

# CORPOS DE INCLUSÃO CITOPLASMÁTICA

## ESTUDO EM DIVERSAS DOENÇAS E REVISÃO DA LITERATURA

ROSANA HERMINIA SCOLA\*, LINEU CESAR WERNECK\*\*, CÉLIA REGINA CAVICHILO FRANCO\*\*\*

**RESUMO** - Estudamos 16 casos entre 1400 biópsias musculares que apresentavam vacúolos marginados, cujo aspecto histológico sugeria corpos de inclusão citoplasmáticos. Procuramos correlacionar os dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos, a fim de determinar a especificidade dos corpos de inclusão citoplasmáticos para determinadas doenças. A creatinaquinase mostrou-se elevada em 10 casos. A eletromiografia foi anormal em todos os casos. A histoquímica muscular em 5 casos revelou uma miopatia, em 7 padrão misto, em dois desinervação e em 2 casos miopatia inflamatória. A microscopia eletrônica demonstrou a presença de filamentos em 8 casos (nucleares, dispersos no citoplasma ou na região subsarcolemal). Os pacientes foram classificados conforme a história clínica, hereditariedade, dados laboratoriais, eletrofisiológicos, histoquímicos e microscopia eletrônica. Encontramos miosite com corpos de inclusão citoplasmática (4 casos), atrofia muscular espinhal juvenil (6 casos), miopatias distais (3 casos), distrofia de cinturas pélvica e escapular (2 casos) e polineuropatia periférica (1 caso). Apresentamos revisão sobre a patogenia, formação e possível etiologia dos vacúolos marginados e sua relação com as diversas entidades em que foram detectados, sugerindo que não são específicos para uma única doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** corpos de inclusão citoplasmática, vacúolos marginados, miosite com corpos de inclusão citoplasmática, atrofia muscular espinhal juvenil, miopatias distais, distrofias de cinturas pélvica e escapular.

### **Inclusion cytoplasmic bodies: a study in several diseases and a literature review**

**ABSTRACT** - Among 1400 muscle biopsies, we studied 16 cases with rimmed vacuoles, whose histology suggests cytoplasm inclusion bodies. We tried to correlate the clinical, laboratory and histopathological data in order to verify the specificity of cytoplasm inclusion bodies to certain diseases. The creatinekinase was increased in 10 cases. In all cases electromyography was abnormal. Muscle histochemistry revealed myopathy in 5 cases, mixed pattern in 7, denervation in 2 and in 2 cases, inflammatory myopathy. Electron microscopy showed the presence of filaments in 8 cases (nuclear, disseminated in cytoplasm or in the subsarcolemmal region). The patients were classified according to history, heredity, laboratory, electrophysiologic, histochemistry data and electron microscopy: in myositis with inclusion cytoplasmic bodies (4 cases), juvenile spinal muscular atrophy (6 cases), distal myopathies (3 cases), limb-girdle dystrophy (2 cases) and peripheral neuropathy (1 case). We present a revision on the pathogenesis and possible etiology of rimmed vacuoles and their relationship with several diseases.

**KEY WORDS:** cytoplasmic inclusion bodies; rimmed vacuoles, inclusion body myositis, juvenile spinal muscular atrophy, distal myopathies, limb-girdle muscular dystrophy.

Os vacúolos são formações anormais de espaços ou cavidades que alteram a estrutura da organização miofibrilar. Quando predominam na biópsia muscular, o espécime é classificado como

Estudo realizado no Serviço de Doenças Neuromusculares, Especialidade de Neurologia e Propedêutica Médica do Hospital de Clínicas e Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba: \*Professora Assistente; \*\*Professor Titular; \*\*\*Auxiliar de Ensino de Biologia. Aceite: 12-janeiro-1996.

Dra. Rosana Herminia Scola - Serviço de Doenças Neuromusculares, Hospital de Clínicas da UFPR - Rua General Carneiro 181 3º andar - 80069-155 Curitiba PR - Brasil.

miopatia vacuolar. Os vacúolos nos músculos representam alteração comum e são achados numa variedade de doenças, sendo muitas vezes inespecífico<sup>36,37</sup>. Os vacúolos autofágicos no músculo esquelético são formados pela ativação dos lisossomos e suas enzimas, que podem ser identificados pela fosfatase ácida na histoquímica<sup>36,38</sup>. Os vacúolos marginados são também de caráter autofágico, com forma irregular ou arredondada, possuindo margem de cor azul na hematoxilina-eosina e vermelha no tricromo de Gomori modificado por Engel e Cuninghan. Contêm estruturas membranosas multilamelares, enrodilhados de membranas, grânulos de glicogênio, corpos densos, material amorfo fibrilar e granular<sup>37,40</sup>. Estes vacúolos podem ser encontrados na miosite com corpos de inclusão citoplasmática, na distrofia oculofaringéica, miopatias distais e mais raramente em outras doenças<sup>1,23,26,37,40,42,54,60,61,68,70,72,77,92</sup>.

Dada a variedade de doenças em que foram descritos os vacúolos marginados sugestivos de corpos de inclusão citoplasmática na biópsia muscular, resolvemos estudar nossos casos a fim de verificar se eles têm alguma especificidade para determinada entidade nosológica.

Tabela 1. Resumo dos sintomas e anormalidade no exame.

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Idade	28	53	62	71	7	14	16	20	31	69	20	25	47	44	29	41
Idade início dos sintomas (anos)	26	43	56	59	5	4	14	18	28	64	15	23	2	15	13	27
Tempo de doença (anos)	2	10	6	12	2	10	2.5	2	3	5	5	2	45	29	16	14
Dores Musculares	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfagia	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Atrofia proximal MMSS	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Atrofia proximal MMII	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Atrofia distal MMSS	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-
Atrofia distal MMII	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+
Redução força proximal MMSS	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Redução força proximal MMII	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Redução de força distal MMSS	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Redução de força distal MMII	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pés caídos	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+
Hiopotonia	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Marcha	E	A	A	A	A	A	E	E	A	A	E	A	A	E	A	E
Arreflexia profunda MMSS	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-
Arreflexia profunda MMII	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
Sensibilidade	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	H

+, presente; -, ausente; N, normal; H, hipostesia (todas modalidades sensitiva distalmente); E, escarvante; A, anserina; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram detectados 16 casos entre 1400 biópsias existentes no Serviço de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, realizadas no período de 1976 a 1990, cuja presença de vacúolos na histologia sugeria corpos de inclusão citoplasmática. Foram considerados corpos de inclusão citoplasmática os vacúolos marginados que apresentavam reação positiva na fosfatase ácida na periferia ou centro, contendo produtos da degradação citoplasmática e ou estruturas filamentosas na microscopia eletrônica ME<sup>20,22-24,57,70</sup>. A idade variou entre 7 e 69 anos, com média de idade de 36,0 anos; 12 eram do sexo masculino e 4 do sexo feminino. O início da doença variou entre 2 e 59 anos, ocorrendo em média aos 20,5 anos e o tempo de doença entre 2 e 45 anos, com média de 5,5 anos (Tabela 1).

Todos os pacientes, além da rotina habitual da avaliação médico-neurológica, foram submetidos a protocolo com ênfase às queixas de dores musculares, câibras, diplopia, disfagia e disfonia; no exame, ênfase na avaliação da força muscular nos diversos grupos musculares proximais e distais dos membros superiores e inferiores, registro de atrofia e hipertrofias musculares, lordose, cifose, escoliose, contraturas musculares, deformidades nas articulações, miotonia e ptose palpebral.

*Investigação laboratorial* - Foram realizados hemograma, velocidade de hemossedimentação, glicemia, uréia, creatinina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, potássio, sódio, triiodotironina, tetraiodotironina e mucoproteínas. Dependendo dos dados clínicos e conforme a suspeita levantada, a investigação foi estendida. Também foram dosadas as enzimas creatinaquinase (CK), desidrogenase láctica (DHL), aldolase, transaminase glutâmica oxaloacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP). O líquido cefalorraquidiano (LCR) foi examinado através de punção lombar em 8 casos que apresentavam dados sugestivos de neuropatia ou doença do neurônio motor inferior, sendo feita a análise citológica, bioquímica e imunológica.

*Eletroneuromiografia* - Dos 16 pacientes selecionados, somente um não foi submetido à eletroneuromiografia conforme técnicas rotineiras<sup>17,18,52,78,89</sup>.

*Biópsia muscular* - Todos os pacientes foram submetidos a biópsia muscular, realizada geralmente em um músculo com grau 4 no exame clínico<sup>62</sup> e processadas por técnicas de congelação (hematoxilina-eosina e tricromo de Gomori modificado, PAS, "Oil red O", cresil violeta e sirius red) e técnicas de histoquímica (NADH-Tetrazolium redutase, ATPases pH 9,4, 4,3 e 4,6, esterase inespecífica, fosfatase ácida, fosfatase alcalina, desidrogenase succínica, citocromo-c-oxidase e miofosforilase)<sup>31,90</sup>. A detecção de substância amiloide e de ubiquitina não foram realizadas, pois quando estes testes foram descritos, os blocos das biópsias já tinham sido inutilizados<sup>7,10,12,63</sup>. Alguns fragmentos do material congelado foram preparados para microscopia eletrônica (ME) após a identificação dos vacúolos sugestivos de corpos de inclusão citoplasmática na histologia<sup>6</sup>.

## RESULTADOS

Preenchendo os critérios previamente descritos e utilizando os resultados que serão descritos em seguida, encontramos as seguintes entidades nosológicas: miosite com corpos de inclusão citoplasmática em 4 pacientes (Casos 1, 2, 3, 4); atrofia muscular espinhal juvenil em 6 pacientes (Casos 5, 6, 7, 8, 9, 10); miopatias distais em 3 pacientes (Casos 11,12,13); distrofia muscular de cinturas pélvica e escapular em 2 pacientes (Casos 14,15); neuropatia periférica de etiologia não determinada em um paciente (Caso 16).

*Investigação laboratorial* - A maioria dos exames laboratoriais estava dentro dos valores normais, exceto a velocidade de hemossedimentação na primeira hora, que se mostrou elevada nos Casos 2 (53 mm) e 3 (52 mm). A CK mostrou-se elevada em 12 casos (0,7 a 10 vezes do valor normal), a DHL em 3 casos (0,5 a 1 vez o valor normal), a aldolase em 3 casos (0,2 a 3 vezes o valor normal), a TGO em 2 casos (1 a 2 vezes o valor normal) e a TGP em 1 caso (0,5 vezes o valor normal). Todas as punções lombares realizadas nos 8 casos tiveram a pressão inicial, final e as provas de permeabilidade do canal medular normais; no LCR, o número de células e os níveis de glicose estavam normais em todos os casos, as reações imunológicas para cisticercose e para sífilis foram negativas em todos os casos, a proteína estava elevada apenas no caso de neuropatia periférica (85 mg/dL).

*Eletroneuromiografia* - As velocidades de condução nervosa mostraram-se reduzidas (discretamente) nos nervos ulnar motor direito, fibular direito no caso da neuropatia periférica. Foram encontrados 6 casos com eletromiografia de padrão miopático, 5 com padrão de desinervação e 4 com padrão neuromiopático.

Tabela 2. Alterações histológicas específicas.

Tipos de patologia	Miosites com corpos inclusão	Atrofia espinhal juvenil	Miopatias distais	Distrofia cint. cint. pélv escapular.	Neuropatia periférica
Número de casos	4	6	3	2	1
(Número de casos com anormalidade)					
Proliferação tecido conjuntivo	4	5	3	2	1
Infiltração por tecido adiposo	0	3	3	2	1
Grandes aglomerados fibras atroficas	1	2	0	0	1
Pequenos aglomerados fibr.atroficas	2	5	1	1	1
Fibr. anguladas atrof. (NADH e esterase)	3	6	3	1	0
Fibras redondas atroficas dispersas	4	5	3	2	1
Fibras hipertróficas dispersas	4	5	3	2	1
Núcleos centrais	3	5	2	2	1
Grumos nucleares	4	3	1	2	1
Necrose	4	5	3	2	0
Fagocitose	4	6	3	2	0
Infiltrado inflamatório difuso	3	2	0	1	0
Infiltr. infl. desproporcional à necrose	3	2	1	1	0
Vacúolos marginados (corp.inclusão)	4	6	3	2	1
Fibras basofílicas	2	2	1	0	0
Massas sarcoplásmicas	1	3	1	1	0
Fibras em segmentações	2	3	2	2	0
Saca-bocados em fibras	3	2	1	2	0
Turbilhões em fibras	1	3	0	1	1
Fibras enrodilhadas	1	1	0	0	0
Fibras em anel	0	2	0	0	0
Agrupamentos de fibras	1	1	0	0	0
Atrofia de fibras do tipo I	4	4	3	2	1
Atrofia de fibras do tipo II	3	3	0	1	1
Hipertrofia de fibras do tipo I	4	2	1	1	0
Hipertrofia de fibras do tipo II	3	5	3	2	1
Predomínio de fibras do tipo I	1	1	1	1	1
Aumento focal nas fibras (Fosf. ácida)	4	6	3	2	1
Fibras positivas (Fosfatase ácida)	4	5	2	0	1
Mononucleares positivos (Fosf.ácida)	3	5	3	1	0
Fibras positivas (Fosfatase alcalina)	4	3	1	2	1
Acúmulo focal celular (Desidr.Succinica)	0	1	2	2	0

Não foram encontradas anormalidades no PAS, "oil red O", cresil violeta, adenilato deaminase, citocromo c-oxidase e sirius red.

Tabela 3. Localização dos filamentos na microscopia eletrônica.

Caso	Núcleo	Disperso no Citoplasma	Sub-Sarcolemal
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	+	+
4	+	+	+
5	+	-	+
6	+	+	-
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	+	+
10	-	-	-
11	-	-	-
12	+	+	+
13	-	-	-
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+

-, ausência de filamentos; +, presença de filamentos.

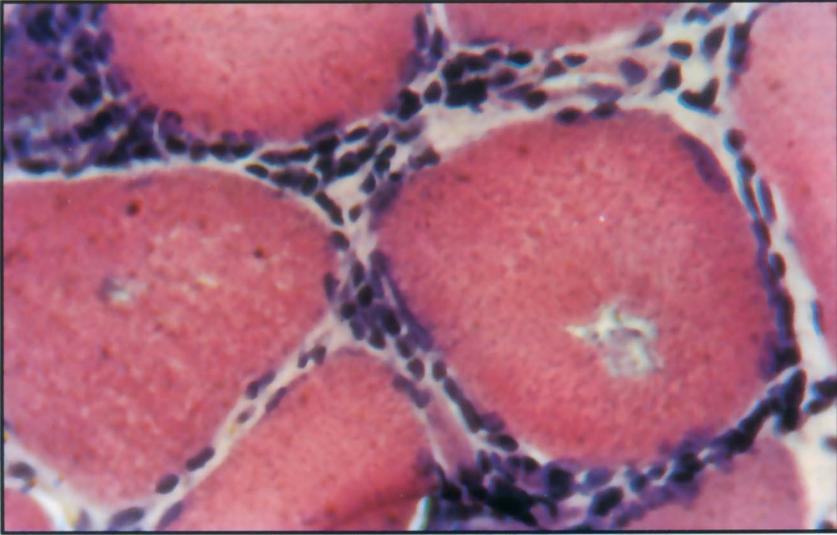
**Biópsias musculares a fresco e histoquímica** - Como os vacúolos marginados caracterizados como corpos de inclusão citoplasmática foram o fator de inclusão no estudo, eles estavam presentes nos 16 casos. Conforme a patologia básica, predominaram algumas alterações histológicas específicas. Assim, nas *miosites com corpos de inclusão* predominaram proliferação do tecido conjuntivo, necrose de fibras, fagocitose, infiltrado inflamatório difuso e desproporcional à necrose, atrofia e hipertrofia de fibras tipo 1, atrofia de fibras tipo 2, fibras angulares atroficas e em um caso foi observado agrupamento de fibras (Fig 1,2,3). Nas *atrofias musculares espinhais juvenil* em todos os casos foi observado variação importante do diâmetro de fibras, grande quantidade de fibras angulares atroficas, com raras fibras necróticas e reação inflamatória muito discreta (Fig 4). As alterações predominantes nas *miopatias distais* foram proliferação do tecido conjuntivo, fibras angulares atroficas, necrose, fagocitose e aumento focal nas fibras na fosfatase ácida (Fig 5). Nas *distrofias de cinturas pélvica e escapular*, além da importante variação do diâmetro de fibras, foram observados necrose e fagocitose mas pouca reação inflamatória. No único caso caracterizado como *neuropatia periférica* foram encontradas apenas alterações sugestivas de desinervação, como fibras angulares atroficas e atrofia de fibras tipo 2.

Os elementos isolados das biópsias foram avaliados, tendo em vista a presença e intensidade das anormalidades encontradas, recebendo um diagnóstico anatomopatológico específico, conforme a sua presença ou ausência, bem como em relação à intensidade que ocorreram (Tabela 2).

**Microscopia eletrônica** - Na ME foram encontrados filamentos com diâmetro de 14 a 18 nm, localizados nos núcleos, dispersos no citoplasma ou na região sub-sarcolemal (Tabela 3). Além dos filamentos, foram observadas figuras mielínicas (em dois casos de miosites com corpos de inclusão citoplasmática e em um caso de atrofia muscular espinhal juvenil), enrodilhados de membrana (em dois casos de miopatias distais, em um caso de distrofia muscular de cinturas pélvica e escapular e no caso de neuropatia periférica), corpos densos (um caso de miosite com corpos de inclusão citoplasmática, um caso de atrofia espinhal juvenil, um caso de miopatia distal) (Fig 6,7,8).

## DISCUSSÃO

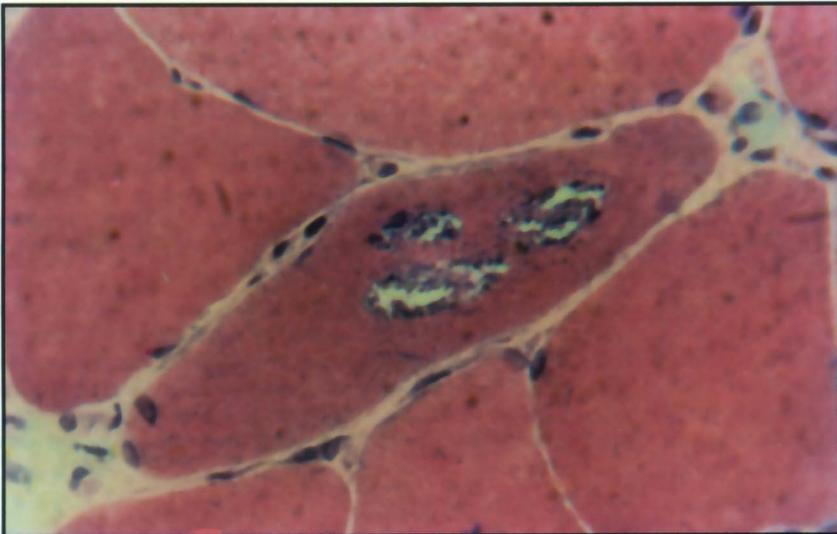
No nosso material de estudo, encontramos incidência de vacúolos marginados (corpos de inclusão citoplasmática) de 1,2%. Quando coexiste reação inflamatória e vacúolos marginados o diagnóstico é de miosite com corpos de inclusão citoplasmática (MCIC)<sup>2,23,93</sup>. A frequência das



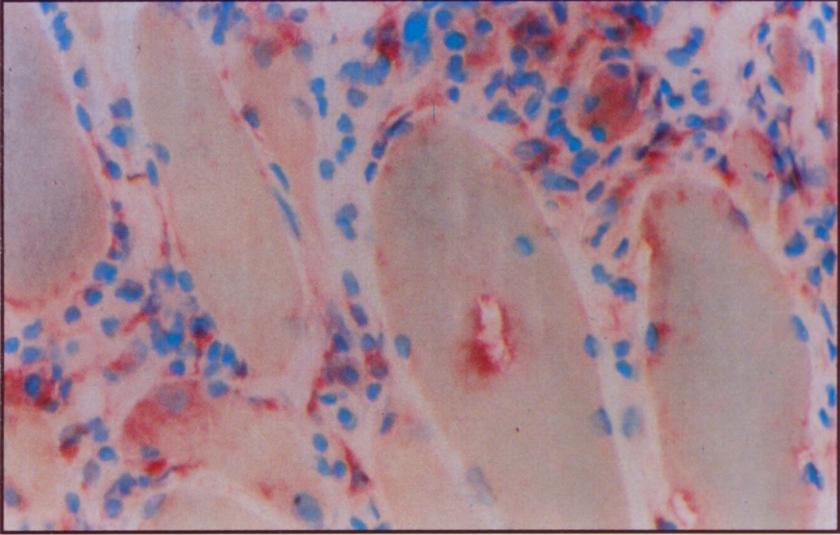
*Fig 1. Infiltrado inflamatório intersticial por mononucleares com vacúolo em uma fibra muscular. Hematoxilina-Eosina, 478x. Miosite com corpos de inclusão citoplasmática (Caso 3).*

MCIC nos serviços de doenças neuromusculares tem mostrado variação de 0,4% a 1,3% nas biópsias realizadas<sup>20,27,64</sup> e entre 14 a 30% das miopatias inflamatórias<sup>19,20,24,27,57,64,73</sup>.

Inicialmente Chou sugeriu uma etiologia viral para a MCIC, pois as inclusões filamentosas se assemelhavam aos filamentos da nucleocapside do paramixovírus e do mixovírus, tendo imunofluorescência positiva para o vírus da caxumba<sup>22-24</sup>. No entanto, a maioria das tentativas de cultura de vírus, inoculação em animais e imunofluorescência de diversos pacientes forar

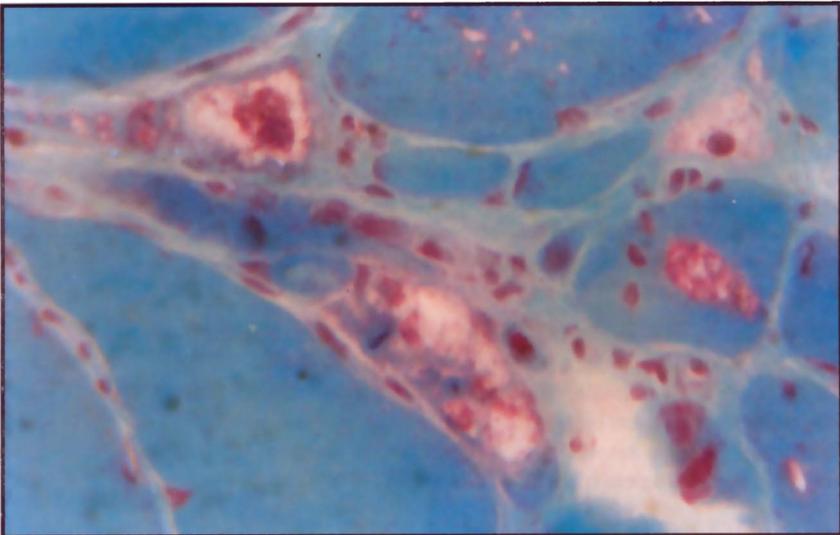


*Fig 2. Fibras hipertróficas. Vacúolos marginados no centro da fibra com parede de aspecto grumoso e conteúdo espumoso basofílico. Hematoxilina-eosina, 248x. Miosite com corpos de inclusão citoplasmática (Caso 2).*

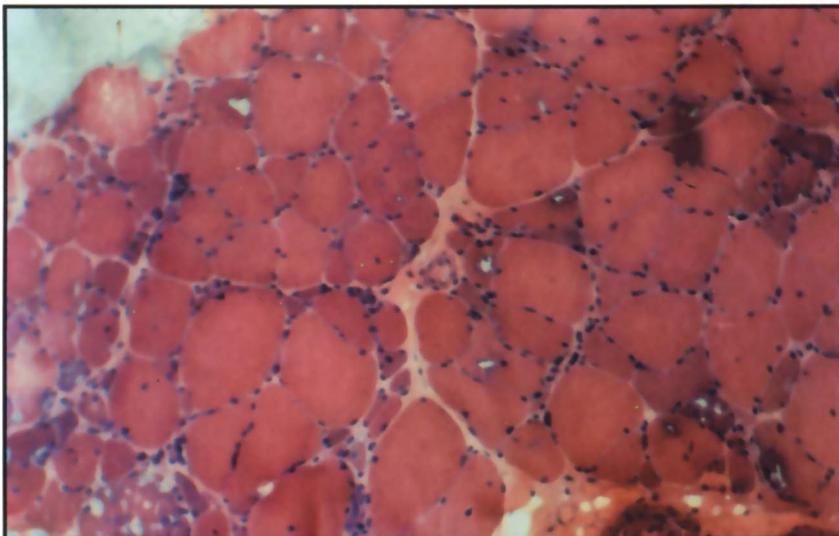


*Fig 3. Fibras atróficas, macrófagos no interstício, vacúolo com atividade positiva apenas na parede e ausência de atividade no centro. Fosfatase ácida, 478x. Miosite com corpos de inclusão citoplasmática (Caso 3).*

negativos<sup>20,67,93</sup>; apenas em um caso foi isolado um adenovírus<sup>67</sup>. Existem também relatos de casos de paraplegia espástica tropical que apresentavam estruturas na biópsia idênticas à MCIC<sup>14,51</sup>. Possivelmente o nucleocapside do vírus não representa os filamentos característicos da MCIC, mas ele pode modificar algumas estruturas da célula e induzir a síntese anormal dos componentes celulares<sup>65</sup>.



*Fig 4. Discreto aumento do tecido conjuntivo endomisial, infiltrado por tecido adiposo, fibras atróficas, vacúolos marginados, com material violeta granular. Tricromo de Gomori modificado, 478x. Atrofia muscular espinhal juvenil (Caso 9).*



*Fig 5. Discreto aumento do tecido conjuntivo endomisial, fibras hipertróficas, pequenos grupos de fibras atróficas. Vacúolos marginados em varias localizações nas fibras. Hematoxilina-Eosina. 112x. Miopatia distal (Caso 12).*

Os estudos em biópsias de várias doenças neuromusculares, incluindo polimiosite, dermatomiosite e MCIC, utilizando técnicas especiais, demonstrou material amilóide e ubiquitina nos vacúolos sugestivos de corpos de inclusão citoplasmática sugerindo que sejam sintetizado dentro da célula<sup>7,63</sup>. A ubiquitina é a responsável pela quebra das proteínas anormais. Ela também é observada nas placas senis da doença de Alzheimer, cérebro de pacientes com síndrome de Down, amiloidose cerebral hereditária e em vacúolos de pacientes com distrofia oculofaringéa<sup>9-12,76</sup>. No interior dos vacúolos de pacientes com MCIC, foi demonstrada a presença de alfa 1-antiquimiotripsina e talvez esta proteína seja a responsável pelo infiltrado inflamatório nas biópsias musculares dos pacientes com MCIC<sup>15</sup>. Também foram identificadas proteínas da classe dos prions, cuja papel na patogenia está em investigação<sup>8</sup>.

Observamos na nossa casuística, além dos casos que preenchiam os critérios para miosite por corpos de inclusão, formas de atrofia muscular espinhal juvenil, miopatia distal semelhantes as citadas por Nonaka e col<sup>70</sup>, distrofia muscular da forma de cinturas e neuropatia periférica<sup>19,64,71</sup>. Este fato já foi descrito, pois foram relatados corpos de inclusão citoplasmáticos<sup>93</sup> em casos com formas clínicas que sugeriam atrofias musculares espinhais<sup>40,77</sup>, neuropatia periférica<sup>64</sup>, distrofia muscular de cinturas poupando quadriceps<sup>60</sup>, distrofia muscular oculofaringéa<sup>26,41,45</sup>, miopatia de início na infância<sup>84</sup> e miopatia distal<sup>32,33,58,59,61,71,82</sup>.

Encontramos a CK elevada na maioria dos nossos casos. Nas séries relatadas como miosite de corpos de inclusão citoplasmática, existem casos com CK normal<sup>20,34,50,57,64,73,77</sup>, elevação moderada (até 10 vezes do limite normal)<sup>19,57</sup> e casos com elevações importantes<sup>20,47,49,50,75,77</sup>. A presença das enzimas séricas normais em biópsias musculares com padrão inflamatório em casos de MCIC foi verificada por diversos autores<sup>57,64,77,90</sup>, bem como a presença de enzimas séricas discreta ou moderadamente elevadas em casos de desinervação<sup>34,40,64,69,77</sup>.

O estudo eletromiográfico de nossos casos mostrou padrões dos tipos miopático, desinervação e neuromiopático (misto). O padrão miopático, é o mais encontrado nas miopatias inflamatórias<sup>18,91</sup>. Este padrão é o mais descrito na MCIC<sup>20,46,47,50,52,55,56,60,64,73,75,77</sup>, podendo ser encontrados potenciais neuropáticos<sup>34,64,73,75,77</sup> e a combinação dos dois tipos (mistos ou neuromiopáticos)<sup>20,37,46,47</sup>.

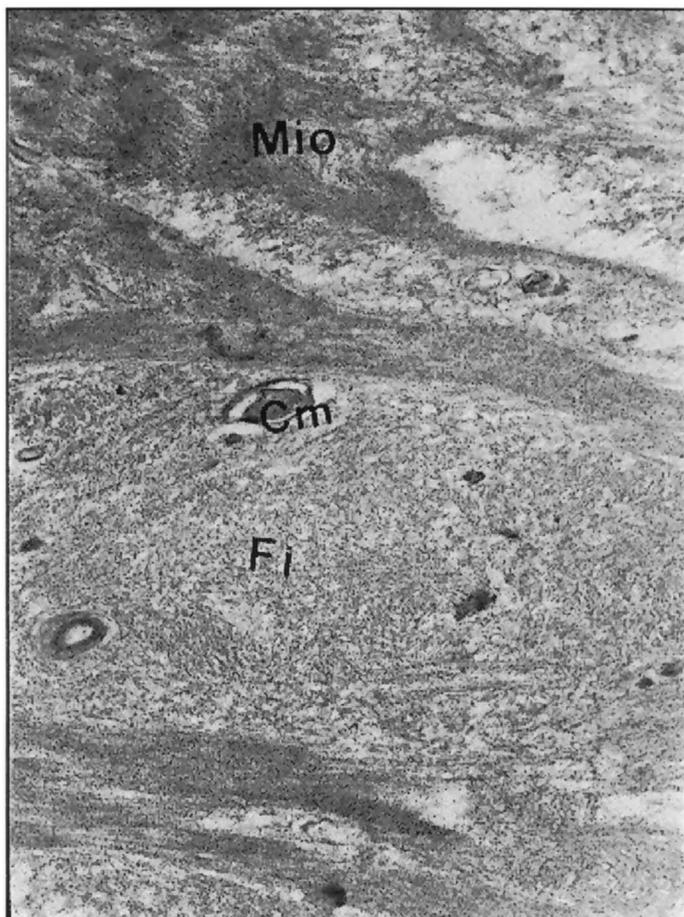
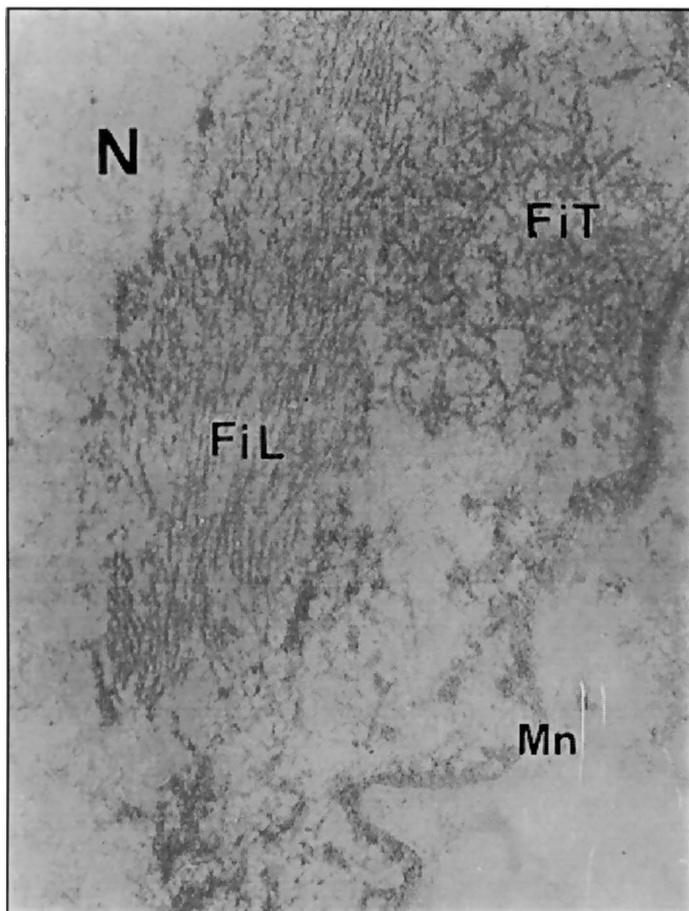


Fig 6. Filamentos entre miofibrilas e corpos mielínicos. Fi, filamentos; Cm, corpos mielínicos; Mio, miofibrilas. Aumento 16400x. Miosite com corpos de inclusão citoplasmática (Caso 4).

<sup>55,57,60,64,73,75,77,80,87,90</sup>. Além da presença de padrão miopático foi relatada a presença de fenômeno miotônico<sup>47</sup>. O padrão eletromiográfico de miopatia, desinervação ou a combinação de ambos nos casos com MCIC sugere uma heterogeneidade patogênica. Os casos com eletromiografia miopática se enquadram no grupo que contém reação inflamatória concomitante<sup>29,50</sup>. Os casos com eletromiografia de desinervação ou mista necessitam de maiores explicações, pois patogenicamente inferem um processo de desinervação primária ou secundária da fibra muscular<sup>24,56,64</sup>. Alguns autores procuraram explicar estes tipos de potenciais, relacionando-os na biópsia muscular à presença de fibras atroficas angulares na NADH-TR e esterase inespecífica, junto com pequenos grupos de fibras atroficas<sup>28,86</sup>, aumento da área da unidade motora, aumento na duração dos potenciais musculares e alterações na estrutura histoquímica da fibra<sup>30,48,53</sup>. A literatura aponta casos de MCIC que apresentavam eletromiografia neurogênica, reconhecidos clinicamente e laboratorialmente como formas de atrofia espinhais<sup>77</sup>. Estes achados, assim como os de outros autores, com eletromiografia desinervatória e biópsias musculares com pouco processo inflamatório, nos possibilitam a pensar que muitos dos casos descritos como MCIC seriam na verdade casos de atrofia espinhais.



*Fig 7. Visão parcial de um núcleo e membrana nuclear com filamentos em corte transversal e longitudinal. N, núcleo; Fil, filamentos longitudinais; Mn, membrana nuclear; Fit, filamentos transversais. Aumento 40100 x. Miopatia distal (Caso 12).*

Em somente um dos nossos casos, encontramos redução da velocidade de condução, que correspondia a um caso com neuropatia periférica. As conduções nervosas, latências distais e ondas F mostram-se geralmente normais nos pacientes com MCIC<sup>20,56,57,67</sup>, embora tenham sido relatadas conduções nervosas motoras e sensitivas reduzidas<sup>34</sup>. Porém, na maioria dos casos com alterações importantes havia associação com neuropatia periférica de várias etiologias<sup>29,57</sup>. Em alguns pacientes com MCIC, que foram submetidos à biópsia de nervo, foi encontrada redução do número de fibras mielínicas, considerado um achado inespecífico<sup>20,34,73</sup>.

Na histologia, observamos quatro casos com características de miopatia inflamatória, enquanto o infiltrado desproporcional à necrose esteve presente em seis. O padrão histológico relatado nas MCIC é variável, porém a presença do vacúolo marginado é o ponto fundamental<sup>19,57</sup>. Lotz e col. demonstram que em 88% dos seus casos havia importante infiltrado inflamatório endomisial e outras alterações compatíveis com miopatias inflamatórias<sup>57</sup>. Esta reação inflamatória é mediada por fatores humorais causando o acúmulo de linfócitos, que determinarão a invasão e a necrose da fibra<sup>35</sup>. As reações celulares não são específicas, podem aparecer nas distrofias musculares, como na de

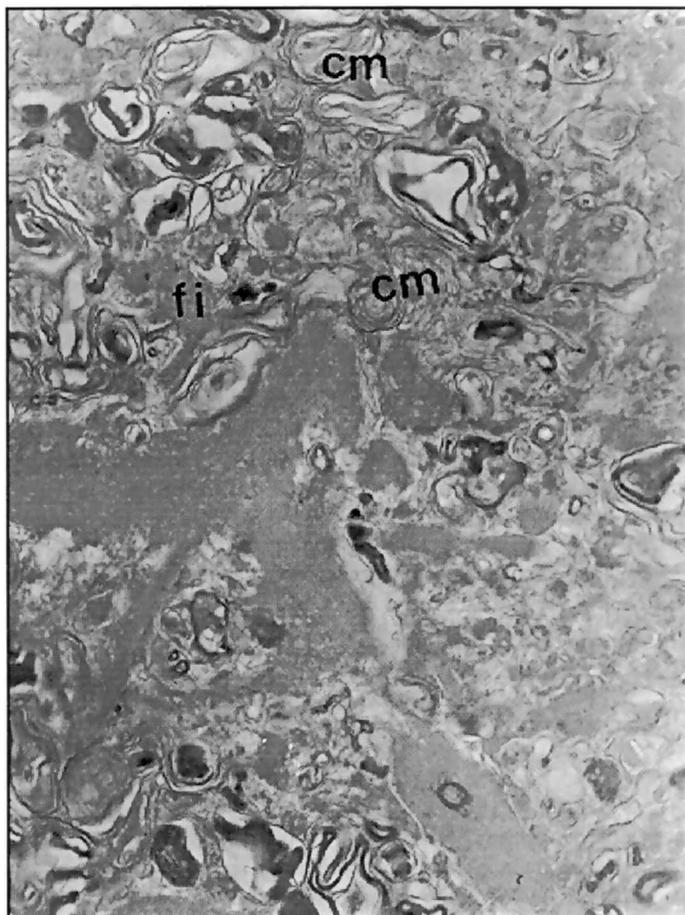


Fig 8. Grande número de corpos mielínicos, elementos frequentes nos vacúolos autofágicos. Filamentos finos dispersos entre os corpos mielínicos. Cm, corpos mielínicos; Fi, filamentos. Aumento 10944 x. Atrofia muscular espinhal juvenil. (Caso 7).

Duchenne, na fâscio-escapulo-humeral e menos comumente nas desinervações, como nas atrofias espinhais e neuropatias crônicas<sup>3,4,31</sup>. Observamos que nas doenças neuromusculares em geral, o infiltrado inflamatório difuso ocorre em 6,8% das biópsias e, em 8,7%, o infiltrado inflamatório é desproporcional à necrose, sugerindo que o processo patológico é mediado por células<sup>30</sup>. No entanto, foram relatados casos de MCIC com infiltrado inflamatório muito pequeno e em boa parte deles não foi detectada reação celular<sup>20,34,47,64,67,77</sup>.

Os nossos pacientes apresentam aspectos histológicos para desinervação como fibras angulares atroficas<sup>20,27,34,56,57,67,73</sup>, agrupamentos<sup>64,77</sup>, grandes e pequenos aglomerados de fibras atroficas<sup>20,27,34,47,56,57</sup>. Observamos em oito dos nossos casos elementos para miopatia e desinervação, como já foi relatado<sup>20,34,57,77</sup>. Carpenter e col. acham que o moderado comprometimento neurogênico é originário do dano da fibra muscular, com redução do número de fibras que resulta em angulação ou agrupamentos pela necrose na região das placas motoras, como encontrados nas miopatias isquêmicas experimentais<sup>20</sup> Eisen e col., relacionam a atrofia de fibras em grupo, fibras angulares e fibras em alvo como secundárias a desinervação<sup>34</sup>.

Através da ME, Yunis & Samaha e Chou, observaram a presença de grandes agregados de filamentos ocorrendo no citoplasma e núcleo<sup>23,93</sup>. Os filamentos chamaram tanto a atenção, que passaram a ser indispensáveis no diagnóstico das MCIC<sup>1,19,20,34,42,43,47,50,54,57,67,73,74,77,92</sup>. Encontramos filamentos dispersos no citoplasma, região subsarcolemal e núcleo, isolados ou combinados em nove dos nossos casos. Os filamentos podem ser observados em cortes transversais e longitudinais, com diâmetro externo, variando de 14 a 23 nm<sup>1,20,24,27,34,40,43,47,50,54-57,60,63,64,67,73,74-77,87</sup>. Alguns autores relatam a presença de diâmetros menores no núcleo que no citoplasma, variando de 4-6 nm<sup>27,47,57,73,74</sup>. O comprimento dos filamentos varia de 0,8 a 1,5 micra<sup>63,74</sup>, existindo alguns de até 2 a 3 micra<sup>67</sup>. No citoplasma, os filamentos podem estar total ou parcialmente envolvidos por membranas<sup>1,20,47,50,56</sup>, ou formando massas citoplasmáticas que não podem ser distinguidas adequadamente dos corpos mielínóides, glicogênio e miofilamentos, podendo ainda estarem dispersos<sup>24,20,47,57</sup>. Se alguns casos possuíam filamentos no citoplasma, vacúolos e núcleos, outros os apresentavam somente no citoplasma<sup>20,24,27,50,56,57,64,77</sup> ou no núcleo<sup>24</sup>. No núcleo, eles podem rechaçar a cromatina para a periferia, estar contidos em pseudo-inclusões formadas por invaginação do citoplasma no núcleo<sup>20</sup>, ou liberados do núcleo para o citoplasma<sup>24,50</sup>. Não foram encontrados filamentos em sete de nossas biópsias, fato semelhante também verificado por outros autores<sup>64,77</sup>. Isto pode ocorrer devido a amostra, pois quase sempre a área examinada na microscopia óptica é diferente da preparação da eletrônica. Existem sugestões de que, se maior número de preparações for examinado, com certeza os mesmos serão encontrados<sup>57</sup>. Filamentos semelhantes aos descritos na MCIC, foram observados na distrofia oculofaringéia<sup>26,45,83</sup> e miopatias hereditárias distais<sup>25,44,61,70</sup>.

Além dos filamentos, foram descritas outras anormalidades no citoplasma e nos vacúolos, como enrodilhados de membranas e corpos mielínicos<sup>1,13,24,27,34,42,50,54,73,92</sup> que parecem corresponder aos grânulos basofílicos vistos na histoquímica<sup>27,54,56</sup>, sendo associados aos vacúolos autofágicos, sugerindo que fazem parte do sistema lisossomal<sup>79</sup>. Também foram descritas inclusões cristalóides nas mitocôndrias<sup>17,50</sup>.

Alguns autores dividem as miopatias com corpos de inclusão citoplasmática em esporádicas e hereditárias<sup>8</sup>. Entre as hereditárias foram relatados casos com herança autossômica dominante<sup>39</sup> e autossômica recessiva<sup>5,60</sup>. No entanto, existem autores que consideram como um dos critérios para o diagnóstico de MCIC a ausência de história familiar<sup>57</sup>. A apresentação de formas esporádicas e hereditárias é um dos fatores importantes para mostrar que os corpos de inclusão citoplasmática não são específicos para uma única doença, conforme discutiremos abaixo.

Quatro de nossos casos foram classificados como miosites por corpos de inclusão citoplasmática por apresentar início tardio ou na idade adulta<sup>57,64,75</sup>, ausência de história familiar<sup>57</sup>, início insidioso com evolução lenta<sup>19,20,34,57,73</sup> e redução da força muscular proximal<sup>19,57</sup>. As enzimas séricas de origem muscular estavam normais<sup>20,34,50,57,64,73,77</sup> ou com elevação moderada (até 10 vezes do limite normal)<sup>20,57</sup>. As eletromiografias mostraram padrão miopático<sup>20,46,47,50,56,55,60,64,72,73,75,77</sup>, padrão neuropático<sup>34,64,73,75,77,80,87,90</sup> ou misto (neuromiopático)<sup>20,38,46,47,55,60,64,73,75,77</sup>. Nos critérios histológicos, notamos que todos apresentavam em pequeno aumento, um ou mais vacúolos e um ou mais grupos de fibras atroficas e presença de infiltrado inflamatório endomisial<sup>19,57</sup>. Dois dos casos apresentaram os filamentos típicos descritos na literatura, sendo que em dois não foi possível a identificação. O aspecto histológico típico pode também surgir apenas com a evolução, sendo os casos na fase inicial classificados muitas vezes como polimiosite e somente a repetição da biópsia irá dar o diagnóstico correto<sup>16</sup>.

Seis casos foram caracterizados como atrofia muscular espinhal juvenil por apresentarem história clínica, familiar e biópsia muscular com desinervação evidente. Embora a creatinaquinase estivesse aumentada em dois casos, níveis semelhantes foram descritos nas atrofias espinhais<sup>66,85</sup>. Dos seis casos, três apresentaram filamentos, no núcleo e citoplasma. Casos com formas clínicas de atrofias espinhais e filamentos intracitoplasmáticos e ou nucleares também foram descritos, mas pela presença dos vacúolos sugerindo corpos de inclusão, foram classificados como miosite por corpos de inclusão citoplasmática, apesar de não terem reação inflamatória na histologia<sup>40,77</sup>.

Três casos foram classificados como miopatias distais com vacúolos marginados, pois apresentavam clinicamente atrofia e fraqueza predominantemente distal com história familiar e eletromiografia miopática. Nas biópsias musculares predominaram os caracteres para miopatia, como refere a literatura<sup>58,59,71</sup>. Também nas miopatias distais com vacúolos marginados foram encontrados filamentos intracitoplasmáticos e intranucleares, como os observados no Caso 12<sup>44,71</sup>.

Dois de nossos casos caracterizaram-se por apresentar clínica e história familiar compatíveis com distrofia muscular de cinturas pélvica e escapular apresentando filamentos intracitoplasmáticos e intranucleares, como já foi relatado na literatura. Na verdade, os vacúolos fizeram com que autores os chamassem de MCIC, sendo que já houve relatos de casos de distrofia muscular de Becker com vacúolos marginados<sup>60,88</sup>.

Um caso clinicamente apresentou polineuropatia sensitiva e motora, cuja etiologia não foi determinada. Neste caso, foram observados filamentos intracitoplasmáticos e intranucleares. Nenhuma reação inflamatória foi observada. As alterações clínicas e de conduções nervosas foram mais marcantes que a biópsia muscular, como pode ocorrer nas neuropatias periféricas. A relação de neuropatia com MCIC já foi detectada, variando muito a etiologia<sup>57,64</sup>.

Também a literatura relata a associação de corpos de inclusão citoplasmática com outras doenças, como pneumonite intersticial<sup>57</sup>, dermatomiosite<sup>54,57</sup>, sarcoidose<sup>27,64</sup>, lupus eritematoso sistêmico<sup>57,92</sup>, esclerodermia<sup>74</sup>, síndrome de Sjögren<sup>21,42</sup>, trombocitopenia imune crônica<sup>72</sup>, diabete melitus<sup>27,57</sup>, parkinsonismo, alcoolismo crônico, doença de Paget<sup>27</sup> e deficiência de vitamina B12<sup>51</sup>.

Como podemos verificar, além dos nossos casos, existem vários relatos de corpos de inclusão citoplasmática, com aspecto muito heterogeneo com respeito a idade de início, apresentação clínica, padrão de herança, alterações eletrofisiológicas, histológicas e imunocitoquímicas distintas, sugerindo que os corpos de inclusão possam ser na verdade uma reação inespecífica das células musculares frente a determinadas doenças.

**Agradecimentos** - Agradecemos ao Dr. Guilberto Minghetti pelo auxílio na interpretação das microscopias eletrônicas e às Srtas. Sumico Nakagawa e Angela Chiquito pela colaboração técnica.

## REFERÊNCIAS

1. Abarbanel JM, Lichienfeld Y, Zirkin H, Louzon Z, Osimani A, Farkash P, Herishanu Y. Inclusion body myositis in post-poliomyelitis muscular atrophy. *Acta Neurol Scand* 1988;78:81-84.
2. Adams RD, Kakulas BA, Samaha FA. Myopathy with cellular inclusions. *Trans Am Neurol Assoc* 1965;90:213-216.
3. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: I. Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.
4. Arahata K, Engel, AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: V. Identification and quantitation of T8+ cytotoxic and T8+ suppressor cells. *Ann Neurol* 1988;23:493-499.
5. Argov Z, Yarom R. "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. *J Neurol Sci* 1984;64:33-43.
6. Askanas V, Alvarez, RB. Fast and reliable new method for electron-microscopic identification of cytoplasmic tubulo-filaments in biopsies of patients with inclusion-body myositis. *Acta Neuropathol* 1992;84:335-336.
7. Askanas V, Alvarez RB, Engel WK. Amyloid precursor epitopes in muscle fibers of inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1993;34:551-560.
8. Askanas V, Bilak M, Engel WK, Alvarez RB, Tomé F, Leclerc A. Prion protein abnormally accumulated in inclusion-body myositis. *Neuro Report* 1993;5:25-28.
9. Askanas V, Engel K, Alvarez, RB. Light and electron microscopic localization of beta-amyloid protein in muscle biopsies of patients with inclusion-body myositis. *Am J Pathol* 1992;141:3136.
10. Askanas V, Serdaroglu P, Engel K, Alvarez RB. Immunolocalization of ubiquitin in muscle biopsies of patients with inclusion body myositis and oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurosci Lett* 1991;130:73-76.
11. Askanas V, Serdaroglu P, Engel K, Alvarez, RB. Immunocytochemical localization of ubiquitin in inclusion body myositis allows its light-microscopic distinction from polymyositis. *Neurology* 1992;42:460-461.
12. Askanas V, Engel K, Alvarez RB. Beta-amyloid protein immunoreactivity in muscle of patients with inclusion-body myositis. *Lancet* 1992;339:560-561.
13. Benke B. Mass occurrence of multilamellar bodies in myopathy. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 1976;20:77-84
14. Bhagavati S, Ehrlich G, Kula RW, Kewok S, Sninsky J, Udani V, Poesies BJ. Detection of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I DNA and antigen in spinal fluid and blood of patients with chronic progressive myelopathy. *N Engl J Med* 1988;318:1141-1147.

15. Bilak M, Askanas V, Engel A. Strong immunoreactivity of alpha-antichymotrypsin co-localizes with beta-amyloid protein and ubiquitin in vacuolated muscle fibers of inclusion-body myositis. *Acta Neuropathol* 1993;85:378-382.
16. Bird SJ. Inclusion body myositis: diagnostic value of repeat biopsy. *Muscle & Nerve* 1992;15:1206-1297.
17. Brown WF, Gilliat RG. The physiological and technical basis of electromyography. Boston: Butterworth, 1984.
18. Buchthal F. An introduction to electromyography. Gyldendal-Kobenharhm: Scandinavian Univ Books, 1957.
19. Calabrese LH, Mitsumoto H, Chou S. Inclusion body myositis presenting as treatment-resistant polymyositis. *Arthritis Rheum* 1987;30:397-403.
20. Carpenter S, Karpati G, Heller I, Eisen A. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology* 1978;28: 8-17.
21. Chad D, Good P, Adelman L, Bradley WG, Mills J. Inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. *Arch Neurol* 1982;39:186-188.
22. Chou SM. Myxovirus-like structures in a case human of chronic polymyositis. *Science* 1967;158:1453.
23. Chou SM. Myxovirus-like structures and accompanying nuclear changes in chronic polymyositis. *Arch Pathol* 1968;86:649-658.
24. Chou SM, Mizano Y. Inclusion body myositis: a chronic persistent mumps myositis? *Hum Pathol* 1986;17:765-777.
25. Cole AJ, Kuzniecky R, Karpati G, Carpenter S, Andermann E, Andermann F. Familial myopathy with changes resembling inclusion body myositis and periventricular leucoencephalopathy. *Brain* 1988;111:1025-1037.
26. Coquet M, Vital C, Julien J. Presence of inclusion body myositis-like filaments in oculopharyngeal muscular dystrophy: ultrastructural study of 10 cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1990;16:393-400.
27. Danon JD, Reys MG, Perurena, OH, Masdeu JC, Manaligod JR. Inclusion body myositis: a corticosteroid resistant idiopathic inflammatory myopathy. *Arch Neurol* 1982;39: 760-764.
28. Desmet JE, Borenstein S. Relationship of spontaneous fibrillation potentials to muscle fibre segmentation in human muscular dystrophy. *Nature* 1975;258:531-534.
29. Dimitriu D, Newll-Eggert M. Inclusion body myositis. *Am J Phys Med Rehabil*. 1990;69:2-5.
30. Dubowitz V. Pathology of experimentally re-innervated skeletal muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:99-110.
31. Dubowitz V. Muscle biopsy: a practical approach. Ed 2. London: Bailliere Tindall, 1985.
32. Edstrom L. Histochemical and histopathological changes in skeletal muscle in late-onset hereditary distal myopathy (Welander). *J Neurol Sci* 1975;26:147-157
33. Edstrom L, Thornell LE, Eriksson A. A new type of hereditary distal myopathy with characteristic sarcoplasmic bodies and intermediate (skeletal) filaments. *J Neurol Sci* 1980;47:171-190.
34. Eisen A, Berry K, Gibson G. Inclusion body myositis: myopathy or neuropathy? *Neurology* 1983;33:1109-1114.
35. Engel AG, Arahata K. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: II. Phenotypes of autoinvasive cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1984;16:209-215.
36. Engel AG. Vacuolar myopathies: multiple etiologies sequential structural studies. In Pearson CM, Mostofi FK(eds). *The striated muscle*. Baltimore: Willians & Wilkins, 1972.
37. Engel AG, Banker BQ. Basic reactions of muscle. In: Engel AG, Banker BQ (eds), *Myology: basic and clinical*. New York: McGraw-Hill, 1986.
38. Engel AG, Banker BQ. Ultrastructural changes in diseased muscle. In: Engel AG, Banker BQ (eds), *Myology: basic and clinical*. New York: McGraw-Hill, 1986.
39. Fardeau M, Askanas V, Tomé F, Engel WK, Alvarez R, McFerrin J, Chevallay M. Hereditary neuromuscular disorder with inclusion body myositis-like filamentous inclusions: clinical, pathological, and tissue culture studies. *Neurology* 1990;40(Suppl):120.
40. Fukuhara N, Kumamoto T, Tsubaki T. Rimmed vacuoles. *Acta Neuropathol* 1980;51:229-235.
41. Fukuhara N, Kumamoto T, Tsubaki T, Mayuzumi T, Nitta H. Oculopharyngeal muscular dystrophy and distal myopathy: intrafamilial difference in the onset and distribution of muscular involvement. *Acta Neurol Scand* 1982; 65:458-467.
42. Gutmann L, Govindan S, Riggs JE, Schochet SS. Inclusion body myositis and Sjogren's syndrome. *Arch Neurol* 1985;42:1021-1022.
43. Hubner G, Pongratz D. Inclusion body myositis: an example of diagnostic electron microscopy. *Biol Cell* 1980;39:283-286.
44. Isaacs H, Badeshorst ME, Whistler T. Autosomal recessive distal myopathy. *J Clin Pathol* 1988;41:188-194.
45. James GL, OH SJ, Fesenmeier JT, Thomas HF, Dannon NJ. Oculopharyngeal involvement in a myopathy with rimmed vacuoles: oculopharyngeal muscular dystrophy or inclusion body myositis? *Muscle & Nerve* 1992; 15:(Suppl):1207.
46. Joy JL, OH SJ, Baysal AI. Electrophysiological spectrum of inclusion body myositis. *Muscle & Nerve* 1990;13:949-951.
47. Julien J, Vital CL, Laguény A, Sapina D. Inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 1982;55:15-24.
48. Karpati G, Engel WK. "Type grouping" in skeletal muscles after experimental reinnervation. *Neurology* 1968;18:447-455
49. Kelly JJ, Madoc-Jones H, Adelman LS, Andres PL, Munsat TL. Total body irradiation not effective in inclusion body myositis. *Neurology* 1986;36:1264-1266.
50. Ketelsen UP. Inclusion body myositis: histochemical and ultrastructural aspects. *Acta Neurol Latinoamer* 1987;30:134-135.
51. Khraishi MM, Jay V, Keystone EC. Inclusion body myositis in association with vitamin B12 deficiency and Sjögren syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:308-309.
52. Kimura J. Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle: principles and practice. Ed 2. Philadelphia: F.A. Davis, 1989.
53. Kugelberg E, Edström L, Abbruzzese M. Mapping of units in experimentally reinnervated rat muscle: interpretation of histochemical and atrophic fibre patterns in neurogenic lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:319-329.

54. Lane RJM, Fulthorpe JI, Hodgson P. Inclusion body myositis: a case with associated collagen vascular disease responding to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:270-273.
55. Lazaro RP, Barron A, Arron KD, Dentinger MP, Lava NS. Inclusion body myositis: case reports and a reappraisal of an underrecognized type of inflammatory myopathy. *Mt Sinai J Med* 1986;53:137-144.
56. Lindenberg C, Borg K, Edström L, Hedström A, Oldfors A. Inclusion body myositis and Welander distal myopathy: a clinical, neurophysiological and morphological comparison. *J Neurol Sci* 1991;103:76-81.
57. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis: observations in 40 Patients. *Brain* 1989;112:727-747.
58. Markesbery WR, Griggs RC, Herr B. Distal myopathy: electron microscopic and histochemical studies. *Neurology* 1977;27:727-735.
59. Martin JJR, Ceuterick CM, Mercelis RJ. Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle & Nerve* 1982;5:735-737.
60. Massa R, Weller B, Karpati G, Shoubbridge E, Carpenter S. Familial inclusion body myositis among Kurdish-Iranian Jews. *Arch Neurol* 1991;48:519-522.
61. Matsubara S, Tanabe H. Hereditary distal myopathy with filamentous inclusions. *Acta Neurol Scand* 1982;65:363-368.
62. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: HMSO, 1976; Memorandum .45.

56. Lindenberg C, Borg K, Edström L, Hedström A, Oldfors A. Inclusion body myositis and Welander distal myopathy: a clinical, neurophysiological and morphological comparison. *J Neurol Sci* 1991;103:76-81.
57. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis: observations in 40 Patients. *Brain* 1989;112:727-747.
58. Markesbery WR, Griggs RC, Herr B. Distal myopathy: electron microscopic and histochemical studies. *Neurology* 1977;27:727-735.
59. Martin JJR, Ceuterick CM, Merceles RJ. Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle & Nerve* 1982;5:735-737.
60. Massa R, Weller B, Karpati G, Shoubridge E, Carpenter S. Familial inclusion body myositis among Kurdish-Iranian Jews. *Arch Neurol* 1991;48:519-522.
61. Matsubara S, Tanabe H. Hereditary distal myopathy with filamentous inclusions. *Acta Neurol Scand* 1982;65:363-368.
62. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: HMSO, 1976; Memorandum 45.
63. Mendell JR, Sahenk Z, Gales T, Paul J. Amyloid filaments in inclusion body myositis: novel findings provide insight into nature of filaments. *Arch Neurol* 1991;48:1229-1234.
64. Mhiri C, Gherardi R. Inclusion body myositis in French patients: a clinicopathological evaluation. *Neuropathol. Appl Neurobiol* 1990;16:333-344.
65. Mikol J. Inclusion body myositis. In Engel AG, Banker BQ (eds). *Myology: basic and clinical*. New York: McGraw-Hill, 1986.
66. Mikol J, Bourdarias H, Dellanave J, Perie G. Familial bulbospinal atrophy in adults. *Rev Neurol* 1988;144:748.
67. Mikol J, Papaiconomou F, Ferchal F, Perol Y, Gautier B, Hauguenau M, Pepin B. Inclusion body myositis: clinicopathological studies and isolation of an adenovirus type 2 from muscle biopsy specimen. *Ann Neurol* 1982;2:576-581.
68. Mizusawa H, Kurisaki H, Tasatsu M, Inoue K, Mannen T, Toyokura Y, Nakanishi T. Rimmed vacuolar distal myopathy: an ultrastructural study. *J Neurol* 1987;234:137-145.
69. Munsat TL, Baloh R, Pearson CM, Fowler W Jr. Serum enzyme alterations in neuromuscular disorders. *J. Am Med Assoc* 1973;226:1536-1543.
70. Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 1981;51:141-155.
71. Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K. Autosomal recessive distal muscular dystrophy: a comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* 1985;17:51-59.
72. Riggs JE, Schochet SS, Gutmann L, McComas CF, Rogers JS. Inclusion body myositis and chronic immune thrombocytopenia. *Arch Neurol* 1984;41:93-95.
73. Ringel SP, Kenny CE, Neville HE, Giorno R, Carry MR. Spectrum of inclusion body myositis. *Arch Neurol* 1987;44:1154-1157.
74. Salama J, Tomé FMS, Lebon P, Marie L, Delaport P, Fardeau M. Myosite à inclusions: étude clinique, morphologique et virologique concernant à une nouvelle observation associée à une sclérodémie généralisée et à un syndrome de Klinefelter. *Rev Neurol* 1980;12:836-878.
75. Sayers ME, Chou SM, Calabrese LH. Inclusion body myositis: analysis of 32 cases. *J Rheumatol* 1992;19:1385-1389.
76. Serdaroglu P, Askanas V, Engel WK. Immunocytochemical localization of ubiquitin at human neuromuscular junctions. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992;18:232-234.
77. Serratrice G, Pelisser JF, Pouget J, Figarella-Branger D. Formes cliniques des myosites à inclusions: 12 cas. *Rev Neurol* 1989;145:781-788.
78. Sethi RK, Thompson LL. *The electromyographer's handbook*. Ed 2. Boston: Little Brown, 1989.
79. Sewry CA. Ultrastructural changes in diseased muscle. In Dubowitz V. *Muscle biopsy, a practical approach*, Ed 2. London: Bailliere Tindall, 1985.
80. Shields WR, Wilbourn AJ, Levin KH, Estes ML, Chou MS. Inclusion body myositis: the EMG features. *Neurology* 1989;39(Suppl 1):233.
81. Sowa JM. Human T lymphotropic virus I myelopathy, polymyositis and synovitis: an expanding rheumatic spectrum. *J Rheumatol* 1992;19:316-318.
82. Sunohara N, Nonaka I, Kamei N. Distal myopathy with rimmed vacuole formation: a follow-up study. *Brain* 1989;112:65-83.
83. Tomé FMS, Gounon P, Collin H, Ploton D, Shelanski ML, Fardeau M. Intranuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy: further studies. *Neurology* 1989;39(Suppl. 1):335.
84. Tomé FMS, Leclerc A, Lopez N, Chateau D, Alvarez RB, Richardet JM, Askanas V, Fardeau M. Childhood-onset myopathy characterized by cytoplasmic and nuclear inclusions containing 16-18 nm tubulofilaments. *Neurology* 1993;43(Suppl):201.
85. Tsukagoshi H, Sugita H, Furukawa T. Kugelberg Welander syndrome with dominant inheritance. *Arch Neurol* 1966;14:378.
86. Uncine A, Lange DJ, Hayes AP, Lovall RE. Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: a pathologic correlation. *Neurology* 1987; 37(Suppl):115.
87. Verma A, Bradley WG, Adesina AM, Sofferan R, Pendlebury WW. Inclusion body myositis with cricopharyngeus muscle involvement and severe dysphagia. *Muscle & Nerve* 1991;14:470-473.
88. Visser M, Bakker E, Defesche JC, Bolhuis PA, Ommem GJV. An unusual variant of Becker muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1990;27:578-581.
89. Werneck LC. Estudo comparativo entre biópsias musculares e eletromiografias, Tese Doutorado, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1985.
90. Werneck LC. Estudo da biópsia muscular em sua relação com enzimas séricas e eletromiografias nas doenças musculares. Tese do Professor Titular, Universidade Federal Paraná. Curitiba, 1991.
91. Werneck LC, Lima JGC. Muscle biopsy correlated with electromyography. *Arq Neuropsiquiatr* 1988;46:156-165.
92. Yood RA, Smith TW. Inclusion body myositis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1985;12:568-570.
93. Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-248.