

## Caso Clínico / Radiological Case Report

**Miopatia de Bethlem e a Importância da Ressonância Magnética de Corpo Inteiro na Avaliação de Miopatias***Bethlem Myopathy and the Importance of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Myopathies*

António Proença Caetano, Pedro Alves

Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar  
Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal**Correspondência**António Proença Caetano  
Serviço de Radiologia  
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central  
Rua Marques da Silva, nº 89 2º Dto  
1170-223 Lisboa  
Portugal  
e-mail: aprocaetano@gmail.com**Resumo**

A miopatia de Bethlem é uma distrofia muscular congénita associada a alterações da proteína de colagénio VI, que cursa com contracturas e fraqueza muscular progressiva. Os achados clínicos e histopatológicos podem ser semelhantes a outras doenças miopáticas e são necessários meios complementares para estabelecer o diagnóstico definitivo. Recentemente, a ressonância magnética tem revelado um papel crescente no diagnóstico e seguimento desta doença e, a respeito das colagenopatias, podem estar presentes alterações distróficas características.

Reportamos um caso de miopatia de Bethlem onde descrevemos os principais achados radiológicos característicos desta doença e salientamos o papel promissor da ressonância magnética na avaliação de miopatias.

**Palavras-chave**

Miopatia; Doença neuromuscular; Ressonância magnética; Miopatia de Bethlem; Colagénio VI.

**Abstract**

Bethlem myopathy is a congenital muscular dystrophy associated with collagen VI dysfunction that courses with contractures and progressive muscle weakness. Clinical and histopathological findings may be similar to other myopathic disorders, thus making it necessary to employ alternative diagnostic tools to establish a definitive diagnosis. Recently, magnetic resonance imaging has shown promise in helping with diagnosis and follow-up of myopathic disorders and, specifically with regards to collagen-related disorders, some characteristic muscle changes may be present in such patients.

We report a case of a patient with Bethlem myopathy and describe the characteristic radiological findings specific of this disorder, thus demonstrating the role of magnetic resonance imaging in the evaluation of myopathies.

**Keywords**

Myopathy; Neuromuscular disorder; Magnetic resonance imaging; Bethlem myopathy; Collagen VI.

**Introdução**

As distrofias musculares congénitas são um grupo heterogéneo de doenças que se apresentam à nascença ou nos primeiros meses de vida com hipotonia, fraqueza muscular, contracturas e atraso do desenvolvimento motor. Estas doenças são progressivas e tipicamente associam-se a outras alterações orgânicas para além das alterações distróficas musculares.<sup>1</sup>

A estrutura chave afectada na maioria das distrofias musculares é a membrana celular ou sarcolema, em particular a interacção entre as estruturas mio-fibrilares intra-celulares e a matriz extra-celular por intermédio de um sistema de proteínas designado complexo glicoproteico associado a distrofina. Este complexo garante a estabilidade do sarcolema durante a contracção e relaxamento musculares.<sup>2</sup>

O colagénio tipo VI encontra-se na matriz extra-celular de diversas estruturas, como o músculo, tendões, pele e vasos e faz parte dos elementos deste complexo. Esta molécula é composta por três cadeias  $\alpha$ , que são codificadas por três genes distintos. A ocorrência de mutações nestes genes é responsável pelo desenvolvimento de doenças musculares designadas miopatias relacionadas com o colagénio VI, com graus de penetrância que variam desde o mais severo

(distrofia muscular congénita de Ullrich) a formas mais ligeiras como a miopatia de Bethlem (MB).<sup>3,4</sup>

Nas últimas duas décadas, a imagiologia tem revelado um papel crescente no diagnóstico e seguimento das doenças miopáticas, sobretudo nas miopatias congénitas e distrofias musculares do tipo cinturas, que apresentam padrões histopatológicos semelhantes.<sup>5,6</sup>

**Caso Clínico**

Mulher de 46 anos, com agravamento progressivo da marcha desde há 1 ano, com maior dificuldade em andar, subir e descer degraus. Apresenta antecedentes pessoais de esclerose múltipla diagnosticada há 20 anos, sob terapêutica com fingolimod (último surto há 1 ano e com média de um surto de 2 em 2 anos) e psoríase cutânea. Refere ainda diagnóstico desde a infância de miopatia inespecífica, sem seguimento ou investigação adicional. Ao exame físico, apresenta marcha sem alterações relevantes, faz levante de posição sentada apenas com ajuda, com parésia dos músculos das coxas mais acentuada à direita.

A paciente realizou exames complementares, nomeadamente electromiografia (que revelou alterações

sugestivas de miopatia), ressonância magnética (RM) de corpo inteiro e avaliação genética que confirmou o diagnóstico final de doença de colagénio do tipo MB por heterozigotia no exão 12 do gene COL6A3.

A RM de corpo inteiro revelou substituição adiposa generalizada, em grau moderado ou avançado dos músculos da cintura escapular, braços, parede abdominal, cintura pélvica, coxas e pernas. O padrão de envolvimento ao nível dos corpos musculares da coxa era sugestivo de miopatia associada ao colagénio, com envolvimento periférico poupando a região central, à excepção do músculo recto femoral, que apresentava o padrão inverso (envolvimento peri-tendinoso poupando a periferia do corpo muscular, ou seja, envolvimento antero-central ou em forma de U) (Figura 1).

Constatou-se ainda aumento marcado e generalizado da gordura subcutânea.

## Discussão

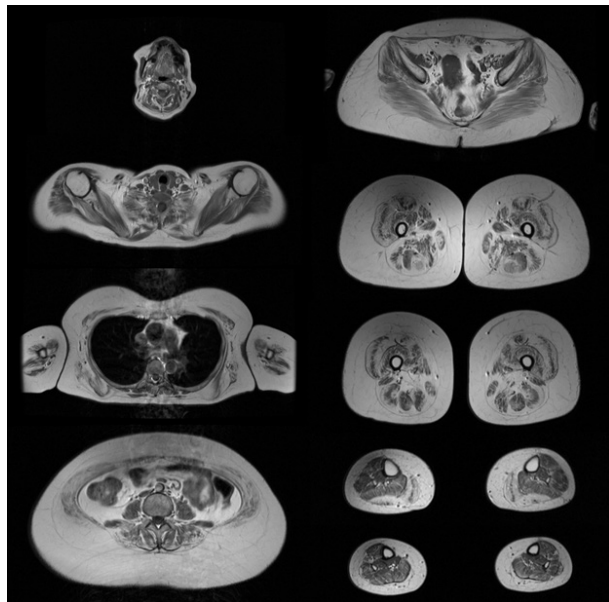
A MB é uma doença rara descrita pela primeira vez em 1976 por Bethlem e Wijngaarden.<sup>7</sup> Trata-se de uma doença com um percurso lento e insidioso, no espectro mais ligeiro das miopatias associadas ao colagénio VI, o que pode levar a um subdiagnóstico da mesma. Os achados clínicos incluem contracturas, hiper mobilidade, fraqueza muscular e hipotonia, associado a laxidão articular das articulações distais e formação de cicatrizes queloides. Existe ainda a possibilidade de evolução para insuficiência respiratória, embora esta seja mais frequente nas formas graves.<sup>1</sup>

Descrevemos um caso de MB que ilustra a importância da avaliação por RM e os principais achados imagiológicos a ter em consideração em pacientes com suspeita de miopatia (Tabela 1). A paciente apresentava alterações distróficas com atrofia muscular de distribuição simétrica difusa. Ao nível das coxas, constata-se envolvimento multi-compartimental e um padrão de atrofia muscular característico e sugestivo de miopatia associada ao colagénio, tal como descrito na literatura.<sup>8,9</sup>

A composição corporal de pacientes com doença associada ao colagénio VI também está frequentemente alterada, com aumento de todos os parâmetros de massa adiposa tanto nas formas mais severas como nos fenótipos intermédios,

**Tabela 1** – Resumo das principais alterações e padrões a ter em conta na avaliação de ressonância magnética de corpo inteiro em paciente com suspeita de miopatia.

Principais alterações e padrões a avaliar na suspeita de miopatia
Distribuição simétrica / assimétrica
Predomínio de edema /distrofia
Predomínio de envolvimento posterior/anterior das coxas e pernas
Predomínio de envolvimento proximal/distal dos membros
Envolvimento das cinturas (pélvica e/ou escapular)
Envolvimento dos músculos paravertebrais
Envolvimento dos músculos da cabeça e pescoço
Músculos ou segmentos musculares selectivamente poupados ou envolvidos (tibia anterior, recto femoral, sartório, etc)
Padrão da infiltração adiposa nos corpos musculares (centrípeto, difuso, mosqueado, etc.)



**Figure 1** – Ressonância magnética de corpo inteiro, ponderação T1, cortes axiais. Atrofia muscular difusa em grau moderado a avançado (grau 2 ou 3 na escala de Mercuri), com aumento significativo da gordura subcutânea. Existe envolvimento característico ao nível das coxas, com atrofia centrípeta dos vastos e envolvimento antero-central do recto femoral em forma de U. Nas pernas, observa-se envolvimento predominante do compartimento posterior, centrípeta, nos gêmeos.

como é o caso da MB.<sup>10</sup> Estas alterações eram também evidentes na RM da paciente (Figura 1).

A apreciação semi-quantitativa do grau de atrofia muscular pode ser feita por recurso à escala de Mercuri (Tabela 2),<sup>11</sup> que apresenta 4 graus de gravidade. Esta avaliação é fundamental para determinar as áreas mais afectadas e a evolução da doença em exames subsequentes. A paciente apresentava um grau moderado a avançado de atrofia muscular (grau 2 ou 3, dependendo do corpo muscular em causa).

**Tabela 2** – Escala de Mercuri et al. (2002) para avaliação do grau de degeneração muscular. TC – tomografia computadorizada. RM – ressonância magnética.

Escala de Mercuri et al. (2002) para avaliação do grau de degeneração muscular	
Estadio	Achados
0	Aparência normal
1	Aparência mosqueada em fase inicial, com áreas dispersas de diminuição da densidade em TC ou aumento da intensidade em RM (sequências ponderadas em T1)
2a	Aparência mosqueada em fase tardia, com numerosas áreas de redução da densidade em TC ou aumento da intensidade em RM(T1), com esboço de confluência, afectando <30% do volume do músculo individual
2b	Aparência mosqueada em fase tardia, com numerosas áreas de redução da densidade em TC ou aumento da intensidade em RM(T1), com esboço de confluência, afectando 30-60% do volume do músculo individual
3	“Desaparecimento” do padrão miofibrilar com áreas difusas confluentes de diminuição da densidade em TC e aumento da intensidade em RM(T1), com evidência de músculo à periferia
4	Fase terminal, com substituição do músculo por tecido conjuntivo e gordura que apresentam baixa densidade em TC e elevada intensidade em RM(T1), visualizando-se apenas com distinção o rebordo da fásia e as estruturas neurovasculares

---

Os achados imagiológicos descritos são considerados específicos de MB,<sup>12</sup> contudo existem outras doenças que devem ser tidas em conta, nomeadamente a distrofia muscular Emery Dreifuss e algumas variantes de distrofia muscular do tipo cinturas, que podem ter a mesma apresentação clínica quando o padrão de fraqueza muscular é proximal. O conjunto de achados clínicos, laboratoriais e exames complementares permite reduzir os diagnósticos diferenciais, conduzir a avaliação genética quando imprescindível e o seguimento destes pacientes.

---

**Recebido / Received** 12/11/2018  
**Aceite / Acceptance** 31/05/2019

#### **Divulgações Éticas / Ethical disclosures**

*Conflitos de interesse:* Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*Conflicts of interest:* The authors have no conflicts of interest to declare.

*Supporte financeiro:* O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*Financing Support:* This work has not received any contribution, grant or scholarship.

*Confidencialidade dos dados:* Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

*Confidentiality of data:* The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

*Proteção de pessoas e animais:* Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

*Protection of human and animal subjects:* The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

#### **References**

1. Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part 1: a review of phenotypical and diagnostic aspects. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67:144-68.
2. Rahimov F, Kunkel LM. Cellular and molecular mechanisms underlying muscular dystrophy. *J. Cell Biol.* 2013; 201:499-510.
3. Kim SY, Kim WJ, Kim H, et al. Collagen vi-related myopathy: expanding the clinical and genetic spectrum. *Muscle Nerve.* 2018; 58:381-8.

## **Conclusão**

As doenças miopáticas são raras e, por vezes, de difícil diagnóstico. A suspeita de miopatia relacionada com o colagénio VI deve ser tida em conta no contexto de contracturas, fraqueza muscular da cintura pélvica e alterações dermatológicas como hiperqueratose. Os principais achados imagiológicos são frequentemente característicos e a RM desempenha um papel importante na monitorização da doença.

4. Mercuri E, Lampe A, Allsop J, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscular Disorders.* 2005; 15:303-10.
5. Jungbluth H. Myopathology in times of modern imaging. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017; 43:24-43.
6. Leung DG. Magnetic resonance imaging patterns of muscle involvement in genetic muscle diseases: a systematic review. *J Neurol.* 2017; 264:1320-33.
7. Bethlem J, Wijngaarden GK. Benign myopathy, with autosomal dominant inheritance. A report on three pedigrees. *Brain.* 1976; 99:91-100.
8. Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Handb Clin Neurol.* 2011; 101:81-96.
9. Dam LT, Van der Kooij AJ, Verhamme C, et al. Muscle imaging in inherited and acquired muscle diseases. *European Journal of Neurology.* 2016; 23:688-703.
10. Rodríguez MA, Del Rio Barquero LM, Ortez CI, et al. Differences in adipose tissue and lean mass distribution in patients with collagen VI related myopathies are associated with disease severity and physical ability. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9:268.
11. Mercuri E, Talim B, Moghadaszadeh B, et al. Clinical and imaging findings in six cases of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome linked to chromosome 1p (RSMD1). *Neuromuscular Disorders.* 2002; 12:631-8.
12. Mercuri E, Jungbluth H, Muntoni F. Muscle imaging in clinical practice: diagnostic value of muscle magnetic resonance imaging in inherited neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18:526-37.