 Jan 7;9(1). pii: E15. doi: 10.3390/biom9010015.

Degardin A, Morillon D, Lacour A, Cotten A, Vermersch P, Stojkovic T. Morphologic imaging in muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *Skeletal Radiol* 2010;39:1219–1227.

Del Grande F, Carrino JA, Del Grande M, Mammen AL, Christopher Stine L. Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies. *Top Magn Reson Imaging*. 2011 Apr;22(2):39-43.

Dimachkie MM, Barohn RJ, Amato AA. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin*. 2014 Aug;32(3):595-628, vii.

Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Semin Neurol*. 2012 Jul;32(3):237-45.

Dion E, Cherin P, Payan C, Fournet JC, Papo T, Maissonobe T, Auberton E, Chosidow O, Godeau P, Piette JC, Herson S, Grenier P. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1897-906.

Dobloug C, Walle-Hansen R, Gran JT, Molberg Ø. Long-term follow-up of sporadic inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study of 16 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):838-42.

Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, Garen T, Bitter H, Stjärne J, Grøvre L, Gran JT, Molberg Ø. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *Eur J Neurol*. 2015 Apr;22(4):672-e41.

Elessawy SS, Abdelsalam EM, Abdel Razek E, Tharwat S: Whole-body MRI for full assessment and characterization of diffuse inflammatory myopathy. *Acta Radiol Open* 2016; 5: 2058460116668216.

Filli L, Maurer B, Manoliu A, Andreisek G, Guggenberger R. Whole-body MRI in adult inflammatory myopathies: Do we need imaging of the trunk? *Eur Radiol*. 2015 Dec;25(12):3499-507.

Filli L, Winklhofer S, Andreisek G, Del Grande F. Imaging of Myopathies. *Radiol Clin North Am*. 2017 Sep;55(5):1055-1070.

Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2015 May;51(5):638-56.

Fraser DD, Frank JA, Dalakas M, Miller FW, Hicks JE, Plotz P. Magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol*. 1991 Nov;18(11):1693-700.

Gallay L, Petiot P. Sporadic inclusion-body myositis: Recent advances and the state of the art in 2016. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Oct;172(10):581-586.

Gibson C, Johnson NE, Eastwood E, Heatwole C. Inclusion Body Myositis: What Most Impacts Patients' Lives. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2016 Dec;18(2):67-71.

Goyal NA, Mozaffar T. Novel Therapeutic Options in Treatment of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Jul 23;20(9):37.

Goyal NA. Inclusion Body Myositis. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Dec 1;28(6):1663-1677.

Greenberg SA. Inclusion Body Myositis. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1871-1888.

Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 May;15(5):257-272.

Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705–713.

Guimarães JB, Nico MA, Omond AG, Aivazoglou LU, Jorge RB, Zanoteli E, Fernandes ARC. Diagnostic Imaging of Inflammatory Myopathies: New Concepts and a Radiological Approach. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Feb 14;21(3):8.

Hankiewicz K, Carlier RY, Lazaro L, Linzoain J, Barnerias C, Gómez-Andrés D, Avila-Smirnow D, Ferreira A, Estournet B, Guicheney P, Germain DP, Richard P, Bulacio S, Mompont D, Quijano-Roy S. Whole-body muscle magnetic resonance imaging in SEP1-1-related myopathy shows a homogeneous and recognizable pattern. *Muscle Nerve*. 2015 Nov;52(5):728-35.

Hilton-Jones D, Brady S. Diagnostic criteria for inclusion body myositis. *J Intern Med*. 2016 Jul;280(1):52-62.

Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14:337–345.

Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, Doria A. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:122-7.

Ioannis M, Foivos P, Dimitrios K. A review on the treatment of sporadic inclusion body myositis with Bimagrumab and Alemtuzumab. *Int J Neurosci*. 2019 Mar;129(3):297-302.

Jabari D, Vedanarayanan VV, Barohn RJ, Dimachkie MM. Update on Inclusion Body Myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Jun 28;20(8):52.

Jones KL, Sejersen T, Amato AA, Hilton-Jones D, Schmidt J, Wallace AC, Badrising UA, Rose MR; IBM Guideline Development Group. A protocol to develop clinical guidelines for inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2016 Apr;53(4):503-7. doi: 10.1002/mus.25036.

Kleefeld F, Uruha A, Schänzer A, Nishimura A, Roos A, Schneider U, Goebel HH, Schuelke M, Hahn K, Preusse C, Stenzel W. Morphologic and Molecular Patterns of Polymyositis With Mitochondrial Pathology and Inclusion Body Myositis. *Neurology*. 2022 Nov 15;99(20):e2212-e2222.

Kobayashi Z, Fukatsu E, Itaya S, Akaza M, Ota K, Numasawa Y, Ishibashi S, Tomimitsu H, Shintani S. Fist sign in inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord*. 2017 Apr;27(4):385-386.

Kubínová K, Dejthevaporn R, Mann H, Machado PM, Vencovský J. The role of imaging in evaluating patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Sep-Oct;36 Suppl 114(5):74-81.

Kumar Y, Wadhwa V, Phillips L, Pezeshk P, Chhabra A. MR imaging of skeletal muscle signal alterations: Systematic approach to evaluation. *Eur J Radiol*. 2016 May;85(5):922-35.

Kuo GP, Carrino JA. Skeletal muscle imaging and inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Nov;19(6):530-5.

Lahouti AH, Amato AA, Christopher-Stine L. Inclusion body myositis: update. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Nov;26(6):690-6.

Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):550-64.

Levine TD, Pestronk A. Inflammatory myopathy with cytochrome oxidase negative muscle fibers: methotrexate treatment. *Muscle Nerve*. 1998 Dec;21(12):1724-8.

Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology*. 2014 Jul 29;83(5):426-33.

Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, Mammen AL, Miller FW. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 2;7(1):86.

Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med*. 2016 Jul;280(1):39-51.

Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955-1964.

Machado PM, Dimachkie MM, Barohn RJ. Sporadic inclusion body myositis: new insights and potential therapy. *Curr Opin Neurol*. 2014 Oct;27(5):591-8. (a)

Machado PM, Ahmed M, Brady S, Gang Q, Healy E, Morrow JM, Wallace AC, Dewar L, Ramdharry G, Parton M, Holton JL, Houlden H, Greensmith L, Hanna MG. Ongoing developments in sporadic inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Dec;16(12):477. (b)

Mammen AL. Autoimmune Myopathies. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1852-1870.

- Mandel DE, Malemud CJ, Askari AD. Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Review of the Classification and Impact of Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017 May 18;18(5). pii: E1084.
- Manousakis G. Inflammatory Myopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022 Dec 1;28(6):1643-1662.
- Marasco E, Cioffi E, Cometi L, Valentini V, Zanframundo G, Neri R, Cavagna L, Barsotti S. One year in review 2018: idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Nov-Dec;36(6):937-947.
- Mastaglia FL, Needham M. Inclusion body myositis: a review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *J Clin Neurosci*. 2015 Jan;22(1):6-13. doi: 10.1016/j.jocn.2014.09.012.
- Maurer B, Walker UA. Role of MRI in diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Nov;17(11):67.
- Medical Research Council of the United Kingdom. Aids to Examination of the Peripheral Nervous System: Memorandum No 45. Palo Alto, Calif: Pedragon House; 1978.
- Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, Messina S, Pane M, Muntoni F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Feb;25(2):433-40.
- Meyer A, Scirè CA, Talarico R, Alexander T, Amoura Z, Avčin T, Barsotti S, Beretta L. Idiopathic inflammatory myopathies: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019 Feb 26;4(Suppl 1):e000784.
- Molberg Ø, Dobloug C. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Nov;28(6):657-60.
- Morrow JM, Matthews E, Raja Rayan DL, et al. Muscle MRI reveals distinct abnormalities in genetically proven non-dystrophic myotonias. *Neuromuscul Disord* 2013; 23:637–646.
- Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15(4):995-1005.
- Nagaraju K, Lundberg IE. Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011 May;37(2):159-71.
- Namsrai, T., Parkinson, A., Chalmers, A. et al. Diagnostic delay of myositis: an integrated systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 17, 420 (2022).
- Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clin Neurophysiol*. 2016 Mar;127(3):1764-73.

Oldfors A, Moslemi AR, Jonasson L, Ohlsson M, Kollberg G, Lindberg C. Mitochondrial abnormalities in inclusion-body myositis. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S49-55.

Papadimas GK, Kokkinis C, Xirou S, Chrysanthou M, Kararizou E, Papadopoulos C. Polymyositis with mitochondrial pathology or atypical form of sporadic inclusion body myositis: case series and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2019 Aug;39(8):1459-1466.

Perez-Rosendahl M, Mozaffar T. Inclusion body myositis: evolving concepts. *Curr Opin Neurol*. 2022 Oct 1;35(5):604-610.

Phillips BA, Cala LA, Thickbroom GW, Melsom A, Zilko PJ, Mastaglia FL. Patterns of muscle involvement in inclusion body myositis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Muscle Nerve*. 2001 Nov;24(11):1526-34.

Pilania K, Jankharia B. Role of MRI in idiopathic inflammatory myopathies: a review article. *Acta Radiol*. 2022 Feb;63(2):200-213.

Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino JA et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 681-7.

Pipitone N. Value of MRI in diagnostics and evaluation of myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Nov;28(6):625-30.

Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL, Nagele M, Witt TN, Pongratz DE, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* 1994;241: 306–314.

Rose MR. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2–4 December, 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013;23:1044–1055.

Rothwell S, Lilleker JB, Lamb JA. Genetics in inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov;29(6):639-644.

Rygiel KA, Miller J, Grady JP, Rocha MC, Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial and inflammatory changes in sporadic inclusion body myositis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Apr;41(3):288-303.

Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):109-129.

Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov;29(6):632-638.

Sebastian A, Misterska-Skóra M, Sebastian M, Kręcichwost R, Haczkiwicz K. Challenges in diagnosis and treatment of sporadic inclusion-body myositis. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Oct;27(10):1453-1457

Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MÁ, Marín A, Labrador-Horrillo M, Juárez C, Grau-Junyent JM. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Mar;14(3):215-224. (a)

Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):816-828. (b)

Siepmann T, Tesch M, Krause F, Illigens BM, Stoltenburg-Didinger G. Polymyositis with cytochrome C oxidase negative fibers--a pathological and clinical challenge. *Ann Diagn Pathol*. 2013 Apr;17(2):183-6.

Smitaman E, Flores DV, Mejía Gómez C, Pathria MN. MR Imaging of Atraumatic Muscle Disorders. *Radiographics*. 2018 Mar-Apr;38(2):500-522.

Tansley S, Gunawardena H. The evolving spectrum of polymyositis and dermatomyositis--moving towards clinicoserological syndromes: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Dec;47(3):264-73.

Tasca G, Monforte M, De Fino C, Kley RA, Ricci E, Mirabella M. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2015 Dec;52(6):956-62.

Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda Y, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y. Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2017 Apr;81(4):512-525.

Temiz P, Wehl CC, Pestronk A. Inflammatory myopathies with mitochondrial pathology and protein aggregates. *J Neurol Sci*. 2009 Mar 15;278(1-2):25-9.

Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Skeletal muscle disease: patterns of MRI appearances. *Br J Radiol*. 2012 Dec;85(1020):e1298-308.

Tomasová Studynková J1, Charvát F, Jarosová K, Vencovsky J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1174-9.

Tordjman M, Dabaj I, Laforet P, Felter A, Ferreira A, Biyoukar M, Law-Ye B, Zanoteli E, Castiglioni C, Rendu J, Beroud C, Chamouni A, Richard P, Mompoin D, Quijano-Roy S, Carlier RY. Muscular MRI-based algorithm to differentiate inherited myopathies presenting with spinal rigidity. *Eur Radiol*. 2018 Dec;28(12):5293-5303.

Van De Vlekkert J1, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Muscle Nerve*. 2015 Feb;51(2):253-8.

Varadhachary AS, Weihl CC, Pestronk A. Mitochondrial pathology in immune and inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Nov;22(6):651-7.

Vattemi G, Mirabella M, Guglielmi V, Lucchini M, Tomelleri G, Ghirardello A, Doria A. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Auto Immun Highlights*. 2014 Sep 10;5(3):77-85.

Walker UA. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Nov;20(6):656-61.

Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schröder M, Müller-Felber W, Pongratz D. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2000 Jan;247(1):22-8.

Weihl CC, Mammen AL. Sporadic inclusion body myositis - a myodegenerative disease or an inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017 Feb;43(1):82-91.

Winkler M, von Landenberg C, Kappes-Horn K, Neudecker S, Kornblum C, Reimann J. Diagnosis and Clinical Development of Sporadic Inclusion Body Myositis and Polymyositis With Mitochondrial Pathology: A Single-Center Retrospective Analysis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021 Nov 19;80(11):1060–1067.

Yoshida K, Kurosaka D, Joh K, Matsushima S, Takahashi E, Hirai K, Noda K, Ukichi T, Furuya K, Yanagimachi M, Kingetsu I, Fukuda K, Yamada A. Fasciitis as a common lesion of dermatomyositis, demonstrated early after disease onset by en bloc biopsy combined with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3751-9.

Yunis, E. J. & Samaha, F. J. Inclusion body myositis. *Lab. Invest*. 25, 240–248 (1971).

Zhang L, Wang GC, Ma L, Zu N. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2012 Nov;35(11):686-91.