



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Miastenia *Gravis* e outros Distúrbios Miasténicos
Estudo de casos no Centro Hospitalar Cova da Beira

Maria João Cadavez Branco Malaquias

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Covilhã, Abril de 2016

Dedicatória

Dedico este trabalho

Aos meus pais e ao meu irmão,

Por serem a pedra basilar da minha vida.

Agradecimentos

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela minha formação académica.

Ao meu orientador, Dr. Francisco Alvarez pela disponibilidade e orientação dadas ao longo da elaboração desta dissertação. Agradeço-lhe a compreensão, críticas e sugestões que tanto me auxiliaram.

Ao Dr. Pedro Rosado e à Dr^a. Luiza Rosado, por me terem facultado o acesso aos casos clínicos, por eles seguidos.

Às funcionárias do Centro de Investigação Clínica do CHCB, pela ajuda na obtenção da documentação necessária para aceder aos processos clínicos, incluídos nesta dissertação.

À minha família, pelo apoio e amor incondicional ao longo de toda a vida. Obrigada por terem feito de mim o que sou hoje.

Aos meus amigos, pelos momentos e histórias partilhadas ao longo destes seis anos de percurso académico, especialmente aos que me apoiaram durante esta recta final.

Resumo

Os distúrbios miasténicos são um conjunto heterogéneo de doenças que afectam a junção neuromuscular. Caracterizam-se por fraqueza muscular selectiva que se agrava com a actividade física.

Estes distúrbios podem ter origem auto-imune, genética ou tóxica. As formas genéticas são denominadas de síndromas miasténicas congénitas. Algumas toxinas (toxina botulínica, venenos de cobra) mas também fármacos podem induzir ou exacerbar a disfunção neuromuscular. As doenças auto-imunes (miastenia *gravis* e síndrome miasténica de Lambert-Eaton) são normalmente adquiridas e a formação de anticorpos contra componentes da junção neuromuscular tem, com algumas excepções, origem desconhecida.

A miastenia *gravis*, embora rara é o distúrbio da junção neuromuscular mais prevalente e a sua incidência está a aumentar, sobretudo nas faixas etárias mais velhas da população. O diagnóstico baseia-se largamente nas manifestações clínicas específicas, sem que no entanto existam sinais patognómicos.

As alterações electromiográficas, a presença no soro de anticorpos dirigidos contra a junção neuromuscular e/ou a resposta positiva aos fármacos anti-colinesterásicos confirmam o diagnóstico.

À medida que o conhecimento sobre a fisiopatologia, clínica e epidemiologia da doença avança, torna-se necessário organizá-lo de forma a facilitar o estabelecimento de relações terapêuticas e prognósticas. Surge assim a classificação clínico-serológica da miastenia *gravis*, actualmente recomendada por vários autores e *guidelines* sobre o tema.

Com o diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica apropriada, a miastenia *gravis* tem um bom prognóstico, com esperança média de vida próxima do normal.

Palavras-chave

Miastenia *gravis*, distúrbios miasténicos, clínica, diagnóstico, classificação.

Abstract

Myasthenic disorders are a heterogeneous group of diseases that affect the neuromuscular junction. They are characterized by muscular weakness that worsens with physical activity.

These disorders may have an auto immune, genetic or toxic source. The genetic forms are called congenital myasthenic syndromes. Some toxins (botulinum toxin, snake venom) but also drugs may induce or exacerbate neuromuscular dysfunction. The auto immune diseases (myasthenia *gravis* and Lambert-Eaton myasthenic syndrome) are normally acquired and the formation of antibodies against components of the neuromuscular junction has, with some exceptions, unknown origin.

Myasthenia *gravis*, although rare, is the neuromuscular junction disorder more prevalent and its incidence is rising, mainly in the older age groups of the population. The diagnosis is based largely, in the specific clinic manifestations; however there aren't pathognomonic signs.

The electromyografic alterations, the presence in the serum of antibodies directed against the neuromuscular junction and/or the positive response of the anticholinesterase drugs confirms the diagnosis.

As the knowledge about the pathophysiology, clinic and epidemiology of the disease progresses, it becomes necessary to organize it, so that the establishment of therapeutic and prognostic relationships renders easier. Thus, emerges the serologic-clinic classification of myasthenia *gravis*, currently recommend by several authors and guidelines about the subject.

With early diagnosis and appropriate therapeutic institution, myasthenia *gravis* has a good prognosis with expectancy close to normal life.

Keywords

Myasthenia *gravis*, myasthenic disorders, clinic, diagnosis, classification.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução	1
1.1. Objectivos	2
1.2. Metodologia	2
2. Epidemiologia da MG	3
3. Manifestações Clínicas da MG	5
3.1. Fraqueza muscular	5
3.1.1. Musculatura dos olhos	5
3.1.2. Musculatura facial e bulbar	7
3.1.3. Musculatura do pescoço, tronco e membros	8
3.1.4. Outros músculos	9
3.2. Tremor	9
3.3. Atrofia e deformações musculares	9
3.4. Outras particularidades do exame neurológico.....	9
4. Confirmação do diagnóstico de MG	11
4.1. Prova com anti-AchE	11
4.2. Electromiografia	12
4.3. Medição de AC no soro	13
5. Classificação da MG	15
5.1. MG ocular pura	15
5.2. MG generalizada anti-AchR	16
5.2.1. Início precoce	16

5.2.2. Início tardio	17
5.3. MG generalizada anti-Musk	17
5.4. MG generalizada não-AchR e não-Musk	19
5.4.1. MG anti-LRP4	19
5.4.2. MG anti-AchR <i>clustered</i>	19
5.5. MG associada a outros AC	19
5.5.1. MG anti-músculo estriado	20
5.5.2. MG anti- <i>agrin</i>	20
5.5.3. MG anti- <i>rapsyn</i>	20
5.6. MG seronegativa	21
5.7. MG associada a timoma	21
5.8. MG neonatal	23
5.9. MG fetal	24
5.10. MG infanto-juvenil	24
6. Outros Distúrbios Miasténicos	27
6.1. Síndrome miasténica de Lambert-Eaton	27
6.2. Síndromas miasténicas congénitas	28
6.3. Botulismo	29
6.4. Miastenia secundária a fármacos	30
7. Estudo de Casos no CHCB	33
7.1. Caso Clínico 1	33
7.1.1. Resumo do diagnóstico e diagnósticos diferenciais	35
7.2. Caso Clínico 2	36
7.2.1. Resumo do diagnóstico e diagnósticos diferenciais	39
7.3. Caso Clínico 3	40
7.3.1. Resumo do diagnóstico e diagnósticos diferenciais	43
8. Conclusão e Perspectivas Futuras	45
9. Bibliografia	47
10. Anexos	53

Lista de Figuras

Ilustração 1 - Teste de <i>Simpson</i> aos 0, 10 e 30 segundos	6
Ilustração 2 - Alívio quase completo da ptose palpebral após o encerramento ocular voluntário	6
Ilustração 3 - A) Ptose palpebral direita pré-teste do gelo. B) Abertura da fenda palpebral pós-teste do gelo	7
Ilustração 4 - Sorriso miasténico. Quando o doente tenta sorrir a porção média do lábio superior desloca-se para cima e os cantos da boca contraem-se horizontalmente	8
Ilustração 5 - Padrões de fraqueza muscular de acordo com os AC no soro. A azul os músculos mais afectados e as setas indicam a direcção da progressão da fraqueza	21
Ilustração 6 - Distribuição dos AC nos timomas com (MGAT) ou sem MG (MG-). A MGAT representa 20-40% dos timomas. 25% Dos timomas MG- têm AC anti-AchR (AChR+). Mais de 90% das MGAT são anti-AchR+, sendo que a maioria tem também outros AC (tinin+, RyR+ e Hu+). Raramente, a MGAT é seronegativa ou Musk+	23
Ilustração 7 - Padrão de fraqueza muscular na SMLE. A direcção de propagação da fraqueza é oposta à da MG	27

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Doenças com resposta positiva aos fármacos anti-AchE	12
Tabela 2 - Factores de risco para generalização da MG ocular	16
Tabela 3 - Características dos subgrupos da MG	25
Tabela 4 - Síndromas miasténicas congénitas	29
Tabela 5 - Fármacos que induzem ou exacerbam a MG	30
Tabela 6 - Estudo analítico do caso clínico 1	34
Tabela 7 - Estudo analítico do caso clínico 2	37
Tabela 8 - Evolução dos níveis de AC anti-AchR entre 2006 e 2015	38
Tabela 9 - Estudo analítico do caso clínico 3	41

Lista de Acrónimos

AC	Anticorpo
Ach	Acetilcolina
AchE	Acetilcolinesterase
AchR	Receptores de acetilcolina
AFP	Alfa-fetoproteína
AI	Auto-imune
ALT	Alanina transaminase
ANCA	Anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos
AP	Antecedentes pessoais
ARP	Actividade da renina plasmática
AST	Aspartato transaminase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CA	Antigénio cancerígeno
CEA	Antigénio carcino-embrionário
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CHLO	Centro Hospitalar Lisboa Ocidental
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
CM	Crise Miasténica
CPPC	Cancro do pulmão de pequenas células
CRMP5	<i>Collapsin Response Mediator Protein 5</i>
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
EFU	Electromiografia de fibra única
ELA	Esclerose lateral amiotrófica

ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EM	Esclerose múltipla
EMG	Electromiografia
ENR	Estimulação nervosa repetitiva
EO	Exame objectivo
GAD	Glutamato descarboxilase
GGT	Gamaglutamiltransferase
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HLA	Antigénio leucocitário humano
HTA	Hipertensão arterial
HTP	Hipertensão pulmonar
IgIV	Imunoglobulina intravenosa
IM	Intramuscular
IPO	Instituto português de oncologia
IT	Insuficiência tricúspide
IV	Intravenoso
JNM	Junção neuromuscular
LDH	Lactato desidrogenase
LES	Lúpus eritematoso sistémico
LKM	<i>Liver-kidney microsome</i>
LRP-4	Proteína relacionada com a lipoproteína 4
MCD	Meios complementares de diagnóstico
MEO	Músculos extra-oculares

MG	<i>Miastenia gravis</i>
MGAT	<i>Miastenia gravis</i> associada a timoma
MGFA	<i>Myasthenia gravis foundation of America</i>
MGIJ	<i>Miastenia gravis</i> infanto-juvenil
MID	Membro inferior direito
MNT	<i>Miastenia neonatal</i> transitória
MSE	Membro superior esquerdo
Musk	Cinase músculo específica
NSE	<i>Neuron specific enolase</i>
PA	Potencial de acção
PAMC	Potencial de acção muscular composto
PCR	Proteína C reactiva
PET	Tomografia por emissão de positrões
PSA	Antigénio específico prostático
RIPA	<i>Radio immunoprecipitation assay</i>
RM	Ressonância magnética
RM-CE	Ressonância magnética crânio-encefálica
RPR	<i>Rapid plasma reagin</i>
RyR	Receptor da rianodina
SC	Subcutâneo
SMC	Síndromas miasténicas congénitas
SMLE	Síndrome miasténica de Lambert-Eaton
SU	Serviço de urgência
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TAC	Tomografia axial computadorizada
TAC-CE	Tomografia axial computadorizada crânio-encefálica

TEP	Tromboembolia pulmonar
Tg	Tireoglobulina
TNM	Transmissão neuromuscular
TPO	Peroxidase da tiróide
TSH	Hormona tireotrófica
UAVC	Unidade de AVCs
UCI	Unidade de cuidados intensivos
VGCC	Canais de cálcio regulados por voltagem
VS	Velocidade de sedimentação
WHO	<i>World Health Organization</i>

1. Introdução

Os distúrbios miasténicos são um conjunto heterogéneo de doenças que afectam a JNM. Caracterizam-se por fraqueza muscular esquelética que se agrava com actividade física e melhora em repouso. As anormalidades da TNM, selectivas para determinados grupos musculares, são demonstradas por sinais clínicos e achados electrofisiológicos específicos (1).

Estes distúrbios podem ter origem AI, genética ou tóxica. As formas genéticas são denominadas de SMC. Algumas toxinas (toxina botulínica, venenos de cobra) mas também fármacos podem induzir ou exacerbar a disfunção neuromuscular. As doenças AI (MG e SMLE) são normalmente adquiridas e a formação de AC contra componentes da JNM tem, com algumas excepções, origem desconhecida (2).

O distúrbio da JNM mais prevalente é a MG AI idiopática (miastenia: fraqueza muscular, *gravis*: severa). Na maioria dos pacientes, é causada por AC dirigidos contra os AchR, concentrados na região pós-sináptica da JNM. Outros AC têm sido identificados, nomeadamente o anti-Musk e o anti-LRP4, no entanto alguns casos permanecem como seronegativos. O “ataque imunológico” resulta em alterações estruturais da JNM, com diminuição dos AchR pós-sinápticos, mas sem diminuição da libertação pré-sináptica de Ach (3).

O aspecto cardinal da MG é a fatigabilidade dos músculos voluntários, particularmente aqueles enervados pelo núcleo motor do tronco cerebral, ou seja os mastigatórios, faciais, da deglutição e linguais. Não obstante, esta doença não é acompanhada por lesões anatómicas do bulbo raquidiano. Por outro lado, a MG está frequentemente associada a anormalidades do timo, como hiperplasia folicular, atrofia ou timoma. Pensa-se que o timo é o órgão iniciador da auto-reactividade imunológica que acontece na MG (1).

O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas de fatigabilidade muscular, com resposta positiva à administração de anti-AchE, achados típicos na EMG e detecção de AC dirigidos contra a JNM no soro do paciente (4).

Os doentes com MG podem ser classificados em subgrupos, com implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas. Esta divisão tem em conta dados epidemiológicos, manifestações clínicas, AC no soro, comorbilidades e anormalidades do timo, sendo recomendada por várias *guidelines* e artigos sobre o tema (2).

De forma geral, o tratamento inclui agentes anti-AchE, imunossuppressores, timectomia, plasmáfereze e IgIV (4). O prognóstico da MG melhorou muito, como resultado dos avanços terapêuticos. A realização das actividades da vida diária é pouco ou nada afectada e a esperança média de vida nestes doentes não está reduzida (2).

1.1. Objectivos

Com esta dissertação pretendo fazer uma revisão teórica da abordagem clínica da MG, pautada pelos objectivos que se seguem:

- 1) Descrever os sinais e sintomas da MG, relacionando-os com a capacidade de predizer o diagnóstico;
- 2) Analisar o valor individual de cada meio complementar de diagnóstico;
- 3) Debater sobre a importância da classificação da MG em subgrupos;
- 4) Diferenciar MG de outros distúrbios da JNM;
- 5) Discutir três casos de MG, ilustradores da heterogeneidade clínica desta doença, fazendo o diagnóstico diferencial com outras patologias da JNM.

1.2. Metodologia

Para elaboração desta dissertação, efectuaram-se várias pesquisas na base de dados *PubMed*, entre Setembro e Dezembro de 2015, utilizando as seguintes conjuntos de palavras-chave:

- *myasthenia gravis, epidemiology, incidence, prevalence, mortality;*
- *myasthenia gravis, diagnosis, clinical features, electrophysiological findings;*
- *myasthenia gravis, clinical classification, acetylcholine receptor, Musk, LRP4, striated muscle antibodies;*
- *paraneoplastic myasthenia, thymus, thymoma;*
- *myasthenic disorders, lambert-eaton myasthenic syndrome, congenital myasthenic syndromes, botulism, drug induced myasthenia, penicillamine induced myasthenia gravis.*

Não foi feita nenhuma restrição por data de publicação, mas foi atribuída preferência aos artigos mais recentes. Restringiu-se a consulta a artigos escritos na língua inglesa ou portuguesa. Foram utilizados artigos de revisão, estudos retrospectivos, meta-análises e estudos de caso.

Alguns livros de referência na área da Neurologia também foram utilizados para complemento do estudo.

Os três casos apresentados nesta dissertação correspondem a doentes diagnosticados com MG no CHCB, escolhidos em função da heterogeneidade e invulgaridade da apresentação e evolução clínica. Foram consultados os processos (entre Janeiro e Fevereiro de 2016), após obtenção de autorização pelo Conselho de Administração, Comissão de Ética e Serviço de Neurologia do CHCB (anexo 1).

2. Epidemiologia da MG

A MG é uma doença rara, não obstante, é o distúrbio da JNM mais comum (5).

A prevalência e incidência variam conforme as séries estudadas, embora todas reportem estimativas com grandes intervalos. A prevalência mundial é de 40-180 casos por milhão de habitantes (2, 6). Actualmente, verifica-se um aumento da prevalência, explicável pela diminuição da taxa de mortalidade por MG, após a introdução da terapia imunossupressora e pelo aumento global da esperança média de vida (2, 5). A incidência anual varia entre 4-12 casos por milhão de habitantes (2, 6). Seguindo a mesma tendência da prevalência, o número de novos diagnósticos tem vindo a aumentar. Tal deve-se ao progresso na sensibilidade e especificidade dos métodos laboratoriais usados para detectar AC e ao envelhecimento da população, já que o maior aumento da incidência verifica-se sobretudo na faixa etária superior aos 60 anos (3). Não existem dados que suportam a hipótese da frequência da doença estar a aumentar por mudanças nos fatores desencadeantes externos, como infecções ou alimentação (2).

O início da MG poder ocorrer em qualquer idade, mas o aparecimento antes da primeira década é considerado incomum, correspondendo a 10% dos casos (1). A incidência de acordo com a faixa etária segue uma distribuição bimodal, com a maior parte dos diagnósticos concentrados entre os 20-30 e os 50-60 anos de idade (4). As mulheres são mais afectadas que os homens, representando 60-70% dos diagnósticos (6). Particularmente, antes dos 40 anos o género feminino é atingido duas a três vezes mais que o masculino (1). Já nos idosos a tendência inverte-se, com a incidência a ser mais alta em homens, embora alguns estudos não reportem diferenças entre géneros nesta faixa etária (2, 7).

Virtualmente todas as MG AI são esporádicas, embora tenham sido descritas algumas com associação familiar. Mais comum que MG familiar, é a existência de história familiar de outras doenças AI (1). Na série de *Kerzin-Storrrar* e colegas, 30% dos casos estudados tinham, pelo menos, um familiar materno com doença AI, principalmente LES ou EM (8).

3. Manifestações clínicas da MG

A fadigabilidade muscular é a principal manifestação clínica da MG. Ou seja, a fraqueza parcial ou generalizada dos músculos esqueléticos é desencadeada ou agravada pela actividade física persistente e diminuída, pelo menos em parte, com o repouso. Na esmagadora maioria dos casos, os músculos liso e cardíaco não são afectados e as restantes funções neurológicas estão intactas (9).

3.1. Fraqueza muscular

As JNM de determinados músculos são mais susceptíveis que outras, o que atribuí à MG um padrão de afecção muscular muito característico (1).

Os músculos cranianos, nomeadamente o elevador da pálpebra e os MEO estão primariamente afectados. Assim, a ptose e a paralisia ocular (oftalmoparésia) são as manifestações iniciais em 50% dos casos, e estão presentes em algum momento da doença em mais de 90% dos pacientes. No entanto, importa salientar que estes sinais não são patognomónicos de MG (1, 5).

Menos frequentemente, os músculos da mandíbula, garganta e pescoço são os primeiros a estarem afectados (10). Ainda mais raro é a queixa inaugural ser a fraqueza dos membros (1).

À medida que a doença evolui, a fraqueza estende-se, de uma forma insidiosa dos músculos faciais para os dos membros e axiais, sendo que numa fase terminal todos podem estar atingidos (11). Excepcionalmente, este padrão desenvolve-se rapidamente, despoletado por uma infecção respiratória, gravidez, período pós-parto ou aquando de uma anestesia geral por intervenção cirúrgica (1).

A fraqueza agrava-se ao longo do dia e por isso diz-se ter carácter flutuante, sendo pior à noite, com o uso repetitivo de determinado grupo muscular e com a menstruação (nas mulheres). Melhora com o repouso ou o sono, embora alguns doentes refiram agravamento dos sintomas ao acordar (1).

3.1.1 Musculatura dos olhos

A ptose palpebral (queda da pálpebra superior) é o principal sinal de fraqueza ocular, sendo por norma facilmente observável ao EO. Entretanto, em alguns casos, a ptose pode não

ser evidente ou suscitar dúvidas quanto ao seu carácter fatigável. Por isso, determinados sinais, altamente específicos de MG, devem ser procurados (1, 12-14):

- Olhar fixamente para cima, durante pelo menos 30 segundos, induz ou exacerba a ptose - Teste de *Simpson* (ilustração 1);



Ilustração 1 - Teste de *Simpson* aos 0, 10 e 30 segundos (14).

- O sinal de *Cogan* (ou *Lid-twitch*) refere-se a espasmos da pálpebra superior após o movimento dos olhos, da posição inferior para a posição primária neutra;
- O movimento horizontal dos olhos ou a tentativa de encerramento ocular, após olhar fixo na posição superior induz espasmos da pálpebra superior;
- O encerramento ocular máximo e voluntário, durante pelo menos 10 segundos, leva a melhoria transitória da ptose (ilustração 2);



Ilustração 2 - Alívio quase completo da ptose palpebral após o encerramento ocular voluntário (14).

- As versões oculares (movimento dos dois olhos na mesma direcção) repetidas, na tentativa de seguir um alvo, põem em evidência a paralisia do músculo responsável pelo movimento;
- Quando o doente tenta disfarçar a ptose, o olho não afectado adopta uma expressão própria, de olho “arregalado” ou “pasmado”;

- A abertura da fenda palpebral superior a 2 mm, após a aplicação de gelo local, é considerada um sinal diagnóstico de MG, com uma sensibilidade entre 80 a 100%, e especificidade de 100%, dependendo das séries estudadas (ilustração 3).

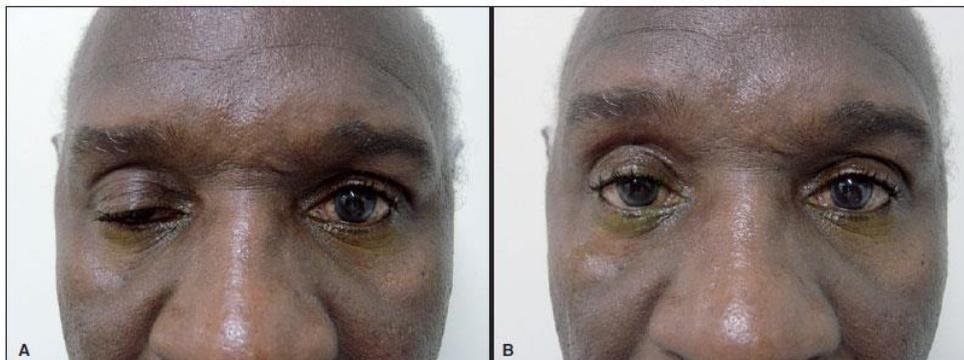


Ilustração 3 - A) Ptose palpebral direita pré-teste do gelo. B) Abertura da fenda palpebral pós-teste do gelo (13).

A ptose palpebral é unilateral ou bilateral assimétrica, indolor e não acompanhada por anormalidades pupilares (1, 14). É agravada pela luz solar e melhora com o frio; isto está de acordo com evidência que a temperaturas baixas (inferiores a 28°C) ocorre diminuição da actividade da AchE, com aumento da Ach disponível para a sinapse (13).

A diplopia é também um sinal comum de MG e resulta da fraqueza assimétrica dos músculos nos dois olhos (1, 14).

3.1.2 Musculatura facial e bulbar

Os músculos da expressão facial, mastigação, deglutição e fala são afectados em 80% dos pacientes, em algum momento durante o curso da doença e entre 5-10% dos casos são os primeiros ou únicos músculos atingidos (1, 10). Alguns sinais característicos são (1, 4, 9, 15):

- O sorriso do doente é semelhante a um rosnido (ilustração 4);
- O doente pode apresentar-se com uma das mãos colocada debaixo do queixo, na tentativa de suportar a mandíbula descaída;
- Dificuldade em mastigar e deglutir os alimentos, principalmente após esforço prolongado, devido a fraqueza da língua, palato e faringe; a disfagia é mais pronunciada para líquidos do que para sólidos e pode ter como consequências a perda ponderal e anorexia. Pode ocorrer regurgitação nasal e aspiração de comida, com risco de pneumonia;
- A voz torna-se enfraquecida por fraqueza da língua e do palato; adquire um timbre mais nasalado.



Ilustração 4 - Sorriso miasténico. Quando o doente tenta sorrir a porção média do lábio superior desloca-se para cima e os cantos da boca contraem-se horizontalmente (9).

3.1.3 Musculatura do tronco e membros

A fraqueza inaugural dos extensores e flexores do pescoço, dos músculos da cintura escapular e dos flexores das ancas caracteriza um padrão atípico de MG. Estes doentes apresentam dificuldades em manter a posição neutra da cabeça (por fraqueza dos músculos do pescoço) e em realizar tarefas que implicam a elevação dos membros superiores (devido a fraqueza dos músculos escapulares). Pedir ao paciente para abduzir repetitivamente os ombros é uma forma de pôr em evidência a fraqueza dos músculos da cintura escapular (1). No entanto, mais comum é a fraqueza dos membros surgir insidiosamente, após outros grupos musculares estarem já afectados. A fraqueza dos membros é predominantemente proximal e assimétrica (4). A afecção das extremidades distais é rara, ocorrendo apenas em 3% dos casos. O punho e os extensores dos dedos da mão são os músculos distais mais frequentemente envolvidos; situação descrita pela primeira vez por *Janssen* e colegas como mão miasténica (1, 5).

Relativamente aos músculos do tronco, o sacro-ílio-lombar é o mais vulgarmente afectado. Nos casos muito avançados, pode desenvolver-se fraqueza dos músculos intercostais e diafragmático, com perigo eminente de insuficiência respiratória grave (1). A MG pode manifestar-se, apenas, por dispneia variável ao longo do dia, sem perturbação de outros grupos musculares, culminando em paragem respiratória. Concomitantemente à dispneia, estes doentes podem apresentar atelectasias pulmonares (devido à menor mobilidade do músculo diafragmático e intercostais) e agravamento da clínica com a imersão (provavelmente secundária a fraqueza do diafragma que condiciona diminuição da capacidade vital e das trocas gasosas) (16).

3.1.4 Outros músculos

Os esfíncteres externos da bexiga e recto também podem ser atingidos, embora apenas excepcionalmente e nas fases mais avançadas da doença. Por isto, o doente pode referir problemas de flatulência (1).

3.2. Tremor

Decorrente da exaustão muscular, os doentes podem exibir, por vezes, interrupção abrupta dos movimentos, que se manifesta clinicamente como um tremor irregular (1).

3.3. Atrofia e deformações musculares

Os músculos enfraquecidos podem apresentar graus ligeiros de atrofia, mas isto é muito invulgar. Por exemplo, a língua pode exibir um sulco central e dois laterais longitudinais (língua em tridente) (1).

3.4. Outras particularidades do exame neurológico

Os reflexos tendinosos profundos estão preservados (1).

Excepcionalmente, os músculos enfraquecidos dos olhos e da região cervical posterior podem ser dolorosos. Parestesias da face, mãos e coxas são muito infrequentemente referidas e nunca foram associadas a perdas sensoriais significativas (1).

4. Confirmação do diagnóstico de MG

O diagnóstico definitivo de MG é obtido através dos seguintes exames: (1) Prova com anti-AchE; (2) EMG e (3) Medição de AC no soro (17).

Cada um destes testes mostrou ter uma precisão diagnóstica semelhante. No estudo de *Kelly JJ et al* em pacientes com MG, 79% tinham resposta positiva com a EFU, 71% tinham AC anti-AchR detectáveis e 81% respondiam ao edrofónio (18).

Entretanto, a recente detecção rotineira dos AC anti-Musk torna, presumivelmente, o método de medição dos AC no soro mais sensível para o diagnóstico, que os restantes exames (1).

4.1. Prova com anti-AchE

Os testes anti-AchE (usando neostigmina ou edrofónio) são positivos em 90% das MG (19). Estes fármacos prolongam o efeito da Ach nas sinapses e por isso aumentam a força muscular de um paciente com MG. Têm um risco mínimo de fibrilhação ventricular e paragem cardio-respiratória e por isso deve estar assegurada a disponibilidade de um cardiodesfibrilhador (1).

O edrofónio (2 mg IV), actualmente pouco usado, tem um início de acção rápido (30 segundos) e curta duração (5 minutos) (4). Caso não se observe nenhuma alteração pode ser administrado mais 8 mg IV. Devido aos efeitos muscarínicos (salivação, broncorreia, cólicas intestinais) deve ser dado à *priori* sulfato de atropina (1). O teste do edrofónio é limitado a pacientes com suspeita de MG, mas com EMG e AC negativos (4).

A neostigmina (1,5 mg IM ou 0,5 mg IV), o fármaco de primeira linha para este teste, tem um início de acção lento (15 minutos) mas uma duração mais longa (1 hora), permitindo uma avaliação neurológica mais detalhada. De forma semelhante ao edrofónio, também é recomendada a administração de sulfato de atropina (1).

Os anti-AchE também podem ser dados oralmente, ao longo de várias semanas, com o objectivo de avaliar o estado funcional do doente no quotidiano (4, 20).

Uma resposta positiva aos anti-AchE implica a observação objectiva da melhoria da contractilidade muscular, dependendo dos sintomas iniciais do doente, através de (1, 4):

- Desaparecimento da diplopia e ptose;
- Aumento da força muscular dos membros, medida com dinamómetro ou com o tempo de abdução do ombro e braço;

- Ausência de disfagia e disartria;
- Aumento da capacidade vital forçada.

De salientar que alguns doentes podem apresentar um deterioração transitória do seu estado, imediatamente após a administração de anti-AchE, em consequência do aumento das secreções pulmonares (1).

Não deve ser esquecido que outras doenças do foro neurológico podem cursar com resposta positiva aos fármacos anti-AchE - falsos positivos (tabela 1). Entretanto, também a ausência de resposta não exclui a hipótese de MG, embora seja um ponto fortemente contra este diagnóstico (1, 3, 4).

Tabela 1 - Doenças com resposta positiva aos fármacos anti-AchE (1, 4).

Tiroidite auto-imune
Síndrome de Guillan-Barré
Paralisia supra nuclear progressiva
Aneurismas carotídeos (miastenia pseudoocular)
Esclerose lateral amiotrófica
Controlos saudáveis

4.2. Electromiografia

A ENR de um nervo periférico, a baixa frequência (2-3 Hz), que produz uma redução rápida (> 10-15%) no PAMC torna o diagnóstico de MG altamente provável (4). Este achado, conhecido como *resposta decremental*, ocorre em 2/3 dos pacientes com MG e é revertido pela administração de neostigmina ou edrofônio, devendo por isso a medicação anti-AchE ser interrompida 6-24h antes do exame. A *resposta decremental* é obtida mais frequentemente nos músculos proximais dos membros, seguida pelos músculos faciais e raramente nas mãos (1). Segundo *Zambelis T et al*, a diminuição dos PA com a ENR tem uma sensibilidade de 78%, quando realizada no músculo orbicular, durante a estimulação do nervo facial (21). Durante a fase progressiva da doença ou por tratamento com corticosteróides, a resposta inicial pode estar *ligeiramente incrementada* e não deve ser confundida com o aumento marcado que caracteriza a SMLE (ver 6.1 SMLE) (1).

Os valores de velocidade da condução nervosa e latência motora distal estão normais, a menos que exista simultaneamente polineuropatia periférica (1).

A EFU é um método muito sensível, mas pouco específico para detectar distúrbios da JNM (4).

Na presença de defeitos da TNM, mas também em casos de desnervação, como na ELA, o intervalo entre os PA das fibras musculares pertencentes à mesma unidade motora é inconstante (*jitter*), podendo mesmo observar-se bloqueio completo da TNM (22). A EFU detecta distúrbios da JNM ou de desnervação com uma especificidade de 96,4% (23).

A densidade das fibras está normal (4).

Este exame é difícil de realizar, pois exige grande cooperação por parte do doente e experiência do técnico, pelo que não está amplamente disponível (1). Assim, só está indicado em casos de difícil diagnóstico, por exemplo quando a ENR é normal, apesar da forte suspeita clínica (20).

4.3. Medição de AC no soro

A detecção de AC anti-AchR no soro é um teste muito específico e relativamente sensível para MG. Não obstante, um teste negativo não exclui o diagnóstico; existem formas associadas a outros AC (anti-Musk, anti-LRP4, anti-AchR *clustered*) não rotineiramente mensurados, sendo que algumas são mesmo classificadas como seronegativas (ver capítulo 5. Classificação da MG) (1, 4, 20). No entanto, a medição destes últimos AC é bem menos sensível e específica (vs AC anti-AchR) (15).

O método laboratorial usado para medir os AC no soro (ELISA ou RIPA) também influencia a precisão diagnóstica, mas não será abordado nesta dissertação (15).

5. Classificação da MG

As manifestações clínicas da MG variam de acordo com a idade e género do paciente, tipo de AC presente, grupo muscular afectado e alterações do timo. Assim, a doença é dividida em categorias com o objectivo de facilitar a abordagem diagnóstica, tendo também importância terapêutica e prognóstica (2, 20). Os subgrupos de MG são apresentados em seguida e resumidos na tabela 3.

7.1. MG ocular pura

Os doentes que desenvolvem apenas sintomas oculares ao longo de todo o curso da doença definem a forma ocular pura e representam 15-20% dos diagnósticos de MG (20, 24). Entretanto, 50-85% dos casos começam com sintomas oculares isolados (25). Deste modo, para classificar um paciente como tendo a forma ocular pura são necessários, pelo menos 2 anos sem generalização dos sintomas (4, 25). As evidências que corroboram este facto são:

- 50% Dos pacientes que se apresentam com a forma ocular pura generalizam no primeiro ano e 80% ao fim de 2 anos (26);
- 90% Dos doentes miasténicos com sintomas oculares isolados durante os 2 primeiros anos raramente desenvolvem fraqueza generalizada posteriormente (2); e
- A maior diminuição no risco de generalização regista-se após o primeiro ano do diagnóstico (25).

Estes doentes estão em risco de desenvolver a forma generalizada e os factores de risco são enunciados na tabela 2. O uso precoce de corticóides foi sugerido como modificador da probabilidade de evolução para a forma generalizada, no entanto este tema é alvo de controvérsia (25).

Os AC anti-AchR são positivos em 50-60% dos doentes com MG ocular, normalmente em títulos baixos (7). Entretanto, em metade destes, os AC não são detectáveis por testes laboratoriais clássicos, mas antes através de ensaios celulares em que os AchR são aglomerados usando a proteína *rapsyn* (AC anti-AchR *clustered*) (20, 24). Os AC anti-Musk e anti-LRP4 raramente são encontrados neste subtipo de MG (2).

A idade de início e a patologia do timo associada são variáveis (7).

Tabela 2 - Factores de risco para generalização da MG ocular (14, 27, 28)

Diagnóstico recente de MG
AC anti-AchR positivos
MG de início tardio
Sintomas oculares graves
ENR anormal

5.2. MG generalizada anti-AchR

É a forma mais prevalente de MG, correspondendo a 80-85% dos diagnósticos (ilustração 5; gráfico 1) (20). Não existe correlação entre a gravidade da doença e o nível de AC anti-AchR presentes no soro, apesar disto ter sido verificada a nível individual (29). Até 30% destes doentes têm AC adicionais para outras proteínas do músculo-esquelético (ver 5.5 MG associada a outros AC) (30).

As anormalidades tímicas são comuns. A hiperplasia folicular está associada a níveis de AC anti-AchR mais elevados (20). Cerca de 15% dos diagnósticos estão associados a timoma, são considerados paraneoplásicos e abordados numa categoria à parte (ver 5.7 MGAT) (5).

A MG generalizada anti-AchR é posteriormente dividida em (1) início precoce e (2) início tardio. Os estudos realizados neste tema apresentam alguns dados contraditórios que se prendem sobretudo com o *cut off* usado para distinguir entre precoce e tardio. Particularmente neste último subtipo, diferentes idades são usadas na literatura (40, 50 e 65 anos) (31).

5.2.1 Início precoce

Antes dos 40-50 anos a MG generalizada anti-AchR ocorre predominantemente em mulheres (3:1) (2, 3, 20).

A alteração tímica mais comum é a hiperplasia folicular, com boa resposta à timectomia (3, 5, 20). Outras doenças AI (como a tiroidite AI) são mais comuns neste grupo e por isso podem existir AC órgão-específicos diferentes (3, 7, 32).

Os AC anti-AchR estão presentes em altas concentrações e, apenas raramente, estão associados a AC contra outros antigénios musculares; muito infrequentemente os AC anti-*tinin* são positivos e nunca têm AC anti-RyR (7, 30).

Uma grande proporção dos casos (60%) está associada ao haplótipo HLA-B8DR3 (2, 3). Neste grupo, a taxa de mortalidade por MG é muito baixa (30).

5.2.2 Início tardio

Após os 50 anos, a MG generalizada anti-AchR é mais comum no género masculino, ou não existe predomínio de género (2, 7).

A maioria tem atrofia do timo ou timo normal para a idade e por isso não responde à timectomia (3, 5, 7). Os timomas são mais frequentes neste subgrupo comparando com o subtipo de início precoce (33).

Os AC anti-AchR, presentes em baixas concentrações estão associados aos AC anti-RyR e anti-*tinin* (em 6% e 58% dos casos respectivamente) (5, 20, 30). Notavelmente, alguns estudos mostram que os AC anti-AchR são positivos em 0,7% da população saudável com mais de 75 anos, sugerindo que uma proporção significativa da população idosa tem auto-imunidade inespecífica natural (34, 35).

O curso da doença é influenciado pelas comorbilidades, também mais comuns nestas idades, como HTA e doença renal. Tem pior prognóstico, já que é mais frequente os doentes apresentarem sintomas generalizados graves, nomeadamente com envolvimento bulbar, sendo que a remissão total é rara (36).

5.3. MG generalizada anti-Musk

A Musk é uma proteína intracelular da membrana pós-sináptica da JNM e está envolvida na aglomeração dos AchR (através da via *Agrin-LRP4-Musk-Rapsyn-AchR*) (37).

A incidência é estimada em 0.3 por milhão de habitantes e a prevalência em 2.9 por milhão de habitantes (38). Os AC anti-Musk, 20 vezes mais raros que os anti-AchR, são positivos em apenas 5% dos doentes com MG generalizada (gráfico 1) (39). A MG anti-Musk varia de acordo com a latitude, sendo que os indivíduos mais próximos do Equador são mais susceptíveis (5). A doença é mais comum antes dos 40 anos e raramente surge nos extremos de idade. O género feminino é o mais afectado e são frequentes os relatos de variação dos sintomas com o ciclo menstrual (2, 15, 39).

Os músculos respiratórios, bulbares e faciais estão normalmente envolvidos (ilustração 5). A maioria dos pacientes apresenta-se com ptose e diplopia, mas a fraqueza bulbar, que por vezes se instala rapidamente, é a característica predominante ao longo da evolução da doença. Contrariamente, os sintomas oculares regredem ou atenuam (5). Estes indivíduos têm maior risco de desenvolver uma CM, estimando-se que cerca de 1/3 irá experienciá-la (15, 39). A fraqueza dos músculos das extremidades costuma ser ligeira e por isso os achados da

EMG são negativos. Devido à hipersensibilidade colinérgica não melhoram, ou mesmo pioram com o uso de anti-AchE. Ocorre pouca variação na força muscular durante o dia e pode desenvolver-se atrofia muscular facial e bulbar (2).

Neste subtipo, o timo está atrofico ou normal para a idade e por isso não responde à timectomia (2).

Existe correlação entre o título de AC e a gravidade da doença. Raramente os AC anti-AchR e anti-Musk coexistem no mesmo paciente (15, 20).

O prognóstico é pior e a possibilidade de ocorrer remissão clínica completa é menor, em comparação com a MG anti-AchR (24).

Apesar das inúmeras especificidades clínicas mencionadas, estas por norma não são suficientes para fazer a distinção a nível individual entre a MG anti-Musk e os restantes subgrupos (15, 24).

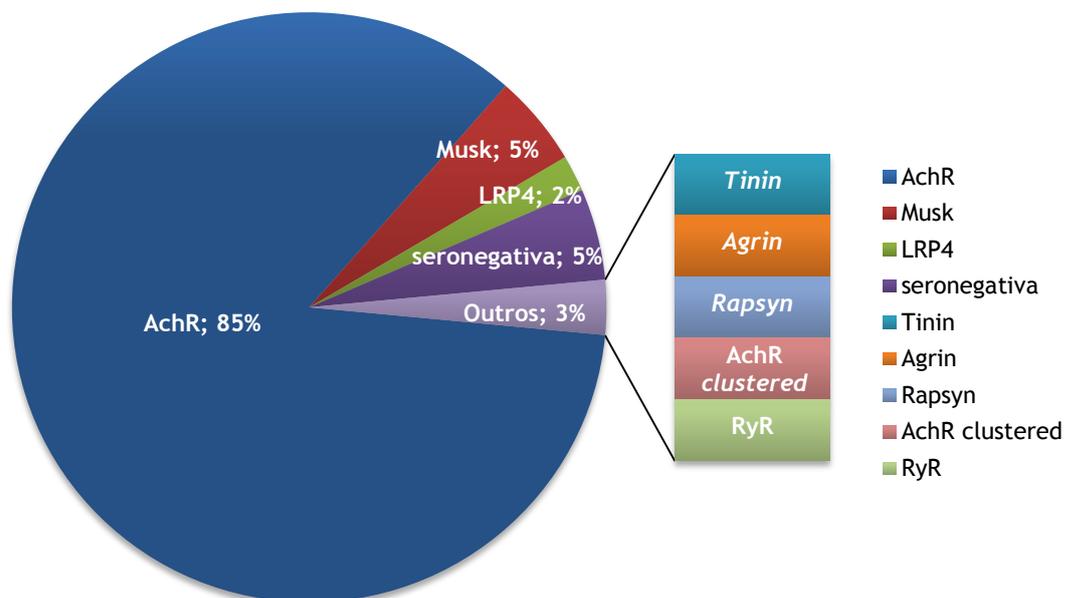


Gráfico 1 - Distribuição dos AC na MG generalizada (2, 5, 20, 39)

5.4. MG generalizada não-AchR e não-Musk

Define-se como a MG sem AC anti-AchR nem anti-Musk detectáveis no soro. Corresponde a 10% dos doentes com MG generalizada (5).

5.4.1 MG anti-LRP4

A LRP4 interage com a *agrin* e a Musk, estando por isso envolvida indirectamente na aglomeração dos AchR (37).

Entre 2-27% da população duplamente seronegativa (não-AchR e não-Musk) apresenta este tipo de AC, representando 2% dos diagnósticos de MG generalizada (gráfico 1). As mulheres jovens são mais afectadas (2).

A maior parte apresenta miastenia generalizada ligeira (ilustração 5) (2). De acordo com o estudo de *P. Zisimopoulou et al*, 85% dos casos de MG anti-LRP4 localizavam-se no grau I e II da Classificação da MGFA (apresentada no anexo 2) (40).

O timo está atrófico em 2/3 dos pacientes, contudo já foram descritos casos de hiperplasia folicular mas nunca de timoma (2).

O AC anti-LRP4 pode ocorrer em associação a outros AC nomeadamente o anti-AchR e anti-Musk, sendo que nestas situações a doença é mais grave (grau III e IV da MGFA) (40).

5.4.2 MG anti-AchR *clustered*

Dos doentes com MG não anti-AchR, não anti-Musk e não anti-LRP4, 50% tem AC anti-AchR de baixa afinidade, não detectáveis pelo método clássico (RIPA). Estes são apenas encontrados quando se usam técnicas imunocelulares, em que os AchR são agrupados usando a proteína *rapsyn*. A clínica é igual aos que tem AC anti-AchR detectáveis através dos meios clássicos (2, 20).

5.5 MG associada a outros AC

Neste grupo incluem-se os AC que não surgem isoladamente, mas concomitantemente aos AC anti-AchR, anti-Musk ou anti-LRP4. O mecanismo patogénico através do qual induzem disfunção da TNM ainda é desconhecido; no entanto sabe-se que têm valor diagnóstico e prognóstico específico.

5.5.1 MG anti-músculo estriado

Os principais AC anti-músculo estriado são o anti-*tinin* e anti-RyR. Nenhum deles provou ter papel patogénico directo, sendo que na maioria são considerados apenas como marcadores de gravidade da doença, uma vez que são capazes de se ligar ao tecido muscular cardíaco e esquelético. É mais provável que estes AC surjam associados aos anti-AchR ou anti-Musk (bem mais frequentes) do que isoladamente (41).

A *tinin* é uma proteína filamentosa do sarcómero essencial para a estrutura do músculo estriado (15). Fornece uma ligação directa entre a deformação muscular mecânica e a activação genética muscular (42). O AC anti-*tinin* é encontrado na MG de início precoce, de início tardio e paraneoplásica. O começo da doença com dificuldade respiratória é típico (ilustração 5) (36).

O RyR funciona como um canal de cálcio do retículo sarcoplasmático (15). Quando o RyR abre-se liberta cálcio para o sarcoplasma resultando em contracção muscular (43). O AC anti-RyR está associado à MG de início tardio e paraneoplásica, mas nunca à forma precoce (36). De acordo com o estudo retrospectivo de *F.Romi et al* em 152 pacientes, a MG anti-anti-RyR caracteriza-se por envolvimento bulbar, ocular, cervical e respiratório (36). Em até 40% dos casos, o primeiro sintoma é a fraqueza da musculatura do pescoço e as extremidades raramente estão afectadas (ilustração 5). Clinicamente, esta forma é muito semelhante à MG anti-Musk, com a excepção de que não se desenvolve atrofia da língua (15, 36).

Assim, os AC anti-*tinin* e anti-RyR são fatores de mau prognóstico a longo prazo, com necessidade de tratamento imunossupressor intensivo, ausência de resposta à timectomia e servem com marcadores tumorais para timoma (2, 36).

5.5.2 MG anti-*agrin*

Agripin é um proteoglicano, libertado pelos neurónios motores, fundamental para a formação e manutenção da JNM (15). Nos trabalhos de *Zhang et al*, o AC anti-*agripin* foi positivo em 8% dos pacientes com MG generalizada, sendo encontrado isoladamente ou associado ao AC anti-AchR, mas nunca aos AC anti-Musk (44). Não se sabe se é um AC patogénico ou apenas um interveniente irrelevante relacionado com os antígenos do músculo estriado (15).

5.5.3 MG anti-*rapsyn*

Rapsyn é uma proteína pós-sináptica da JNM e é necessária para a fosforilação dos AchR. O AC anti-*rapsyn* é raro na MG, mas comum no LES (15).

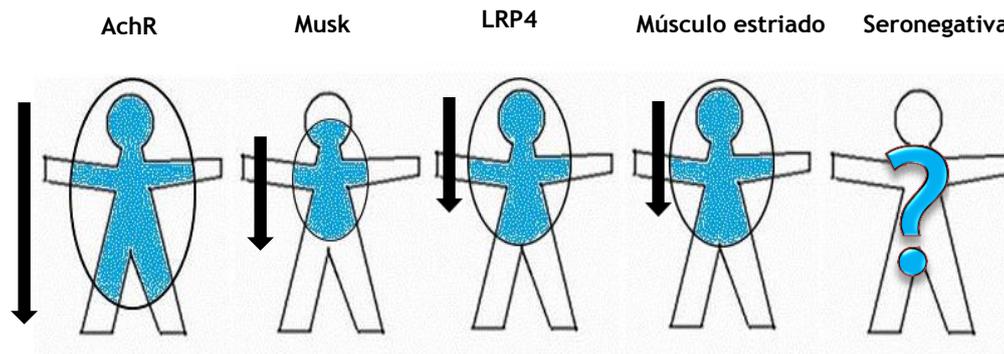


Ilustração 5 - Padrões de fraqueza muscular de acordo com os AC no soro. A azul os músculos mais afectados e as setas indicam a direcção da progressão da fraqueza (2, 5, 20, 36).

5.6. MG seronegativa

Aproximadamente 5% dos diagnósticos de MG são seronegativos para todos os AC acima referidos (gráfico 1) (5, 20). Quando tal acontece, deve-se equacionar uma das seguintes situações, tendo por base que a MG não mediada por AC é pouco provável (2):

1. Tem AC contra antígenos da membrana pós-sináptica que ainda não foram identificados; ou
2. Não tem MG, e por isso deve-se considerar o diagnóstico diferencial com outros distúrbios neuromusculares.

5.7. MG associada a timoma

Aproximadamente 10-20% dos casos de MG estão associados a timoma e por isso definem-se como paraneoplásicos. Entretanto, 40% dos pacientes com timomas têm uma condição AI, sendo a mais comum a MG (45). Estima-se que 20-40% dos pacientes com timoma desenvolvem MG e 25% têm AC anti-AchR sem desenvolverem MG (assintomáticos) (ilustração 6) (3, 46).

Uma doença neurológica paraneoplásica define-se como uma resposta imune contra um epítipo, expresso pelas células neoplásicas e que atinge os componentes do sistema nervoso, que também expressam esse mesmo epítipo (47).

Os timomas são tumores com origem nas células epiteliais tímicas, principalmente do subtipo cortical. Estas células, circundadas por células T em maturação, expressam epítipos que exibem reactividade com proteínas do músculo-esquelético, como o AchR, *tinin* e RyR (48). Os timomas têm crescimento indolente e raramente apresentam invasão local ou metástases (45). São estadiados de acordo com a *WHO histological classification* e a *Masaoka*

staging system (apresentadas no anexo 3) (49, 50). A incidência de timomas nos EUA é de 0,15 por 100.000 habitantes/ano (51).

A MGAT pode surgir em qualquer idade, mas o pico de início é por volta dos 50 anos (48). Não há predomínio de gênero nem de associação HLA. Os timomas são encontrados em 10% dos casos de MG em caucasianos, sendo mais frequentes em indivíduos de origem asiática onde pode ir até aos 30% (33).

A MGAT está associada a doença generalizada, nomeadamente fraqueza cervical, poupando os membros (48). Os achados da EMG e da resposta aos anti-AchE são iguais à MG generalizada anti-AchR (34, 52, 53). Surge mais frequentemente associada aos timomas tipo B2 ou B3 (conforme a série estudada), mas raramente ao tipo AB (gráfico 2) (46).

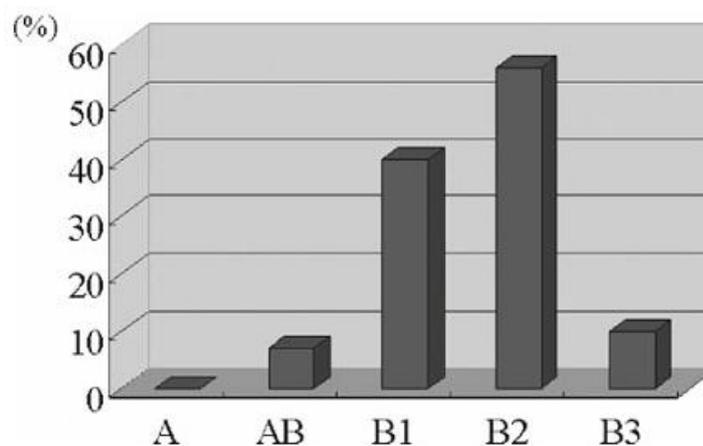


Gráfico 2 - Proporção de MGAT de acordo com *WHO Histological Classification*. Retirado de: *Okumura M. et al, 2008* (46).

A MGAT pode ser acompanhada por outras doenças AI (para além da MG) e respectivos AC (33). Exemplos disso são a SMLE (AC anti-VGCC), neuromiotonia (AC anti-canais de potássio regulados por voltagem), encefalite límbica (AC anti-Hu e anti-CRMP5) e síndrome *Stiff person* (AC anti-GAD) (54). É comum ocorrerem citopénias, como aplasia eritróide pura e deficiência de linfócitos B com hipogamaglobulinemia (53). Cerca de 40% dos timomas não-MG e 50% dos timomas associados a MG têm AC contra antígenos neuronais do sistema nervoso central e periférico. Estes AC, dirigidos contra epítomos extracelulares, são claramente patogénicos e estão na origem da neuromiotonia adquirida, síndrome de Isacc, encefalite límbica e dismotilidade GI. As doenças AI associadas a timoma foram reunidas por *Marx A et al* (2010) e são apresentadas no anexo 4 (52, 55).

Os pacientes com MGAT têm quase sempre AC anti-AchR, embora também possam estar presentes AC anti-músculo estriado (RyR e *tinin*) bem como AC contra antígenos neuronais (53). Os AC anti-*tinin* e anti-RyR têm sensibilidade diagnóstica para timoma semelhante à imagiologia do mediastino anterior, estando presentes em 70-95% e 70% dos

casos de MGAT, respectivamente (30, 52). Muito raramente, os AC anti-Musk são positivos ou não se encontra nenhum auto-AC (MGAT seronegativa) (ilustração 6) (56).

A MGAT tem um curso clínico complicado, com mau prognóstico. No entanto, a presença de timoma *per si* não atribui um carácter mais grave à MG. Pacientes com MGAT têm o mesmo prognóstico a longo prazo quando comparados com pacientes com MG não-paraneoplásica, da mesma idade. A concentração sérica de AC anti-AchR não se correlaciona com a gravidade da MG, mas a presença de AC anti-*tinin* e AC-RyR está associada a doença mais grave (11, 30). Em cerca de 10% dos casos, o tumor recorre sobre a forma de metástases mediastinais ou pleurais, daí a necessidade de *follow up* a longo prazo com RMN e/ ou TAC torácicas. A remoção cirúrgica do timoma não garante que o paciente nunca irá desenvolver MG no futuro, uma vez que quando a resposta imune anti-AchR é iniciada, esta não é eliminada pela timectomia (34).

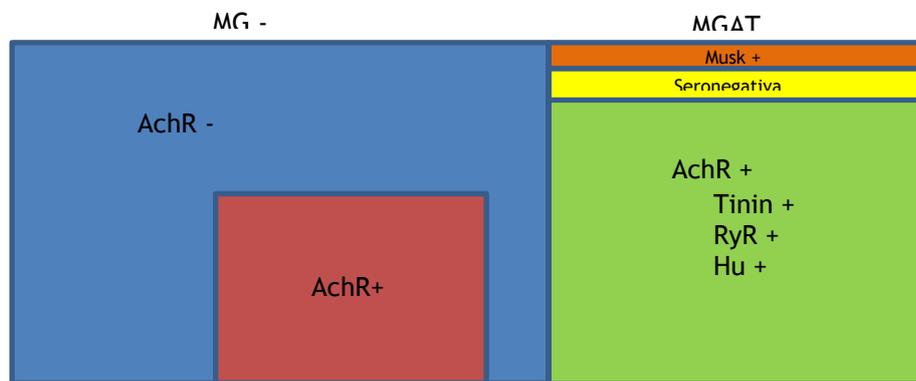


Ilustração 6 - Distribuição dos AC nos timomas com (MGAT) ou sem MG (MG-). A MGAT representa 20-40% dos timomas. 25% Dos timomas MG- têm AC anti-AchR (AchR+). Mais de 90% das MGAT são anti-AchR+, sendo que a maioria tem também outros AC associados (*tinin*+, RyR+ e Hu+). Raramente, a MGAT é seronegativa ou Musk+ (46,53,56).

5.8. MG Neonatal

A possibilidade de gravidez é comum devido à elevada incidência de MG nas mulheres jovens, cuja fertilidade não é afectada pela doença. Existe risco de exacerbação dos sintomas miasténicos em 20-40% das mulheres durante os primeiros 3 meses de gravidez, mas este risco é muito maior nas primeiras semanas após o parto (2).

Dos recém-nascidos que nascem de mães com MG, 10-20% desenvolve MNT, manifestada logo ao nascimento ou após algumas horas do parto (3). A clínica pode durar desde alguns dias até 3 meses, mas a eliminação dos AC normalmente é superior, entre 1 a 5 meses (1). Os sintomas são hipotonia, dificuldades na deglutição e respiração com resposta positiva aos fármacos anti-AchE. É uma doença transitória e o recém-nascido não fica com sequelas. A

MNT deve-se à transferência passiva de AC da mãe, especialmente os anti-AchR. A MNT é rara na MG anti-Musk (20). Não existe relação entre a gravidade da doença na mãe e a gravidade da doença no filho. No entanto, verificou-se que nos RN de mães com títulos de AC anti-AchR superiores a 100, o desenvolvimento de MNT é provável, enquanto que se estes forem inferiores a 100 raramente se desenvolve MNT (1, 20).

5.9. MG fetal

Muito raramente, o feto pode ser atingido pelos AC anti-AchR que reconhecem a isoforma fetal do AchR. Isto pode acontecer tanto em mães não-doentes como nas mães com MG (3, 15).

Manifesta-se por diminuição dos movimentos fetais, polidrâmnios, artrogripose *multiplex* congênita, assim como déficit bulbar e facial (5).

É uma situação muito grave, com risco elevado de morte fetal. Contrariamente à MNT, podem ocorrer sequelas, como atrofia facial, paraplegia e voz nasalada (20).

5.10. MG infanto- juvenil

Define-se como a MG que surge entre os 0-19 anos (57).

No continente asiático, 50% dos casos de MG correspondem à forma infanto-juvenil (2). Este padrão de atingimento verificou-se, igualmente, na população asiática residente em países ocidentais. Segundo o estudo de *Vanderpluym et al*, no Canadá, a incidência anual de MGIJ foi de 1-2 por milhão de habitantes, sendo a maioria dos casos registados na etnia asiática (58). Esta forma é pouco comum nos nativos da Europa e América do Norte, representando 10-15% dos diagnósticos de MG (58).

Nos pacientes asiáticos, mas também nos caucasianos com idade inferior a 12 anos (forma pré-púbere) não há predomínio de género, os sintomas restringem-se à musculatura ocular e é frequente a remissão espontânea. Nos africanos e caucasianos com mais de 12 anos o curso da doença é semelhante à forma adulta. Ou seja, há predominância do género feminino, os primeiros sintomas, embora possam ser oculares habitualmente generalizam, está mais associada a outras doenças AI e a remissão espontânea é rara (57).

Até 50% dos casos de MGIJ, especialmente na forma pré-púbere, são seronegativos, tornando o diagnóstico diferencial com SMC difícil (ver 6.2 SMC) (58). Os AC anti-*tinin* são comumente negativos, uma vez que os timomas são extremamente raros nestas idades. Os AC anti-Musk e anti-LRP4 também são quase sempre indetectáveis, embora haja casos descritos

na literatura (59). Quando seropositiva (mais frequente após os 12 anos) o AC mais vulgarmente encontrado é o anti-AchR, habitualmente em títulos baixos (57).

Tabela 3 - Características dos subgrupos da MG (2, 20).

Subgrupo de MG	AC	Gravidade da doença/ título do AC	Género	Idade de início	Patologia do timo	Associação HLA
Resposta imune activa						
Ocular	AchR; LRP4; Musk			Variável	Variável	
Anti-AchR precoce	AchR; <i>tinin</i> ; LRP4	Não	F > M	< 50 anos	Hiperplasia folicular	HLA-B8DR3
Anti-AchR tardia	AchR; <i>tinin</i> ; RyR	Não	M > F ou F=M	> 50 anos	Atrofia do timo, timoma	HLA-B7DR2 DRB1 15:01
Anti-Musk	Musk; LRP4	Sim	F > M	< 40 anos	Atrofia do timo	HLA-DR14- DQ5
Anti-LRP4	LRP4; Musk; AchR		F > M	< 40 anos	Atrofia do timo	
Seronegativa	Desconhecido					
Paraneoplásica	AchR; <i>tinin</i> ; RyR; Musk	Sim*	M = F	40-60 anos	Timoma	Não
Transferência passiva de AC						
Neonatal/ fetal	AchR; Musk	Não	F = M	<i>In útero</i> - horas após o nascimento	Não	
Infanto-Juvenil	AchR; Musk; LRP4		F = M	0-19 anos	Não	

* Para os AC anti-*tinin* e anti-RyR

6. Outros distúrbios da JNM

6.1. Síndrome miasténica de Lambert-Eaton

É uma doença AI da JNM, com uma incidência anual 10 vezes inferior à da MG e frequentemente associada ao CPPC (60, 61). Os homens são mais afectados, reflectindo os hábitos tabágicos mais prevalentes neste género (5:1). Não há diferença de géneros na forma idiopática (sem neoplasia associada) (62).

O defeito reside na diminuição da libertação de vesículas de Ach, em consequência de AC contra os VGCC tipo Q/P, na membrana pré-sináptica da JNM. Estes AC são positivos em 85-90% dos pacientes com SMLE (4, 63).

Ao contrário da MG, os músculos mais atingidos são os da cintura escapular e pélvica, tronco e membros inferiores. É raro a manifestação inicial ser disartria, disfagia, ptose ou diplopia (1). No entanto, com a progressão da doença, estes achados surgem em até 70% dos pacientes (4). A fraqueza muscular é proximal e simétrica, podendo tornar-se dolorosa. A miastenia progride de forma proximal - distal, mas por oposição à MG no sentido caudal - craniano (ilustração 7) (60). Os reflexos osteotendinosos estão diminuídos. Podem ocorrer sintomas e sinais autonómicos como xerostomia, obstipação, distúrbios esfintéricos e disfunção eréctil. O início da fraqueza é subagudo e pode preceder a descoberta do tumor em meses a anos (1, 4).

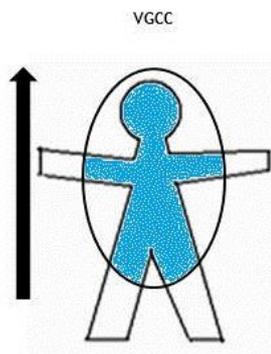


Ilustração 7 - Padrão de fraqueza muscular na SMLE. A direcção de propagação da fraqueza é oposta à da MG (60).

A resposta à piridostigmina e neostigmina são fracas, e da mesma forma que com a MG os relaxantes musculares agravam a clínica (1). Embora uma síndrome miasténica, na SMLE ocorre aumento temporário na força muscular durante as primeiras contracções, manifestado na EMG (com ENR de alta frequência - 50 Hz) como um aumento significativo mas transitório dos PAMC - *resposta incrementada* (64).

Aproximadamente 50-60% dos diagnósticos estão associados ao CPPC (que também expressa os VGCC e assim estimula a resposta imune), mas uma minoria tem outros tipos de cancro, nomeadamente mama, próstata, estômago, recto e linfomas (1, 4, 62, 65). Ainda assim, em 1/3 dos pacientes não é encontrado qualquer tipo de tumor - SMLE idiopática (1).

Alguns casos estão associados a outras doenças neurológicas AI e por isso podem observar-se manifestações clínicas de polineuropatia, dermatomiosite, leucoencefalopatia multifocal e degeneração cerebelar (1). Nesta última situação, para além dos AC anti-VGCC os doentes costumam ser positivos para os AC anti-Hu (uma proteína nuclear neuronal) (66). O timo está normal (1).

O reconhecimento desta síndrome deve levar à investigação de tumor oculto, particularmente do pulmão, com TAC e PET, se necessário (67). O tratamento do cancro ajuda a resolver a síndrome neurológica. Se não se descobre nenhum tumor, a pesquisa deve ser repetida a intervalos regulares (60).

6.2. Síndromas miasténicas congénitas

São um grupo heterogéneo de doenças, caracterizadas por mutações genéticas (herdadas de forma autossómica recessiva) e não pela destruição imunomediada dos componentes da JNM (1).

Os sintomas miasténicos surgem tipicamente na infância precoce, mas existem casos de SMC que só são diagnosticados na vida adulta. Os achados clínicos são semelhantes aos da MG AI, com fraqueza dos MEO, pálpebras e músculos proximais. No entanto, em crianças são mais comuns as manifestações de hipotonia, dificuldades de sucção e a debilidade do choro (68). Em associação aos sinais miasténicos, podem surgir sinais de miopatia (por acumulação de cálcio na membrana pós-sináptica) como malformação facial, escoliose, amiotrofia e retracção tendinosa (69). É característico a ocorrência de crises e agravamento da clínica com o esforço. É comum o relato de familiares com a mesma doença. A medição dos AC anti-AchR, anti-Musk e anti-VGCC é constantemente negativa. Os testes com anti-AchE são, na maioria dos casos, positivos (1, 3). Ocorre resposta *decremental* com a EMG de ENR de baixa frequência e *jitter* anormal ou bloqueio completo com a EFU, embora existam excepções (70).

A doença é classificada de acordo com a localização da molécula mutada na JNM: pré-sináptica, sináptica ou pós-sináptica. Cerca de 75% das SMC são de origem pós-sináptica e dividem-se em 3 tipos principais (tabela 4) (4, 70, 71):

- *Deficiência primária de AchR*: Corresponde a 50% das SMC. Mutações na subunidade ξ do AchR levam à persistência da isoforma fetal.

- *Slow channel syndrome*: Mutações nas subunidades do AchR provocam abertura prolongada dos AchR; tem herança autossómica dominante.
- *Fast channel syndrome*: Mutações nas subunidades do AchR causam encurtamento do tempo de abertura dos AchR.

Tabela 4 - Síndromas miasténicas congénitas (4, 70, 71)

Tipo	Clínica	EMG	Resposta aos anti-AchE
Deficiência primária de AChR	Início precoce; gravidade variável; achados clínicos semelhantes à MG Al.	Resposta <i>decremental</i> com a ENR; amplitudes diminuídas dos PAMC.	Resposta favorável aos anti-AchE
<i>Slow channel syndrome</i>	Início entre a 2-3ª década; gravidade variável; fraqueza e atrofia selectivas dos extensores do antebraço, punho, dedos, escapulares e pescoço; músculos cranianos apenas ligeiramente afectados; curso lentamente progressivo.	PAMC repetitivos após estimulação única; abertura dos canais e duração dos PAMC prolongadas.	Pouca ou nenhuma resposta a neostigmina; agravamento com o tratamento a longo-prazo com piridostigmina.
<i>Fast channel syndrome</i>	Início precoce; gravidade moderada; ptose; atrasado do desenvolvimento motor; fraqueza e fadiga recorrentes.	Abertura dos canais infrequente e breve; contrário do <i>Slow channel syndrome</i>	Responde à medicação anti-AchE.

6.3. Botulismo

O botulismo é causado por uma toxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. A toxina cliva enzimaticamente proteínas essenciais para a libertação de Ach dos terminais motores nervosos. A síndrome miasténica resultante tem assim, origem num distúrbio *pré-sináptico* da JNM (1, 4).

A toxina encontra-se em alimentos contaminados. Mais raramente, esporos do *C. botulinum* germinam nas feridas ou no tracto gastrointestinal libertando a toxina para a corrente sanguínea (4).

As manifestações clínicas iniciam-se 12-26 horas após a ingestão de alimentos contaminados (9). Os sintomas consistem em diplopia, disartria e disfagia, sem sinais e sintomas sensoriais. A fraqueza pode generalizar para os membros e culminar em insuficiência respiratória. Os reflexos osteotendinosos podem estar presentes, mas geralmente diminuem com a progressão da doença. Podem também ocorrer sintomas de disfunção autonómica como *ileos paralíticos*, retenção urinária e midríase pouco reactiva (4).

O teste com anti-AchE é positivo em 1/3 dos pacientes (9). A EMG mostra achados de bloqueio neuromuscular *pré-sináptico*, com diminuição dos PAMC. No entanto, com a ENR de alta frequência verifica-se aumento da amplitude dos PA (4). O diagnóstico definitivo é obtido pela demonstração da toxina no soro (4).

6.4. Miastenia secundária a fármacos

Muitos fármacos são capazes de induzir ou exacerbar a fraqueza muscular pela acção que têm na JNM, a nível pré ou pós-sináptico (tabela 5) (1). No entanto, existe considerável variabilidade no tipo e frequência de reacções que podem ocorrer. Assim, todos os pacientes miasténicos devem ser vigiados cuidadosamente, sempre que qualquer fármaco novo é introduzido (4).

O estado miasténico secundário tem carácter agudo, duração de horas a dias e por norma, há recuperação completa. Os músculos oculares, faciais e bulbares estão envolvidos, tal como na MG (1).

Os antibióticos estão bem documentados como indutores ou agravantes de miastenia. Os aminoglicosídeos, particularmente a estreptomicina, canamicina e neomicina, interferem no fluxo de iões de cálcio ao nível dos terminais nervosos. As quinolonas afectam tanto a actividade pré como a pós-sináptica da JNM (72).

Os relaxantes musculares tubocurarina, succinilcolina e decametónio ligam-se à AchE na JNM, bloqueando a hidrólise da Ach. O terminal nervoso permanece despolarizado e por isso refractário ao estímulo nervoso (1).

Tabela 5- Fármacos que induzem ou exacerbam a MG. Adaptado de: *Harrison Principles of Internal Medicine, 19th edition* (4).

Antibióticos	Aminoglicosídeos: estreptomicina, tobramicina, canamicina, neomicina Quinolonas: ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina Macrólidos: eritromicina, azitromicina
Relaxantes musculares	Tubocurarina, succinilcolina, decametónio, atracúrio
Agentes b-bloqueantes	Propranolol, atenolol, metoprolol
Anestésicos locais	Procaína, xilocaína, procaínamida
Derivados da quinina	Quinina, quinidina, cloroquina, mefloquina
Toxina botulínica	
Magnésio	
Penicillamina	

A d-penicillamina foi o primeiro, e até agora único fármaco, reportado como capaz de induzir MG AI. Estes pacientes têm AC anti-AchR detectáveis no soro e fraqueza muscular que melhora com a administração de neostigmina ou edrofónio. Assim, a MG induzida pela penicillamina é clinicamente indistinguível da MG AI idiopática (73, 74).

As evidências que suportam que a MG induzida por penicillamina é uma identidade clínica única e diferente da MG AI idiopática são (75):

- Segundo o estudo de *Garlepp MJ et al*, os AchR na MG induzida pela penicillamina exibem algumas diferenças subtis: têm maior afinidade e exibem menor reactividade cruzada, em comparação com os da MG AI idiopática;
- Estes pacientes têm antigénios do haplótipo Bw35 e DR1, não observáveis na MG idiopática; e
- Existência de relação temporal entre a administração e a retirada da penicillamina com o início e remissão da doença, respectivamente.

7. Estudo de casos no CHCB

7.1. Caso Clínico 1

ATC, doente do género feminino, caucasiana, com 88 anos deu entrada no SU do CHCB no dia 29/10/2015 apresentando-se com disartria, disfagia, ptose palpebral bilateral e diminuição da força MSE. Nega síncope, náuseas ou vómitos, dor torácica, dor abdominal e alterações gastrointestinais. Este quadro iniciou-se no dia 17/10/2015, o que motivou a primeira ida ao SU, onde realizou a primeira TAC-CE, na sequência da qual se excluíram alterações isquémicas agudas, tendo alta para o ambulatório no próprio dia.

No que diz respeito aos AP, ATC era parcialmente dependente nas actividades da vida diária, tinha DM tipo II não insulino-tratada, HTA, dislipidémia, hipotiroidismo e história de neoplasia maligna da mama direita. De referir também, cirurgia ortopédica recente, em Junho de 2015, por fractura subtrocantérica e cominutiva do terço proximal do fémur esquerdo, deslocando-se com apoio de andarilho.

A medicação habitual incluía amlodipina 5 mg + valsartan 80 mg; indapamida 1,5 mg; rosuvastatina 10 mg; metformina 700 mg; beta-histidina 15 mg; vinpocetina 5 mg e levotiroxina sódica 0,015 mg.

Ao EO no SU a 29/10/2015, ATC apresentava-se vígil, orientada, pouco colaborante, com alguns períodos de agitação motora e disartria acentuada. Ao exame neurológico, ptose palpebral bilateral, pupilas isocóricas e isorreactivas, não colaborando na avaliação dos movimentos oculomotores. Sem assimetrias nasolabiais. Diminuição da força no MSE (realiza movimento com eliminação da gravidade). Perda da capacidade da marcha (não se consegue colocar em posição supina). Restante EO sem alterações, nomeadamente eupneica em ar ambiente, acianótica, apirética, com frequência cardíaca e tensão arterial controladas.

Ainda no SU realizou nova TAC-CE com alterações sobreponíveis ao exame anterior de 17/10/2015.

No mesmo dia (29/10/2015) foi transferida para a UAVC onde desenvolveu quadro de insuficiência respiratória com necessidade de entubação endotraqueal e ligação ao ventilador.

Foi transferida a 30/10/2015 para a UCI onde permaneceu 3 semanas ligada ao ventilador, tendo sido submetida a traqueostomia.

Repetiu TAC-CE, com achados sobreponíveis aos exames anteriores, excepto pela “pequena hipodensidade no braço posterior da cápsula interna direita /núcleo lenticular, podendo eventualmente corresponder a enfarte lacunar, mas que não parece justificar todo o quadro. Não é seguro que já não existisse nos exames prévios (diferença de cortes)”. Foi

submetida a extensa avaliação analítica (tabela 6), de que se salienta AC anti-AchR positivos fracos (7 nmol/L).

Tabela 6 - Estudo analítico do caso clínico 1

Hemograma	Neutrofilia com linfopénia.
Estudo da coagulação	Sem alterações.
D-dímeros	Aumentados (1055 ng/mL).
Bioquímica	Ureia, creatinina e ácido úrico aumentados. Albumina diminuída.
Marcadores cardíacos	Mioglobina aumentada (151,7 ng/mL).
AC anti-AchR	Positivos fracos (7 nmol/L).
AC anti-Hu	Negativo.
AC anti-VGCC P	Negativo.
Estudo da função supra-renal: ARP, aldosterona, aldosterona/ARP, cortisol	Sem alterações.
Porfirinas urinárias	Sem alterações.

A doente foi também submetida a TAC do pescoço, tórax e abdómen que excluiu TEP e a presença de massas neoplásicas, nomeadamente ao nível do mediastino, mostrando apenas alterações compatíveis com intubação endotraqueal e ventilação mecânica - pneumotórax bilateral, atelectasia e derrame pleural direitos. De salientar que na janela abdominal observou-se hiperplasia das supra-renais.

Realizou ecocardiograma que concluí “IT ligeira. HTP moderada”.

Realizou EMG de ENR (do MSE) que “não revelou sinais de lesão do plexo braquial esquerdo e das raízes cervicais esquerdas, com teste de ENR normal”.

A doente foi tratada com IgIV e piridostigmina oral, com melhora subsequente da função respiratória, tendo recuperado a respiração espontânea.

No dia 25/11/2015 foi transferida para a Medicina Interna e posteriormente para a Neurologia, no dia 27/11/2015. À chegada a este serviço, a doente encontrava-se eupneica, ainda com traqueostomia e necessidade de aspiração de algumas secreções mas hemodinamicamente estável. No dia 28/11/2015, foi encontrada pela equipa de enfermagem sem pulso, não responsiva e sem respiração espontânea, pelo que foi declarado o óbito.

7.1.1 Resumo do diagnóstico e diagnósticos diferenciais

Trata-se de um caso de MG com exacerbação aguda.

A apresentação clínica, embora compatível com MG, é marcadamente atípica. Os sinais inaugurais de fraqueza ocular estão de acordo com sintomatologia clássica da doença - mais de 50% dos casos de MG manifestam-se inicialmente com ptose palpebral. O início com disfagia, embora possível, é considerado incomum - ocorre apenas em 5-10% dos doentes. A progressão muito rápida da sintomatologia (cerca de uma semana) culminando em paragem respiratória, com necessidade de ventilação mecânica invasiva, não exclui o diagnóstico de MG, mas é considerado um evento raro. Mais frequentemente, a evolução da fraqueza é lenta e a paragem respiratória ocorre em indivíduos com doença avançada.

Apoiando o diagnóstico de MG, os AC anti-AChR são positivos e houve recuperação da respiração espontânea após a administração de piridostigmina oral e IgIV. No entanto, a EMG de ENR foi normal. Devido à associação comum entre MG e timoma e visto que a doente tinha AP de neoplasia da mama direita realizou-se TAC torácica que excluiu massas mediastínicas.

A nível da classificação, insere-se na categoria: “MG generalizada anti-AchR de início tardio”. As características deste caso correspondem às descritas para este subgrupo: AC anti-AchR positivos em títulos baixos (7 nmol/L); e pior prognóstico com predomínio de envolvimento bulbar (paragem respiratória).

No que diz respeito ao diagnóstico diferencial, assumem especial importância o AVC e os outros distúrbios da JNM.

A instalação súbita do quadro de agitação, disartria e parésia unilateral do MSE numa doente de 88 anos com factores de risco cardiovasculares (HTA e DM tipo II) favorece a hipótese de AVC. A TAC-CE não apoia este diagnóstico, uma vez que não detectou lesões isquémicas ou hemorrágicas agudas. No entanto, para excluir a hipótese de AVC teria sido necessário realizar uma RMN-CE para melhor visualização do tronco encefálico. Da mesma forma, a evolução clínica na UCI não é típica de AVC, uma vez que a doente mostrava-se consciente e colaborante, dentro das possibilidades, nos períodos em que estava entubada e quando conseguia respirar espontaneamente.

Os sintomas de fraqueza muscular (ptose palpebral, disfagia e paragem respiratória) colocam também a suspeita de SMLE. Este diagnóstico foi excluído, uma vez que os AC anti-VGCC eram negativos, a EMG de ENR era normal e na TAC torácica não se observou massas neoplásicas, nomeadamente CPPC.

O botulismo é um diagnóstico pouco provável uma vez que sintomas miasténicos eram estáveis, não progredindo para outros músculos, não eram acompanhados por disfunção autonómica nem demais alterações do exame neurológico (nomeadamente arreflexia). Também a positividade dos AC anti-AchR é contra o botulismo, no entanto a medição da toxina no soro seria a forma mais precisa para excluir definitivamente esta hipótese.

A miastenia secundária a fármacos é pouco plausível uma vez que na sua medicação habitual não constam fármacos considerados como passíveis de induzir MG (comparar com tabela 5).

7.2. Caso Clínico 2

AFB, doente do género feminino, caucasiana, com 25 anos, sem AP relevantes surge na consulta de Neurologia do CHCB a 21/11/2006 com história de disфонia (voz acentuadamente nasalada) e disfagia (inicialmente apenas para líquidos com regurgitação nasal - “vinha sopa pelo nariz” - estendendo-se posteriormente a alimentos sólidos), com evolução de cerca de um ano. Refere que os sintomas agravam-se com o decorrer do dia, mas nega dispneia e sintomas visuais, olfactivos ou auditivos.

Ao EO, a doente apresentava voz nasalada bem evidente. No exame neurológico, pupilas isocóricas e fotorreactivas, sem nistagmo, ptose ou oftalmoparésias. Musculatura facial pouco activa, evidente fraqueza na oposição de força do músculo orbicular dos olhos e da musculatura da região geniana. Equilíbrio e marcha conservados. Sem défices motores ou sensitivos nos quatro membros. Reflexos cutâneo-abdominais presentes e simétricos e cutâneo-plantares em flexão bilateral. Reflexos miotáticos presentes, normoactivos e simétricos.

Previamente à intervenção da Neurologia, entre Maio de 2006 a Novembro de 2006 a doente tinha sido investigada em Otorrinolaringologia pelas queixas de disfagia e disфонia. Realizou fibro-cavum-nasoscopia que mostrou uma massa vegetante no tecto do cavum e parede posterior da rinofaringe, mas sem células neoplásicas na avaliação anátomo-patológica. Os restantes exames, nomeadamente a otoscopia, exame da orofaringe, TAC dos seios perinasais e TAC das partes moles do pescoço não mostraram alterações.

Simultaneamente, desde Maio de 2006 é seguida em consulta de Endocrinologia por irregularidades menstruais (chega a ter 3 meses de amenorreia) e distúrbios da função tiroideia. Neste contexto, realiza RMN-CE que mostra “microadenoma hipofisário inactuante, sem alterações parenquimatosas encefálicas valorizáveis”; ecografia da tiróide que revela “glândula de dimensões normais e contornos regulares, embora à direita esboçam-se pequenas formações nodulares, praticamente isoecogénicas, a maior com 6 mm” e ecografia abdominal sem alterações significativas. Para além disto, apresentava analiticamente AC anti-TPO e anti-Tg positivos associados a T3 livre diminuída, pelo que foi medicada com levotiroxina sódica.

Perante o quadro de disfagia e disfonia, de carácter fatigável, foi efectuado estudo analítico com pesquisa de AC diversos, EMG de ENR, TAC tóraco-abdominal e ecocardiograma. Os resultados são apresentados abaixo.

EMG de ENR: “Exame revela uma neuropatia motora e sensitiva incipiente do mediano direito ao nível da região cárpica, atualmente sem tradução clínica. Restante avaliação electroneurográfica, electromiográfica e testes de estimulação repetitiva dentro dos limites da normalidade em todos os parâmetros analisados.”

TAC tóraco abdominal: sem alterações.

Ecocardiograma: sem alterações.

Estudo analítico: Tabela 7.

Tabela 7 - Estudo analítico do caso clínico 2

Hemograma	Sem alterações.
Estudo da coagulação sanguínea	Sem alterações.
Estudo das anemias	Sem alterações.
Bioquímica	Colesterol HDL aumentado. Sem mais alterações.
Electroforese das proteínas	Albumina diminuída. α 1, α 2, B e γ aumentadas.
Marcadores tumorais (CA 19.9, CA 125, CA 15.3)	Negativos.
AC anti-nucleares, anti-DNA, anti-mitocôndrias, anti-músculo liso, anti-LKM-1	Negativos.
AC anti-fosfolípidicos	IgM aumentado e IgG normal.
AC anti-AchR	Positivos (98 nmol/L).

No dia 9/01/2007, AFB foi internada no serviço de Neurologia do CHCB para realização de provas da função respiratória e teste com neostigmina.

Provas da função respiratória: “Estudo funcional respiratório normal em repouso no que respeita aos parâmetros avaliados por mecânica ventilatória. Diminuição das pressões inspiratória e expiratória máximas.”

Teste com neostigmina: “Teste com Prostigmine (metilsulfato de neostigmina) 1,5 mg intramuscular teve resultado positivo - reacção de nítida melhoria da força muscular tanto da flexão dos membros como do fechar dos olhos.”

Estabeleceu-se, assim, o diagnóstico de MG sem exacerbação aguda. Foi medicada com piridostigmina oral 30 mg, 3 id. A doente manteve o seu estado clínico, nomeadamente sem melhoria da disфонia. Teve alta ao 3º dia de internamento e foi orientada para consulta de cirurgia cardio-torácica no CHLO, para eventual timectomia.

Em Junho de 2007 é submetida a timectomia, cujo resultado histológico revelou “restos de tecido tímico, sem timoma”.

AFB voltou às consultas de Neurologia no CHCB, onde ainda é seguida para avaliação periódica do seu estado clínico. Em Julho de 2007, na primeira consulta de Neurologia pós-timectomia, a doente refere regresso do quadro de disfagia e aumenta-se a administração de piridostigmina para 5 id. Em Junho de 2008, por manutenção do quadro clínico de disfagia e disфонia inicia deflazacorte 3 mg/dia continuando com esquema de piridostigmina 5 id, conseguindo-se bom controlo dos sintomas. Em Fevereiro de 2011 suspende definitivamente o deflazacorte e toma piridostigmina 2 id, mantendo-se assintomática.

Os níveis de AC anti-AchR entre 2006 e 2015 baixaram progressivamente (tabela 8) e as provas de função respiratória, repetidas em 2008 e 2012, não evidenciaram novas alterações, com manutenção das pressões respiratórias máximas discretamente diminuídas, “traduzindo comprometimento dos músculos respiratórios”.

Tabela 8 - Evolução dos níveis de AC anti-AchR entre 2006 e 2015.

Novembro 2006	98 nmol/L
Julho 2008	28,3 nmol/L
Abril 2010	0,94 nmol/L (má colheita)
Mai 2011	30,7 nmol/L
Junho 2012	20,33 nmol/L
Março 2014	>8 nmol/L
Julho 2015	7 nmol/L

A partir de 2012 até à data da última consulta (Agosto de 2015), AFB mantém-se assintomática sem necessidade de corticoterapia nem de piridostigmina (prescrita apenas em SOS se regresso dos sintomas).

7.2.1 Discussão do diagnóstico e diagnósticos diferenciais

Trata-se de um caso de MG generalizada anti-AchR.

Os dados epidemiológicos apoiam a hipótese de MG, uma vez que o género feminino, com idade inferior a 40 anos (AFB tinha 25 anos na altura do diagnóstico) corresponde à maioria dos casos.

As manifestações clínicas sugerem, também, MG. A voz com timbre nasalado deve-se a fraqueza do palato; a disfagia, em consequência da fraqueza da língua, palato e faringe, é mais proeminente para líquidos do que para sólidos, ocorrendo por vezes regurgitação nasal do conteúdo alimentar. A evolução insidiosa das manifestações (um ano) é típica de MG. O facto dos sintomas agravarem ao longo do dia demonstra que a fraqueza tem carácter fatigável.

Embora sem evidência de ptose palpebral, nistagmo ou oftalmoparésias, a doente tem alguns sinais compatíveis com fraqueza facial no exame neurológico: fraqueza na oposição de força do músculo orbicular dos olhos e da musculatura geniana. Apoiando o diagnóstico, não se verificam alterações pupilares nem dos reflexos osteotendinosos.

Os AC anti-AchR positivos e a resposta à administração de neostigmina 1,5 mg IM confirmam o diagnóstico de MG. No entanto, de salientar que a EMG foi negativa para miastenia e a TAC torácica não mostrou alterações tímicas.

A nível da classificação insere-se no grupo de “MG generalizada anti-AchR de início precoce”. As características deste caso correspondem às descritas para este subgrupo: Mais prevalente nas mulheres; associação a outros distúrbios AI (tem AC anti-Tg e anti-TPO positivos); AC anti-AchR em concentrações altas (ao diagnóstico 98 nmol/L); boa resposta à timectomia e bom prognóstico (actualmente assintomática).

Os outros distúrbios miasténicos são menos prováveis.

Embora os AC anti-VGCC não tenham sido mensurados, é raro que a SMLE se desenvolva na presença de AC anti-AchR. Para além do mais são contra esta hipótese, a ausência de distúrbios autonómicos (como xerostomia, incontinência urinária...), os reflexos osteotendinosos preservados, a resposta positiva à neostigmina, a negatividade dos marcadores tumorais bem como a inexistência de massas neoplásicas na TAC tóraco-abdominal.

As SMC podem-se só manifestar na idade adulta e de uma forma geral os sintomas melhoram com a administração de anti-AchE. No entanto, os AC anti-AchR positivos afastam a possibilidade deste diagnóstico.

O botulismo é improvável, visto que os sintomas não são de instalação aguda (duram há cerca de um ano), não são acompanhados por disfunção autónoma nem perda dos reflexos osteotendinosos.

A miastenia secundária a fármacos é pouco provável, uma vez que a doente não tem antecedentes de tomar medicação reconhecida como capaz de induzir fraqueza muscular (consultar tabela 5).

7.3. Caso Clínico 3

NHP, género masculino, caucasiano, com 33 anos, fumador, sem AP relevantes nem medicação habitual foi internado a 2/01/2014, no Serviço de Cirurgia do CHCB por quadro de dores abdominais, obstipação intestinal e sensação de enfartamento, com evolução de um mês. Colocou-se a hipótese de obstrução secundária a brida intestinal, uma vez que tinha sido apendicectomizado há 15 anos. Realizou TAC abdomino-pélvica com contraste que não mostrou alterações estruturais, revelando apenas presença de líquido no estômago (apesar de boa preparação pré-procedimento) e distensão com líquido nas ansas intestinais, sem espessamento parietal. Posteriormente, o doente foi submetido a laparoscopia exploradora constatando-se “dilatação de todo o quadro intestinal (delgado e cólon) sem evidência de bridas ou aderências”. Realizou endoscopia digestiva alta que mostrou “ausência de lesões da mucosa; hérnia do hiato e peristalse praticamente ausente na cavidade gástrica e duodeno” e colonoscopia total que revelou abolição da motilidade do cólon, sem lesões estruturais associadas. Concluiu-se que o quadro abdominal correspondia a um *íleos paralítico*, de etiologia a esclarecer.

Por volta da segunda semana de internamento, NHP desenvolve ptose palpebral direita de novo, pelo que foi pedido a colaboração da Neurologia. Ao EO confirmava-se a ptose palpebral unilateral direita de carácter fatigável, com limitação da adução do olho direito e noção de diplopia na supravversão ocular; parésia da extensão e flexão cervical, sem mais alterações no exame neurológico. Por suspeita de síndrome miasténica foram realizados os seguintes MCD:

EMG de ENR: “O estudo da condução nervosa motora e sensitiva de rotina é normal, excluindo a hipótese de neuropatia periférica. Os testes realizados a vários níveis para avaliação do componente pré e pós-sináptico da JNM foram negativos.”

TAC torácica com contraste EV: “Volumosa massa mediastínica predominantemente à esquerda da linha média com áreas hipodensas após contraste endovenoso, mede cerca de 70x53mm de diâmetro. Apresenta algumas áreas hipodensas provavelmente necróticas. Deve corresponder a patologia tímica. Adenopatias pericentimétricas no mediastino anterior.”

Angio TAC dos troncos supra-aórticos e TAC cerebral: sem alterações.

RMN-CE com contraste: “Assimetria das cisternas pré-póntica e crurais de valorização incerta. Alargamento dos ventrículos laterais, provavelmente constitucionais. Restantes aspectos normais.”

Provas da função respiratória: “Alteração funcional ventilatória do tipo obstrutiva, grau ligeiro com presença de insuflação”.

Estudo analítico: Tabela 9.

Tabela 9 - Estudo analítico do caso clínico 3

Hemograma	Linfopénia com monocitose. Sem mais alterações.
Esfregaço do sangue periférico	Sem alterações morfológicas diagnosticadas.
Estudo das anemias	VS aumentada.
Bioquímica	PCR aumentada. Cálcio diminuído. Sem mais alterações.
Função tiroideia (TSH, T3 livre, T4 livre, AC anti-TPO e anti-Tg)	T3 livre ligeiramente diminuída. Restante parâmetros sem alterações.
Marcadores tumorais (AFP, CEA, CA 19.9, PSA, cyfra 21.1, NSE, cromogranina A)	Negativos.
Imunologia (HVB, HVC, HIV e RPR)	Reactivo para o AC anti-HBs (imunizado). Não reactivo para os restantes parâmetros.
AC anti-nucleares e anti-citoplasmáticos	Negativos.
AC anti-músculo liso	Negativo.
AC anti-gliadina IgA/IgG e anti-transglutaminase IgA/ IgG	Negativos.
AC anti-ANCA PR3, anti-ANCA MPO	Negativos.
AC anti-neuronais (anti-Yo, anti-Hu e anti-RI)	Anti-Hu positivo. Restantes negativos.
AC anti-AchR	Negativo.
AC anti-músculo estriado	Positivo fraco.
AC anti-Musk	Negativo.
AC anti-VGCC	Negativo.

Colocou-se a hipótese de síndrome paraneoplásica secundária a timoma com miastenia ocular e pseudo-obstrução intestinal. Iniciou tratamento com IgIV 2g/kg (durante dois dias), piridostigmina 60 mg 3 id, prednisolona 60 mg 1 id e laxativos vários (sene, macrogol, lactulose); sem melhoria da ptose palpebral, mantendo obstrução intestinal, com necessidade de alimentação parentérica.

Entre Fevereiro e Março de 2014 é transferido para o Serviço de Neurologia do CHCB, onde mantém o tratamento com piridostigmina e prednisolona oral, fazendo também 5 dias de metil-prednisolona IV 1g/dia e 6 sessões de plasmaferese (no serviço de Nefrologia do HAL). Conseguiu-se a remissão do quadro miasténico, mas com pouca melhoria do megacólon. Após contacto com a Gastroenterologia, iniciou eritromicina oral em doses pró-cinéticas, recuperando o trânsito intestinal.

Concomitantemente e perante a suspeita de neoplasia tímica, o doente foi encaminhado para o serviço de Cirurgia Torácica do CHUC, onde realizou timectomia, em Março de 2014. O diagnóstico histológico revelou timoma T2N0, estágio II de Masaoka.

Posteriormente, entre Abril e Maio de 2014 foi submetido a 30 sessões de radioterapia torácica (50,4 Gy em 6 semanas) no IPO de Coimbra. Desenvolveu flebotrombose femoral e poplítea do MID, tratada com enoxaparina SC 120 mg id e posteriormente varfarina oral (de acordo com o esquema proposto pela imunohemoterapia).

Regressa ao serviço de Neurologia do CHCB a 30/05/2014. Neste momento, tem um exame neurológico normal e remissão parcial do megacólon. Tem alta para o domicílio a 9/6/2014 com orientação para seguimento em consulta de Neurologia e Gastroenterologia. Sai medicado com prednisolona 15 mg 1 id, piridostigmina 5 id, domperidona 3 id, macrogol 2 id e sene 2 id.

Entre Junho de 2014 e Fevereiro de 2015, NPH mantém-se em remissão do quadro miasténico, sem alterações do exame neurológico. Refere instabilidade do trânsito intestinal (alguns períodos de diarreia) e dores na região cervical. A nível terapêutico, reduz prednisolona para 10 mg id, depois para 5 mg id e pára em Outubro de 2014; reduz piridostigmina para 3 id; a domperidona e macrogol passam a SOS e o sene a 1 id. Durante este período, as únicas alterações analíticas são o aumento da AST e ALT, com GGT e LDH normais, bem como leucopenia e anemia normocítica normocrómica ligeiras (provável efeito iatrogénico); mantém AC anti-Hu positivos, com restantes AC e marcadores tumorais negativos, bem como a ausência de recidiva do timoma na TAC torácica com contraste IV.

Entre Março de 2015 e Fevereiro de 2016, verifica-se recidiva dos sintomas oculares miasténicos e da obstipação intestinal, que motivaram quatro internamentos no serviço de Neurologia.

Durante este período, a piridostigmina foi aumentada gradualmente de 3, para 4 e por fim para 5 comprimidos id; iniciou perfusão IV mensal de Ig com remissão inicial dos sintomas miasténicos oculares; posteriormente os sintomas tornaram-se refractários à IgIV pelo que interrompeu este tratamento em Janeiro de 2016 e em Fevereiro iniciou prednisolona oral 60 mg id.

Os AC anti-Hu mantiveram-se sempre positivos, com anti-AchR e anti-Musk constantemente negativos; as TACs torácicas com contraste IV (repetidas a 3/2015 e 2/2016) não mostraram evidências de recidiva do timoma; e a EMG mantém-se sem alterações, excluindo polineuropatia periférica e MG. As únicas alterações analíticas valorizáveis são o

aumento da AST e ALT (que motivou a realização de uma ecografia hepática que não mostrou alterações) e diminuição da vitamina D (que respondeu ao tratamento com reposição da mesma).

7.3.1 Discussão do diagnóstico e diagnósticos diferenciais

O caso anteriormente descrito refere-se a uma síndrome paraneoplásica secundária a timoma, com MG predominantemente ocular (não anti-AchR e não anti-Musk) e pseudo-obstrução intestinal (anti-Hu positiva).

O doente apresenta os sintomas típicos de MG ocular: ptose palpebral unilateral, diplopia com as versões oculares, desconjugação do olhar que põe em evidência paresias dos MEO; alternância dos músculos palpebrais e MEO afectados; agravamento dos sintomas ao longo do dia; ausência de anormalidades pupilares e reflexos osteotendinosos preservados.

De referir que a limitação dolorosa na extensão e flexão cervical, embora incomum, também pode ocorrer com a MG.

Apesar da clínica clássica de MG, a pesquisa dos AC anti-AchR e anti-Musk foi constantemente negativa, assim como a EMG de ENR. A favor de MG temos a resposta positiva aos anti-AchE (piridostigmina) e o achado imagiológico de timoma.

Complicando o diagnóstico, o doente tem também um quadro de pseudo-obstrução intestinal associado a AC anti-Hu positivos. Por norma, os sintomas autonómicos não se desenvolvem nos pacientes com MG. Neste caso, a disfunção autonómica pode ser explicada pela existência de AC anti-Hu (provavelmente produzidos secundariamente ao timoma) que afectam o plexo miontérico.

A nível da classificação insere-se no grupo de “MG associada a timoma”. Algumas características deste caso correspondem às descritas para este subgrupo: MGAT acompanhada por outras doenças AI e respectivos AC (neste caso os AC anti-Hu são positivos e associados a dismotilidade GI), mau prognóstico e difícil controlo dos sintomas. Ao contrário do que comumente ocorre, neste caso os AC anti-AchR são negativos e a doença restringe-se à musculatura ocular.

O outro distúrbio da JNM a considerar é a SMLE. Os sintomas de disfunção autonómica (obstipação intestinal) bem como a presença de AC anti-Hu (indicador de síndrome paraneoplásica) apoiam o diagnóstico. Por outro lado, a fraqueza é predominantemente ocular, os AC anti-VGCC são constantemente negativos, a EMG de ENR não tem alterações e a TAC torácica não mostrou evidências de CPPC (a neoplasia mais frequentemente associada a SMLE).

8. Conclusão e Perspectivas Futuras

A MG é um distúrbio AI da JNM que resulta na diminuição da transmissão e da contractilidade muscular. Clinicamente, traduz-se em fraqueza muscular com características bem definidas:

- Localizações específicas: mais frequente ao nível dos olhos (com ptose, diplopia e oftalmoparésia), progredindo variavelmente para os músculos dos membros, língua, palato, garganta e tronco (com disfonia, disfagia e dispneia);
- Tem carácter flutuante ao longo do dia, agravando-se com a repetição do movimento e é indolor;
- Tem uma progressão lenta ao longo do tempo;
- Não é acompanhada por outras alterações, nomeadamente do sistema nervoso autónómico, dos reflexos osteotendinosos, da sensibilidade ou da marcha.

As manifestações clínicas, extensamente documentadas ao longo da literatura sobre o tema, são muito específicas e portanto determinantes para o diagnóstico. No entanto, é importante não esquecer que nenhum dos sinais e sintomas descritos é patognómico da doença, exigindo sempre a confirmação com MCD e a ponderação de diagnósticos diferenciais. Da mesma forma, nem todos os casos de MG seguem o padrão de apresentação e evolução clássico, pelo que é importante conhecer as manifestações raras da doença e ter um elevado índice de suspeição perante uma situação de fraqueza muscular de difícil diagnóstico.

A suspeita clínica obriga sempre à confirmação com EMG, mensuração dos AC anti-JNM e prova com anti-AchE. Cada um destes exames tem capacidade preditiva positiva semelhante e basta um resultado alterado (num contexto de clínica sugestiva) para fazer o diagnóstico. Apesar disto, acompanhando o entendimento cada vez mais pormenorizado sobre os mecanismos imunes da doença, a mensuração de AC no soro vai se destacando como o principal exame diagnóstico.

Apoiando-se na vasta informação disponível sobre epidemiologia, clínica, achados electrofisiológicos, AC no soro e características genéticas, a MG é classificada em subgrupos. Embora recomendada pelas *guidelines* e muito usada pelos autores que investigam neste tema, a classificação da MG varia muito entre os estudos e carece de melhor definição. São necessários mais estudos que procurem a uniformização dos critérios, uma vez que esta classificação não se trata meramente de uma divisão académica, tendo valor terapêutico e prognóstico.

Os restantes distúrbios da JNM (SMLE, SMC, botulismo e miastenia secundária a fármacos) são muito mais raros que a MG. É importante considerar estes diagnósticos sempre que, na presença de clínica altamente sugestiva de MG, os MCD não mostram alterações, os sintomas não cedem a terapia dirigida ou surgem novos sinais não relacionados com a TNM (nomeadamente disfunção autonómica). Nestas situações o estudo complementar deve também incluir - mediante a histórica clínica - pesquisa de AC anti-VGCC, procura de tumor oculto, testes genéticos e sorológicos.

A MG, embora uma doença rara, é o distúrbio da JNM mais prevalente e sua incidência está a aumentar, sobretudo nas faixas etárias mais velhas da população. Com a identificação precoce e instituição de terapia dirigida, a MG tem um bom prognóstico, com uma esperança média de vida próxima do normal. Isto associado à especificidade das manifestações clínicas justificam a importância do reconhecimento desta síndrome, que deve estar ao alcance de qualquer clínico geral.

9. Bibliografia

1. Allan HR, Martin AS, Joshua PK. Adams and Victor's Principles of Neurology. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
2. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-36.
3. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001;357(9274):2122-8.
4. Drachman DB, Anthony AA. Myasthenia Gravis and Other Diseases of the Neuromuscular Junction. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: Mc Graw-Hill Education; 2015. p. 2701-06.
5. Verschuuren JJ, Palace J, Gilhus NE. Clinical aspects of myasthenia explained. *Autoimmunity.* 2010;43(5-6):344-52.
6. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010;10:46.
7. Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(3):351-8.
8. Kerzin-Storarr L, Metcalfe RA, Dyer PA, Kowalska G, Ferguson I, Harris R. Genetic factors in myasthenia gravis: a family study. *Neurology.* 1988;38(1):38-42.
9. Sanders DB, Guptill JT. Disorders of Neuromuscular Transmission. In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* London: Elsevier; 2016. p. 1896-914.
10. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, Van Doorn PA, Van Engelen BG, Hintzen RQ, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):766-8.
11. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52(10):1121-7.
12. Toyka KV. Ptosis in myasthenia gravis: extended fatigue and recovery bedside test. *Neurology.* 2006;67(8):1524.
13. Fonseca Jr NL, Lucci LM, Rehder JR. Ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(2):161-4.

14. Sommer N, Melms A, Weller M, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Doc Ophthalmol.* 1993;84(4):309-33.
15. Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clin Chim Acta.* 2015;449:43-8.
16. Mandaliya R, Kulandaivel K, Nowotarski N, Buddhdev K, Patel R. A Challenging Diagnosis of Fluctuating Dyspnea: Myasthenia Gravis. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(6):Od06-8.
17. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):327-34.
18. Kelly JJ, Jr., Daube JR, Lennon VA, Howard FM, Jr., Younge BR. The laboratory diagnosis of mild myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1982;12(3):238-42.
19. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol.* 2003;23(1):83-8.
20. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:143-8.
21. Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups. *Eur Neurol.* 2011;65(4):203-7.
22. Lange DJ. Electrophysiologic testing of neuromuscular transmission. *Neurology.* 1997;48 (suppl 5):S18-S22.
23. Sarrigiannis PG, Kennett RP, Read S, Farrugia ME. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2006;33(1):61-5.
24. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):408-18.
25. Wong SH, Huda S, Vincent A, Plant GT. Ocular myasthenia gravis: controversies and updates. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(1):421.
26. Ariatti A, Stefani M, Miceli P, Benuzzi F, Galassi G. Prognostic factors and health-related quality of life in ocular Myasthenia Gravis (OMG). *Int J Neurosci.* 2014;124(6):427-35.
27. Bever CT, Jr., Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol.* 1983;14(5):516-9.
28. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2003;60(2):243-8.

29. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(12):1246-52.
30. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(2):134-41.
31. Alkhwajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle Nerve*. 2013;48(5):705-10.
32. Klein R, Marx A, Strobel P, Schalke B, Nix W, Willcox N. Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis. *Hum Immunol*. 2013;74(9):1184-93.
33. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):875-84.
34. Fujii Y. Thymus, thymoma and myasthenia gravis. *Surg Today*. 2013;43(5):461-6.
35. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1105-8.
36. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol*. 2007;14(6):617-20.
37. Carneiro SC. Fisiopatologia e tratamento da Miastenia Gravis. Atualidade e Perspetivas futuras [MD thesis]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2012.
38. Guphill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*. 2011;44(1):36-40.
39. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003;126(Pt 10):2304-11.
40. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity*. 2014;52:139-45.
41. Wang WW, Hao HJ, Gao F. Detection of multiple antibodies in myasthenia gravis and its clinical significance. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(18):2555-8.
42. Granzier H, Labeit S. Structure-function relations of the giant elastic protein titin in striated and smooth muscle cells. *Muscle Nerve*. 2007;36(6):740-55.

43. Zorzato F, Fujii J, Otsu K, Phillips M, Green NM, Lai FA, et al. Molecular cloning of cDNA encoding human and rabbit forms of the Ca²⁺ release channel (ryanodine receptor) of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 1990;265(4):2244-56.
44. Zhang B, Shen C, Bealmear B, Ragheb S, Xiong WC, Lewis RA, et al. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS one*. 2014;9(3):e91816.
45. Beydoun SR, Gong H, Ashikian N, Rison RA. Myasthenia gravis associated with invasive malignant thymoma: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Reports*. 2014;8:340.
46. Okumura M, Fujii Y, Shiono H, Inoue M, Minami M, Utsumi T, et al. Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(4):143-50.
47. Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumour immunity. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(1):36-44.
48. Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1029-33.
49. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48(11):2485-92.
50. Rosai J, Sobin LH. Histological typing of tumors of the thymus. *World Health Organization International Histological Classification of Tumours*. 2nd ed. Berlin: Springer; 1999.
51. Mikhail M, Mekhail Y, Mekhail T. Thymic neoplasms: a clinical update. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(4):350-8.
52. Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang WY, Schalke B, Nix W, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):413-27.
53. Marx A, Schultz A, Wilisch A, Helmreich M, Nenninger R, Muller-Hermelink HK. Paraneoplastic autoimmunity in thymus tumors. *Dev Immunol*. 1998;6(1-2):129-40.
54. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(21):7270-5.
55. Dhamija R, Tan KM, Pittock SJ, Foxx-Orenstein A, Benarroch E, Lennon VA. Serologic profiles aiding the diagnosis of autoimmune gastrointestinal dysmotility. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):988-92.

56. Rigamonti A, Lauria G, Piamarta F, Fiumani A, Agostoni E. Thymoma-associated myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Sci.* 2011;302(1-2):112-3.
57. Della Marina A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics.* 2014;45(2):75-83.
58. VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, Mah JK, Grenier D, Kolski H. Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics.* 2013;132(4):e939-44.
59. Skjei KL, Lennon VA, Kuntz NL. Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: a case series. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(11):874-82.
60. Hulsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome - diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(12):2328-36.
61. Sanders DB, Juel VC. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2008;91:273-83.
62. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW, Hilton-Jones D, Klooster R, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):902-8.
63. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med.* 1995;332(22):1467-74.
64. Tim RW, Sanders DB. Repetitive nerve stimulation studies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve.* 1994;17(9):995-1001.
65. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(4):359-63.
66. Trivedi R, Mundanthanam G, Amyes E, Lang B, Vincent A. Autoantibody screening in subacute cerebellar ataxia. *Lancet.* 2000;356(9229):565-6.
67. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):19-e3.
68. Hantai D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(5):539-51.

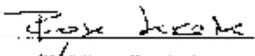
69. Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):461.
70. Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(2):99-111.
71. Engel AG, Ohno K, Sine SM. The spectrum of congenital myasthenic syndromes. *Mol Neurobiol.* 2002;26(2-3):347-67.
72. McQuillen MP, Cantor HE, O'Rourke JR. Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Arch Neurol.* 1968;18(4):402-15.
73. Vincent A, Newsom-Davis J, Martin V. Anti-acetylcholine receptor antibodies in D-penicillamine-associated myasthenia gravis. *Lancet.* 1978;1(8076):1254.
74. Swift TR. Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 1981;4(4):334-53.
75. Garlepp MI, Dawkins RL, Christiansen FT. HLA antigens and acetylcholine receptor antibodies in penicillamine induced myasthenia gravis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6375):1442-3.

10. Anexos

Anexo 1 - Declaração de autorização do CHCB	55
Anexo 2 - Estadiamento clínico da MG segundo a MGFA	57
Anexo 3 - Estadiamento dos timomas	59
Anexo 4 - Doenças auto-imunes associadas ao timoma	61

Necessário
 de 4/4/2016

Autorizado
 Conselho de Administração

Parecer:	Despacho: <i>OB</i> <i>autorizado em termos de lei</i> <i>16/3/2016</i>
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 75/2015 - "Etiologia da miastenia gravis: discussão de dois casos clínicos e revisão bibliográfica".	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração DE: Gabinete de Investigação e Inovação	N.º 33/GH Data 31/03/2016
<p> Junto envio o pedido de alteração da amostra e do título do estudo "Etiologia da miastenia gravis: discussão de dois casos clínicos e revisão bibliográfica", para "Miastenia Gravis e outros Distúrbios Miasténicos: Estudo de Casos no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB)", da responsabilidade de Maria João Cadavez Branco Malaquias, aluna de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior. </p> <p> Informo que a realização do projeto de investigação já foi autorizada em 17 de Novembro de 2015, conforme documentos em anexo. </p> <p> Com os melhores cumprimentos, <i>psm</i> </p> <p style="text-align: center;"> A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação, </p> <p style="text-align: center;">  (Dr.ª Rosa Saraiva) </p> <p> RS/MA </p>	

10.2. Anexo 2 - Estadiamento clínico da MG segundo a MGFA

Classe I	Fraqueza da musculatura ocular de qualquer tipo Pode haver fraqueza no encerramento ocular Força dos restantes músculos preservada
Classe II	Fraqueza ligeira de outros músculos além dos oculares Pode ter também fraqueza da musculatura ocular de qualquer gravidade
▪ IIa	Afecta predominantemente os músculos dos membros, axiais ou ambos Pode haver também envolvimento menor da musculatura orofaríngea
▪ IIb	Afecta predominantemente os músculos orofaríngeos, da respiração ou ambos Pode haver também envolvimento menor ou igual da musculatura dos membros, axiais ou ambos
Classe III	Fraqueza moderada de outros músculos além dos oculares Pode ter também fraqueza da musculatura ocular de qualquer gravidade
▪ IIIa	Afecta predominantemente os músculos dos membros, axiais ou ambos Pode haver também envolvimento menor da musculatura orofaríngea
▪ IIIb	Afecta predominantemente os músculos orofaríngeos, da respiração ou ambos Pode haver também envolvimento menor ou igual da musculatura dos membros, axiais ou ambos
Classe IV	Fraqueza grave de outros músculos além dos oculares Pode ter também fraqueza da musculatura ocular de qualquer gravidade
▪ IVa	Afecta predominantemente os músculos dos membros e/ou axiais Pode haver também envolvimento menor da musculatura orofaríngea
▪ IVb	Afecta predominantemente os músculos orofaríngeos, da respiração ou ambos Pode haver também envolvimento menor ou igual da musculatura dos membros, axiais ou ambos
Classe V	Definida pela necessidade de intubação, com ou sem ventilação mecânica, excepto quando usada em procedimentos pós operatórios de rotina. O uso de tubo de alimentação sem intubação, coloca o paciente na classe IVb.

Adaptado de: Jaretzki, Barohn (17)

10.3. Anexo 3 - Estadiamento dos timomas

Sistema de estadiamento de Masaoka *modificado* e correspondente estágio TNM

Estágio	Critério	Estágio correspondente do TNM
Estágio I	Encapsulação total do tumor, incluindo casos com infiltração para dentro da cápsula	pT1, pN0, pM0
Estágio II	Infiltração tumoral para além da cápsula para dentro do tecido adiposo mediastínico - invasão <i>minor</i>	pT2, pN0, pM0
Estágio III	Infiltração tumoral directa para órgãos e estruturas adjacentes (pleura, pericárdio, grandes vasos e parede torácica - invasão <i>major</i>)	pT3, pN0, pM0
Estágio Iva	Disseminação pleural	pT4, pN0, pM0
Estágio Ivb	Metastases à distância	xT1, pN1, ou pM1

Adaptado de: Marx, Willcox (52)

Classificação histológica dos timomas segundo a WHO (50)

Tipo WHO	Descrição histológica
A	Timoma de células fusiformes; medular
AB	Timoma misto
B1	Timoma rico em linfócitos; organóide; linfocítico; predominante cortical
B2	Timoma cortical
B3	Carcinoma tímico bem diferenciado; escamóide; atípico; epitelial
C	Carcinoma tímico

10.4. Anexo 4 - Doenças auto-imunes associadas ao timoma

Doença auto-imune	Frequência	Auto antígeno
Neuromuscular		
MG	30-44%	AchR, <i>tinin</i> , RyR, IFN- α , IL-12
Neuromiotonia	3%	VGKC
<i>Stiff person syndrome</i>	< 1%	GAD65
Síndrome de Morvan	< 1%	VGKC, outros
Neuropatia autonómica	< 1%	AchR, CRMP-5
Neuropatia sensorial	< 1%	Hu, CRMP-5
Disfunção dos nervos cranianos	< 1%	CRMP-5, outros
<i>Opso/mioclonus</i>	< 1%	Desconhecido
(Poli) miosite	1-5%	Desconhecido, 50% RyR
Miocardite	< 1%	VGKC, alguns RyR
Dermatomiosite	< 1%	Desconhecido
SNC		
Encefalite (límbica e cortical)	< 1%	VGKC, CRMP3-4, -5, Hu, GAD65
Degeneração cerebelar	< 1%	GAD65, CRMP-5, Hu
Hematológico		
Aplasia das células vermelhas	4%	Progenitores da MO
Agranulocitose	< 1%	
Anemia aplásica	< 1%	
Hipogamaglobinémia	5-20%	
Anemia hemolítica	< 1%	Desconhecido
Anemia perniciosa	< 1%	Desconhecido
Endócrino		
Tiroidite de Hashimoto	< 1%	Tg, TPO
Doença de Graves	< 1%	TSHR, Tg, TPO
Síndrome de Cushing	1-2%	Desconhecido
Panhipopituitarismo	< 1%	Desconhecido
Doença de Addison	< 1%	Desconhecido
Hipoparatiroidismo	2 casos	Desconhecido
Diabetes <i>Mellitus</i> tipo I	< 1%	Insulina, GAD65
Cutâneo		
Pênfigos paraneoplásico	< 1%	Membros da família <i>plakin</i>
Pênfigos <i>vulgaris</i> ; foliáceo	< 1%	Desmogleína 1 e 3
Alopécia <i>areata</i> , <i>totalis</i>	0,5-17%	Desconhecido
Distrofia ectodérmica	1 caso	Desconhecido
Gastrointestinal		
Colite	< 1%	Desconhecido
Dismotilidade GI	< 1%	VGKC, AchR neuronal
Hepatite	< 1%	Desconhecido
Renal		
Glomerulonefrite de lesões mínimas> membranosa> outras	1%	ANA, DNA, desconhecido
Sistémico		
LES	2%	dsDNA, ANA
Artrite Reumatóide	< 1%	
Esclerose sistémica	< 1%	
DEVH	< 1%	Desconhecido
Síndrome de Sjögren	< 1%	
Sarcoidose	< 1%	Desconhecido

Notas: ANA: anticorpos anti-nucleares; CRMP: *collapsing response mediator protein*; GAD: descarboxilase do ácido glutâmico; IL: interleucina; INF: interferon; LES: lúpus eritematoso sistémico; MO: medula óssea; Tg: tireoglobulina; TPO: peroxidase da tiróide; VGKA: canais de potássio regulados por voltagem. Adaptado de: Marx, Willcox (52)