

Miositis Esporádica por Cuerpos de Inclusión

Daniel Aguirre-Fernández,¹ Rocío García-Santibáñez²

Resumen

La miositis por cuerpos de inclusión esporádica es una miopatía inflamatoria adquirida común en personas mayores de 50 años. Se presenta con debilidad muscular asimétrica lentamente progresiva que afecta principalmente el cuádriceps y los flexores largos de los dedos de la mano. Su patogénesis es poco comprendida. El diagnóstico se realiza con la combinación de la historia clínica, examen físico, pruebas electrodiagnósticas, imágenes, pruebas serológicas e histopatología. En la actualidad no existe tratamiento para esta enfermedad pero varias terapias están siendo investigadas.

Palabras clave: Miopatía, inflamación, patogénesis, patología, cuerpos de inclusión.

Abstract

Sporadic inclusion body myositis is a common acquired inflammatory myopathy in people over 50 years of age. It presents with slowly progressive asymmetric weakness that affects preferentially the quadriceps and deep finger flexors. The pathogenesis is poorly understood. The diagnosis is made with a combination of the clinical history, physical exam, electrodiagnostic tests, imaging, serology and histopathology. There is no treatment for this condition but multiple therapies are currently being investigated.

Keywords: Myopathy, inflammation, pathogenesis, pathology, inclusion bodies.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 25, N° 1-3, 2016

Background

La miositis por cuerpos de inclusión esporádica (MCIE) es una miopatía inflamatoria que causa debilidad asimétrica progresiva para la cual no existe tratamiento. En esta revisión detallaremos la epidemiología, manifestaciones clínicas, patogénesis, genética, diagnóstico e investigación terapéutica actual de esta enfermedad.

Epidemiología

No existe hasta la fecha una cantidad considerable de literatura que permita tener una idea exacta acerca de la prevalencia de la MCIE a nivel mundial. No obstante, estudios recientes han determinado que existe una importante variabilidad en la prevalencia de la enfermedad en diferentes partes del mundo, llegando a ser considerada por varias series como la principal causa de miopatía inflamatoria adquirida en pacientes mayores de 50 años en países occidentales.^{1,2} Es importante hacer énfasis que se trata de una enfermedad reconocida como “rara” por la Unión Europea (prevalencia estimada < 5/10000 personas) y Estados Unidos de América (EUA) afectando a menos de 200000 personas, con prevalencia estimada < 6.3/10000 personas.³ La MCIE tiene una predominancia en pacientes de sexo mas-

culino afectando raramente a pacientes menores de 45 años y con una clara relación con la raza caucásica.³ En los países europeos se encontraron las cifras más altas de prevalencia: en Holanda se estimó una prevalencia de 4.9 por millón de habitantes, aumentando a 16 casos por millón de habitantes ajustado para la población mayor a 50 años (índice hombre/mujer 2:1), obtenido de un estudio que incluyó 76 pacientes, todos caucásicos;⁴ en Noruega se obtuvo una mayor prevalencia en un estudio que incluyó 100 pacientes (estimada en 33 por cada millón de habitantes, índice hombre/mujer 1.5:1 y edad media al diagnóstico de 69.9 años).⁵ En Asia se encontraron cifras inferiores en diferentes estudios: la prevalencia de MCIE en Turquía mostró ser de aproximadamente 1.05 por cada millón de habitantes, aumentando a 5.96 por cada millón de habitantes en personas mayores de 50 años⁶; en Japón se ha mostrado un incremento de prevalencia, de aproximadamente 1.28 en 1993 a 9.83 por millón de habitantes en el año 2003, mostrando un incremento anual lineal probablemente debido a los avances en los conocimientos de la enfermedad en los últimos años.⁷ En el oeste de Australia se encontró una alta prevalencia llegando a 14.9 por millón de habitantes en la población general (aunque se cree que esta cifra es infra-

¹Médico, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

²Departamento de Neurología, Washington University in St. Louis, USA

Correspondencia

rgarciasantibanez@gmail.com

estimada)⁸ En cuanto al continente americano, un estudio realizado en EUA recolectando información de pacientes de diferentes centros del país que padecían MCIe, logró reunir un número considerable de pacientes (916 incluidos), mostrando un índice hombre/mujer de 2:1, con edad media de 70.4 años y un rango de edades entre 32 y 100 años (aunque 65% de ellos se encontraban en edades entre 60 y 80 años, y únicamente el 0.3% eran menores de 40 años), la raza predominante fue caucásica (95.5%)⁹; en Sudamérica un estudio de serie de casos realizado en Brasil con una población de 30 pacientes mostró una clara predilección por la raza caucásica, aunque arrojó un índice hombre/mujer de 1:1, diferenciándose del resto de series.¹⁰ Al momento no existen una suficiente cantidad de estudios en América Latina que permita establecer una prevalencia aproximada.

Manifestaciones Clínicas

El fenotipo típico de MCIe es un paciente mayor de 50 años, varón, de raza caucásica, que presenta debilidad lentamente progresiva asimétrica del cuádriceps y musculatura del antebrazo, acompañado de atrofia.¹¹ La mayoría de pacientes se presentan a la consulta por debilidad de miembros inferiores; una cantidad considerable de pacientes presenta debilidad asintomática de los músculos faciales; un pequeño número consulta por debilidad en músculos de la mano, siendo la disfagia un motivo de consulta inicial poco frecuente.¹¹⁻¹³ Es común que los síntomas iniciales se presenten únicamente al realizar acciones específicas, por ejemplo, subir escaleras, lo cual puede contribuir a la inadvertencia inicial de los mismos.

Los músculos principalmente afectados en la mayoría de casos, como ya se mencionó anteriormente, son el cuádriceps femoral (ocasionando numerosas caídas inexplicables por pérdida de la estabilización de la rodilla) y los flexores largos de los dedos, existiendo atrofia progresiva en los antebrazos.^{12,13} Otro hallazgo común en miembros inferiores es la presencia de debilidad leve a la dorsiflexión del tobillo, que a medida que la enfermedad avanza, puede resultar en caída franca del pie. Algunos pacientes pueden desarrollar debilidad de la musculatura paraespinal, resultando en camptocormia.¹³

La disfagia, si bien es un motivo de primera consulta poco frecuente, su aparición es relativamente común a medida que la enfermedad progresa, contribuyendo de manera importante a la morbi-mortalidad por aspiración.^{11,12} En cuanto a los músculos respiratorios, varios estudios recientes han demostrado una alta incidencia de problemas respiratorios asociados al sueño en pacientes con MCIe, tales como apnea obstructiva del sueño.^{14,15}

Hallazgos que pueden ayudar a diferenciar MCIe de otras miopatías distales son: debilidad selectiva de músculos flexores de falanges distales de los dedos y del pulgar en estadios tempranos, respetando los músculos intrínsecos de la mano, así como el patrón asimétrico de la debilidad.^{11,16}

En cuanto a la historia natural de la enfermedad, varios estudios han demostrado que el ritmo de progresión anual de la debilidad se encuentra alrededor del 4%, siendo más rápida en miembros inferiores, con variaciones entre pacientes. No obstante se ha determinado que la expectativa de vida no se ve fuertemente influenciada por la enfermedad en comparación con la población general, aunque la morbilidad en estadios avanzados sí se encuentra aumentada.^{11,13} Por otro lado resulta obvio intuir que la calidad de vida se encuentre fuertemente afectada, debido a la gran discapacidad que ocasiona la patología en etapas avanzadas, encontrándose afectadas actividades de la vida diaria (escribir, comer, vestirse, etc.).

Patogénesis y Genética

La patogénesis de la MCIe es poco comprendida. Existen múltiples teorías, siendo posible que varias de ellas se basen en una misma etiología (Tabla 1). La mayoría considera a la inflamación o a la degeneración como factores desencadenantes. Existen teorías que ya han sido descartadas como la infección viral¹⁷ o por priones,¹⁸ pero muchas actualmente se siguen investigando. Estas teorías se encuentran en la tabla 1. Explicar todas estas teorías harían esta revisión muy extensa por lo que a continuación resumiremos aquellas que consideramos más relevantes.

La respuesta de células T antígenos es una teoría muy popular, ya que varios análisis moleculares han demostrado replicación clonal de linfocitos T con receptores altamente diferenciados para un antígeno específico. La elevada incidencia de MCIe en pacientes con VIH y HTLV apoyan esta teoría; sin embargo, no se ha podido identificar antígenos o auto antígenos. Es posible que la respuesta de linfocitos T sea el paso final en el desarrollo de la MCIe.¹⁹

De igual manera se ha demostrado la existencia de anomalías mitocondriales en los músculos afectados por la MCIe. La etiología de estas anomalías y el papel que tienen en la enfermedad son poco comprendidas. Las tinciones con citocromo oxidasa demuestran deficiencia mitocondrial. Estudios de densidad mitocondrial también han demostrado anomalías de proliferación mitocondrial. Existen estudios que han confirmado la existencia de deleciones de ADN mitocondrial en las fibras musculares.

Tabla 1. Teorías de la patogénesis de la MCIe

Desórdenes mitocondriales
Respuesta a antígenos por células T
Degeneración nuclear
Trastornos autofagocitarios
Alteraciones en proteínas del retículo sarcoplásmico
Trastornos en la señalización de la miostatina
Alteraciones en el sistema de ubiquitinas
Toxicidad molecular (amilioide beta, tau, cristalina)
Respuesta de anticuerpos contra antígenos

Rygiel y colaboradores concluyeron que en las fibras musculares afectadas existe deficiencia no únicamente de citocromo oxidasa, sino también del complejo I de la cadena respiratoria. Por otro lado, no se ha podido relacionar estas alteraciones con la pérdida de fuerza muscular.²⁰

La teoría de degeneración nuclear también se ha estudiado extensivamente. Se han encontrado proteínas nucleares y lisosomales en las vacuolas, estas proteínas son las láminas A y C, emerina, valosina e histonas. Así mismo, se ha encontrado la proteína nuclear TDP43 en el retículo sarcoplásmico. Salajegheh y colaboradores encontraron TDP43 en el retículo sarcoplásmico de los pacientes con MCIe con mayor frecuencia que en pacientes con polimiositis, dermatomiositis, distrofias musculares y controles sanos.^{21,22}

La MCIe también se ha considerado una enfermedad causada por alteraciones en la autofagocitosis. Esto se ha postulado debido a que han demostrado marcadores de autofagocitosis por histoquímica como LC3 y p62 en las biopsias.²³ Hiniker y colaboradores encontraron con mayor frecuencia LC3 y p62 en los pacientes con MCIe en comparación con los pacientes con polimiositis.^{22,24}

La vía de señalización de la miostatina también se ha investigado, ya que esta regula negativamente la masa muscular. La miostatina se une al receptor IIB de activina para posteriormente activar ciertas vías intracelulares que culminan en atrofia muscular. En estudios de biopsias de pacientes con MCIe se han encontrado acumulación de miostatina.²⁵

Las células B también se han visto implicadas en la fisiopatología, ya que se han encontrado células B diferenciadas contra antígenos específicos, tanto en músculo como en sangre de pacientes con MCIe. Recientemente se ha encontrado un anticuerpo en estos pacientes, haciendo esta teoría más atractiva.^{19,26} Estos anticuerpos serán descritos detalladamente más adelante.

Se han hecho estudios acerca de la contribución de factores genéticos en el desarrollo de esta enfermedad. Se ha encontrado que el genotipo HLADRB1*03:01/*01:01 está asociado con mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad, así como para un inicio más temprano y una intensidad más severa.^{27,28} Existe evidencia que sugiere que el HLADRB4 y 5 pueden ser protectores. También se han encontrado polimorfismos en NOTCH4 asociados a la susceptibilidad para la enfermedad y en TOMM40 asociados con el inicio más tardío de la MCIe.^{29,30}

Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad empieza con una adecuada historia y examen físico. El estudio de esta enfermedad incluye pruebas electro-diagnósticas, imágenes, serología e histopatología.

Los hallazgos en los estudios electro-diagnósticos son típicos. El patrón más comúnmente encontrado es el de una miopatía irritable, seguido por una miopatía no irritable y

un patrón mixto (combinación de signos neurogénicos y miopáticos). Hokuku y colaboradores encontraron el patrón mixto más frecuentemente en el en el bíceps braquial, mientras que el patrón miopático fue más frecuente en los músculos flexores profundos de los dedos de la mano.³¹

Las imágenes son cada vez más utilizadas en el diagnóstico neuromuscular. Se han hecho estudios tanto de resonancia magnética nuclear y de ultrasonografía. Las alteraciones características en la resonancia magnética son: cambios asimétricos en los cuádriceps, los gastrocnemios y sóleos sin afectar significativamente los aductores y los flexores de la rodilla. En las extremidades superiores estos cambios se encuentran en los flexores profundos sin afectar los flexores superficiales.^{32,33} Noto y colaboradores estudiaron la ecointensidad de los músculos del antebrazo en pacientes con MCIe, encontrando mayor ecointensidad en los flexores profundos en comparación con los flexores superficiales; este patrón no se encontró en pacientes con dermatomiositis, polimiositis o esclerosis lateral amiotrofica.³⁴

En el 2011 se encontró un anticuerpo en contra de una nucleotidasa citosólica denominada NT5C1A o cN1A en la sangre y en el tejido muscular de los pacientes con MCIe. La frecuencia de este anticuerpo en diferentes estudios varía entre 30-50% en los pacientes con MCIe.^{26,35,36,37} Esta nucleotidasa se encuentra involucrada en el metabolismo y la reproducción celular permaneciendo desconocido su papel en la MCIe. Goyal y colaboradores compararon pacientes con MCIe que presentaban estos anticuerpos, con otros que no los presentaban, encontrando mayor debilidad, mayor disfagia y menor capacidad pulmonar en el grupo de pacientes con anticuerpos positivos.³⁸

La biopsia muscular demuestra cambios miopáticos, vacuolas e infiltrado mononuclear el cual puede ser difuso, multifocal o focal. Las células mononucleares son CD4 y CD8. También son características las anomalías mitocondriales, la presencia de acumulaciones de p62 y TDP43 y fibras musculares que expresan moléculas CMH (complejos mayores de histocompatibilidad) de clase I. Por estas características patológicas también se conoce a esta enfermedad con el nombre de IM-VAMP (siglas en inglés para Miopatía Inflamatoria con Vacuolas, Acumulaciones y Patología Mitocondrial).³⁹ Con microscopía electrónica se observan inclusiones tubulofilamentosas.^{40,41} En la tabla 2 se detallan los hallazgos patológicos y

Tabla 2. Hallazgos patológicos en MCIe

Variabilidad en el tamaño de las fibras musculares
Fibras musculares atrofiadas circulares
Infiltrado de linfocitos CD4 y CD8
Vacuolas
Anormalidades mitocondriales
Acumulaciones de p62 y TDP43
Expresión de MHC clase 1

en las figuras 1-4 se observan varias de las características histopatológicas de la MCIe.

Existen múltiples criterios diagnósticos, entre ellos, los criterios de Griggs, los criterios del Instituto de Miología, y los criterios del Centro Neuromuscular Europeo. Estos se basan en los hallazgos clínicos y diagnósticos que hemos descrito. Comparaciones entre estos criterios demostraron una mayor sensibilidad en los planteados por el Centro Neuromuscular Europeo.^{42,43} Estos criterios se pueden revisar mayor detalle en otras fuentes.⁴²

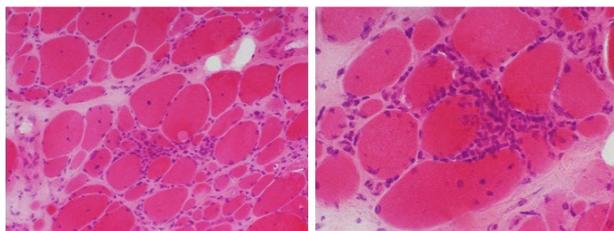


Figura 1. Hematoxilina y eosina. La tinción de hematoxilina y eosina a objetivo 20x (izquierda) y 40x (derecha) muestra variabilidad en el tamaño de las fibras musculares. Las fibras musculares pequeñas son de forma redondeada. Ciertas fibras tienen núcleos internalizados. En la derecha se observa invasión de una fibra muscular.

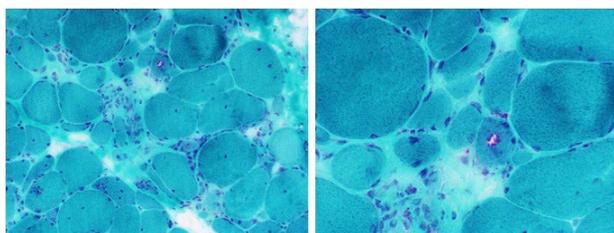


Figura 2. Tricrómico de Gomori. La tinción tricrómico de Gomori demuestra vacuolas (objetivo 20x a la izquierda y 40x a la derecha)

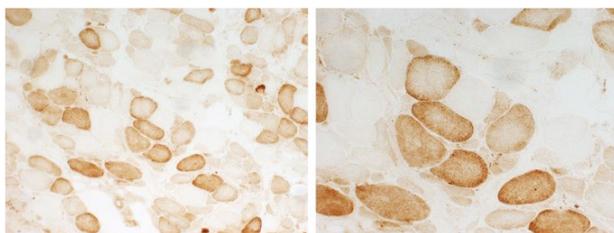


Figura 3. Citocromo oxidasa. La tinción citocromo oxidasa muestra fibras con tinción reducida o ausente debido a la disfunción mitocondrial (objetivo 20x en la izquierda y 40x en la derecha)

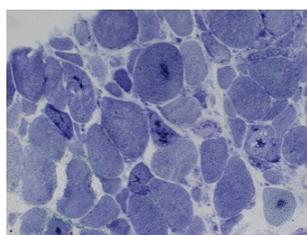


Figura 4. Adenosina monofosfato deaminasa. La tinción adenosina monofosfato deaminasa (AMPDA) muestra acumulaciones en varias fibras musculares (objetivo 20x)

Tratamiento

No existe, en la actualidad, tratamiento para esta enfermedad. Estudios con el uso de inmunoglobulina intravenosa y esteroides no han demostrado ser efectivos.^{44,45} De igual manera, estudios con metotrexato, anakinra, etanercept e interferon beta han fallado en demostrar eficacia.⁴⁶⁻⁴⁹

Recientemente se han estudiado otros compuestos que actúan sobre los diferentes mecanismos considerados dentro de la patogénesis de la enfermedad. Un estudio con arimoclomol, el cual amplifica la respuesta de la proteína de choque térmico (importante en la respuesta al estrés), no demostró mejoría comparado con placebo.⁵⁰ Amato y colaboradores estudiaron a un inhibidor de la miostatina llamado bimagrumab, el cual actúa como un anticuerpo monoclonal en contra del receptor IIB de activina. Catorce pacientes recibieron bimagrumab y 3 placebo. A las 8 semanas el grupo que recibió bimagrumab tuvo mayor volumen muscular en la resonancia magnética y a las 16 semanas estos pacientes demostraron una mejoría en la caminata de 6 minutos.⁵¹ El mismo grupo se encuentra actualmente iniciando un estudio randomizado controlado fase dos. También se encuentra bajo investigación la terapia génica con folistatina, un inhibidor de la miostatina, usando virus adenoasociados.

Dos estudios con rapamicina y natalizumab, ambos compuestos que regulan la función de las células T, están actualmente en el proceso de reclutar pacientes.^{52,53}

Referencias

1. Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Sporadic inclusion-body myositis: A degenerative muscle disease associated with aging, impaired muscle protein homeostasis and abnormal mitophagy. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:633-643.
2. Dalakas MC. Inflammatory, immune, and viral aspects of inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66:S33-38.
3. Machado PM, Ahmed M, Brady S, et al. Ongoing developments in sporadic inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:477.
4. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology* 2000;55:1385-1387.
5. Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *Eur J Neurol* 2015;22:672-e641.
6. Oflazer PS, Deymeer F, Parman Y. Sporadic-inclusion body myositis (s-IBM) is not so prevalent in Istanbul/Turkey: a muscle biopsy based survey. *Acta Myol* 2011;30:34-36.
7. Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *J Neurol* 2012;259:554-556.

8. Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: variability in prevalence and phenotype and influence of the MHC. *Acta Myol* 2009;28:66-71.
9. Paltiel AD, Ingvarsson E, Lee DK, et al. Demographic and clinical features of inclusion body myositis in North America. *Muscle Nerve* 2015;52:527-533.
10. Alverne AR, Marie SK, Levy-Neto M, de Souza FH, de Carvalho MS, Shinjo SK. [Inclusion body myositis: series of 30 cases from a Brazilian tertiary center]. *Acta Reumatol Port* 2013;38:179-185.
11. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clin Neurophysiol* 2016;127:1764-1773.
12. Hilton-Jones D, Brady S. Diagnostic criteria for inclusion body myositis. *J Intern Med* 2016;280:52-62.
13. Mastaglia FL, Needham M. Inclusion body myositis: a review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *J Clin Neurosci* 2015;22:6-13.
14. Della Marca G, Sancricca C, Losurdo A, et al. Sleep disordered breathing in a cohort of patients with sporadic inclusion body myositis. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1615-1621.
15. Rodriguez Cruz PM, Needham M, Hollingsworth P, Mastaglia FL, Hillman DR. Sleep disordered breathing and subclinical impairment of respiratory function are common in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord* 2014;24:1036-1041.
16. Eriksson M, Lindberg C. Hand function in 45 patients with sporadic inclusion body myositis. *Occup Ther Int* 2012;19:108-116.
17. Fox SA, Ward BK, Robbins PD, Mastaglia FL, Swanson NR. Inclusion body myositis: investigation of the mumps virus hypothesis by polymerase chain reaction. *Muscle Nerve* 1996;19:23-28.
18. Mendell JR, Sahenk Z, Gales T, Paul L. Amyloid filaments in inclusion body myositis. Novel findings provide insight into nature of filaments. *Arch Neurol* 1991;48:1229-1234.
19. Greenberg SA. Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2012;25:630-639.
20. 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;41:288-303.
21. Salajegheh M, Pinkus JL, Taylor JP, et al. Sarcoplasmic redistribution of nuclear TDP-43 in inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2009;40:19-31.
22. Hiniker A, Daniels BH, Lee HS, Margeta M. Comparative utility of LC3, p62 and TDP-43 immunohistochemistry in differentiation of inclusion body myositis from polymyositis and related inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol Commun* 2013;1:29.
23. Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem* 2007;282:24131-24145.
24. Dubourg O, Wanschitz J, Maisonobe T, et al. Diagnostic value of markers of muscle degeneration in sporadic inclusion body myositis. *Acta Myol* 2011;30:103-108.
25. Wojcik S, Engel WK, McFerrin J, Askanas V. Myostatin is increased and complexes with amyloid-beta within sporadic inclusion-body myositis muscle fibers. *Acta Neuropathol* 2005;110:173-177.
26. Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One* 2011;6:e20266.
27. Garlepp MJ, Laing B, Zilko PJ, Ollier W, Mastaglia FL. HLA associations with inclusion body myositis. *Clin Exp Immunol* 1994;98:40-45.
28. Rojana-udomsart A, James I, Castley A, et al. High-resolution HLA-DRB1 genotyping in an Australian inclusion body myositis (s-IBM) cohort: an analysis of disease-associated alleles and diplotypes. *J Neuroimmunol* 2012;250:77-82.
29. Scott AP, Laing NG, Mastaglia F, Dalakas M, Needham M, Allcock RJ. Investigation of NOTCH4 coding region polymorphisms in sporadic inclusion body myositis. *J Neuroimmunol* 2012;250:66-70.
30. Gang Q, Bettencourt C, Machado PM, et al. The effects of an intronic polymorphism in TOMM40 and APOE genotypes in sporadic inclusion body myositis. *Neurobiol Aging* 2015;36:1766 e1761-1763.
31. Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M, Stalberg E, Shimizu T. Electromyographs of the flexor digitorum profundus muscle are useful for the diagnosis of inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2012;46:181-186.
32. 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;52:956-962.
33. Inaishi Y, Fukumoto M, Koide R, Kondo K, Nakata Y, Nakano I. MRI for Evaluation of Flexor Digitorum Profundus Muscle Involvement in Inclusion Body Myositis. *Can J Neurol Sci* 2014;41:780-781.
34. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2014;49:745-748.
35. Machado PM, Dimachkie MM, Barohn RJ. Sporadic inclusion body myositis: new insights and potential therapy. *Curr Opin Neurol* 2014;27:591-598.
36. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013;73:408-418.

37. Herbert MK, Stammen-Vogelzangs J, Verbeek MM, et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2016;75:696-701.
38. Goyal NA, Cash TM, Alam U, et al. Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:373-378.
39. Pestronk A. Acquired immune and inflammatory myopathies: pathologic classification. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:595-604.
40. Machado P, Brady S, Hanna MG. Update in inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:763-771.
41. Brady S, Squier W, Sewry C, Hanna M, Hilton-Jones D, Holton JL. A retrospective cohort study identifying the principal pathological features useful in the diagnosis of inclusion body myositis. *BMJ Open* 2014;4:e004552.
42. Rose MR, Group EIW. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013;23:1044-1055.
43. Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology* 2014;83:426-433.
44. Dobloug C, Walle-Hansen R, Gran JT, Molberg O. Long-term follow-up of sporadic inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study of 16 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:838-842.
45. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001;56:323-327.
46. Badrising UA, Maat-Schieman ML, Ferrari MD, et al. Comparison of weakness progression in inclusion body myositis during treatment with methotrexate or placebo. *Ann Neurol* 2002;51:369-372.
47. Kosmidis ML, Alexopoulos H, Tzioufas AG, Dalakas MC. The effect of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in patients with sporadic inclusion body myositis (sIBM): a small pilot study. *J Neurol Sci* 2013;334:123-125.
48. Barohn RJ, Herbelin L, Kissel JT, et al. Pilot trial of etanercept in the treatment of inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66:S123-124.
49. Muscle Study G. Randomized pilot trial of high-dose betaINF-1a in patients with inclusion body myositis. *Neurology* 2004;63:718-720.
50. Machado P MA, Herbelin L, et al. Safety and tolerability of arimoclomol in patients with sporadic inclusion body myositis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase IIa proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl 3):164.
51. Amato AA, Sivakumar K, Goyal N, et al. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology* 2014;83:2239-2246.
52. Natalizumab in Inclusion Body Myositis [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02483845>.
53. Rapamycin vs Placebo for the Treatment of Inclusion Body Myositis [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02481453>.