



## Miastenia *gravis* na adolescência

Susana Soares<sup>1</sup>, Maria do Céu Espinheira<sup>1</sup>, Micaela Guardiano<sup>1</sup>, Ana Maria Maia<sup>1</sup>, Maria Manuel Campos<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Júlia Eça-Guimarães<sup>1,3</sup>

1 - Serviço de Pediatria Médica - Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança, Hospital de S. João, Porto

2 - Unidade de Neurologia Pediátrica - Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança, Hospital de S. João, Porto

3 - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### Resumo

A miastenia *gravis* é uma patologia auto-imune rara que constitui um desafio diagnóstico pelo carácter flutuante da sintomatologia e pela variedade de manifestações. A terapêutica é eficaz pelo que o diagnóstico precoce é crucial.

Adolescente de 12 anos que iniciou diminuição da actividade, humor depressivo e fadiga fácil. Um mês depois desenvolveu um quadro de insuficiência respiratória aguda que motivou internamento em Unidade de Cuidados Intensivos. Após a fase aguda, foi constatada diminuição global da força muscular com evidência de disfunção pós-sináptica grave no estudo electrofisiológico muscular. Foi iniciado tratamento com prednisolona e piridostigmina e foi realizada timectomia, com melhoria lenta mas progressiva.

Com este caso clínico, os autores pretendem salientar as dificuldades diagnósticas da miastenia *gravis* na adolescência. Nesta idade, a apresentação clínica pode simular quadros psiquiátricos ou comportamentais, pelo que a necessidade de rever estes diagnósticos é fundamental.

**Palavras-chave:** miastenia *gravis*, doença neuromuscular, auto-anticorpos, timectomia

*Acta Pediatr Port* 2009;40(5):217-9

### Myasthenia *gravis* in adolescence

#### Abstract

Myasthenia *gravis* is a rare auto-immune disorder that represents a diagnostic challenge due to the fluctuant nature of its symptoms and the variety of its manifestations. The treatment is usually successful. Therefore, early diagnosis is crucial.

A 12 year old teenager initiated decreased activity and depressive mood, along with fatigue. One month after, she developed acute respiratory failure which motivated her admission to the Intensive Care Unit. After this acute episode, global muscular weakness was detected with evidence of severe post-synaptic dysfunction on muscular electrophysiologic studies. Prednisone

and pyridostigmin were started and thymectomy was performed, with slow but progressive recovery.

With this case report, the authors wish to highlight the diagnostic challenge of myasthenia *gravis* in adolescence. In this age, clinical presentation may mimic psychiatric or behavioural manifestations and therefore, their diagnosis has to be constantly reconsidered.

**Keywords:** myasthenia *gravis*, neuromuscular disease, autoantibodies, thymectomy

*Acta Pediatr Port* 2009;40(5):217-9

### Introdução

A miastenia *gravis* é uma patologia auto-imune rara (três casos/100 000 habitantes/ano)<sup>1</sup> de incidência bimodal, com picos na terceira década (em mulheres) e na sexta e sétima décadas (maior incidência no sexo masculino). Caracteriza-se classicamente por fadiga fácil de carácter flutuante.<sup>2,3</sup> A apresentação em idade pediátrica é infrequente, ocorrendo apenas em dez a vinte por cento dos casos.<sup>4,5</sup>

É causada por auto-anticorpos contra os receptores nicotínicos da acetilcolina da placa motora (anti-AChR) detectados por radioimunoensaio. A anomalia reside na membrana pós-sináptica e resulta da destruição auto-imune pelos anticorpos anti-AChR que levam à ligação cruzada de receptores e aceleração da sua endocitose, bloqueio dos locais de ligação ou destruição mediada pelo complemento.<sup>2</sup>

A classificação de Osserman (Quadro 1)<sup>6</sup> baseia-se no atingimento clínico e permite distinguir formas generalizadas e ocular. A miastenia *gravis* pode também ser classificada de acordo com a etiologia (auto-imune adquirida, neonatal transitória, induzida por fármacos e síndromes miasténicas congénitas)<sup>3</sup>. Oitenta e cinco por cento dos casos de miastenia *gravis* generalizada são seropositivos, ao contrário de apenas 50 a 60% da forma ocular. Recentemente têm sido detectados outros auto-anticorpos, como os anti-MuSK (*muscle specific protein kinase*), com diferentes implicações no diagnóstico.<sup>8</sup>

**Recebido:** 09.11.2007

**Aceite:** 27.11.2009

#### Correspondência:

Susana Sara Teixeira Soares  
Av. Com. Ferreira de Matos 465, hab. 303  
4450-125 Matosinhos  
susanasarasosares@gmail.com

**Quadro 1****Classificação de Osserman baseada na gravidade da doença em adultos<sup>6</sup>**

- (1) Miastenia ocular (doença confinada a músculos oculares)
- (2) Miastenia *Gravis* generalizada de intensidade ligeira (a) ou moderada (b)
- (3) Miastenia *Gravis* generalizada grave
- (4) Crise miasténica com insuficiência respiratória

O papel do timo na etiopatogénese da doença tem sido amplamente discutido e permanece controverso. Contudo, a associação com timoma encerra um prognóstico menos favorável.<sup>3,7,8</sup>

Na sua apresentação clínica típica, a miastenia *gravis* manifesta-se por fraqueza e fadigabilidade musculares em actividades sustentadas ou repetitivas que melhoram após o repouso. O carácter flutuante destas manifestações dificulta o diagnóstico, pelo que só a suspeita clínica, orientando os testes complementares, particularmente o doseamento de anticorpos anti-AChR e os testes neurofisiológicos, leva ao diagnóstico correcto.<sup>3</sup>

O tratamento da miastenia *gravis* é eficaz. Os inibidores das acetilcolinesterases são usados inicialmente, mas proporcionam remissão parcial dos sintomas e os seus efeitos tendem a diminuir com o tratamento continuado. A associação de corticóide é frequentemente necessária nos casos moderados a graves. Pelos efeitos laterais da terapêutica prolongada com estes fármacos, têm vindo a ser utilizados imunossuppressores. A plasmaférese e a imunoglobulina intravenosa reservam-se para situações específicas como a crise miasténica<sup>2,3</sup>. A timectomia está indicada nas formas com aumento dos anticorpos e presença de timoma ou em doentes com miastenia generalizada entre a adolescência e os 60 anos nos quais foi observada melhoria em 80-85% dos doentes<sup>3</sup>.

Na ausência de tratamento a miastenia *gravis* apresenta uma letalidade de 20 a 30% em dez anos<sup>3</sup>. Com o tratamento actual, o prognóstico é excelente.

Neste artigo, relata-se a história de uma adolescente com forma generalizada grave desta doença, sua apresentação, processo diagnóstico e terapêutico e evolução.

**Relato do caso**

Adolescente de 12 anos, sexo feminino, raça negra, nacionalidade cabo-verdiana, residente em Vila Nova de Gaia há 4 meses. Sem antecedentes patológicos relevantes. Filha de pais jovens, não consanguíneos; irmãos de 18 e 11 anos, saudáveis; sem doenças heredofamiliares conhecidas.

A adolescente e a família reportavam o início das manifestações cerca de um mês após a chegada a Portugal com dores matinais nos membros inferiores, astenia e humor depressivo. Nesta altura, a doente apresentou um episódio de perda súbita da força muscular nos membros inferiores que motivou o recurso ao Serviço de Urgência e referência a Pedopsiquiatria por suspeita de quadro depressivo. Foi prescrita terapêutica com sertralina e alprazolam que não foi cumprida.

No mês seguinte, as queixas iniciaram-se com odinofagia, tosse, dispneia e novo episódio de perda súbita da força muscular. Nessa altura foi admitida na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos por insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação assistida durante 5 dias em contexto de pneumonia com atelectasia do lobo inferior esquerdo e traqueobronquite por metapneumovírus.

Após a alta, assistiu-se a um agravamento progressivo com astenia marcada e mialgias difusas. Foi reobservada no Serviço de Urgência um mês após a alta hospitalar. Na admissão, apresentava-se consciente e orientada, com *facies* inexpressiva e mímica facial pobre, sem rugas de expressão, incapacidade de oclusão forçada dos olhos e ptose palpebral intermitente. Apresentava baixo tom de voz, sem disфония; deglutição preservada, sem sialorreia. Sem sinais de dificuldade respiratória. Não conseguia efectuar a manobra de Gowers ou elevar sustentadamente os membros superiores, mas apresentava movimentos distais preservados embora com fadigabilidade fácil. Foi internada no Serviço de Pediatria por suspeita de doença neuromuscular.

Do estudo complementar realizado destaca-se a normalidade do doseamento de enzimas musculares, cálcio e fósforo e função tiroideia, bem como o aumento das IgG para 1730mg/dL (N: 700-1550) com elevação da IgG1 para 1349mg/dL (N: 370-1280) e níveis de anticorpos anti-receptores da acetilcolina de 0,31mmol/L (N: 0-0,25).

A electromiografia com estudos de estimulação repetitiva revelou alterações compatíveis com disfunção pós-sináptica grave da placa motora. Foi ainda realizada tomografia axial computadorizada torácica que não revelou alterações mediastínicas, designadamente do timo, ou do parênquima pulmonar.

Mediante o diagnóstico de miastenia *gravis* auto-imune generalizada (grau 3 na classificação de Osserman) foi iniciada terapêutica com prednisolona (0,4mg/Kg/dia) e piridostigmina (1mg/Kg/dia) com ajustes sucessivos de dose (à data de alta, 2,5mg/Kg/dia). Assistiu-se a uma melhoria clínica lenta e progressiva durante os 30 dias em que se encontrou internada, após o que teve alta orientada para a consulta de Neurologia Pediátrica.

Dois meses depois foi reinternada por incapacidade súbita de manter o ortostatismo e dificuldade respiratória interpretados como uma crise miasténica. Foi reajustada a terapêutica com piridostigmina para 4,5mg/Kg/dia, com melhoria clínica, e programada timectomia que foi efectuada um mês depois, sem intercorrências. O exame histológico não revelou alterações.

Após um período de diminuição progressiva da medicação encontra-se actualmente sob terapêutica com piridostigmina a 1mg/Kg/dia distribuída segundo a rotina diária. Assistiu-se a uma franca melhoria global com recuperação da força muscular, o que lhe permitiu autonomia total nas suas actividades diárias e regresso às actividades escolares e lúdicas.

**Discussão**

O diagnóstico de miastenia *gravis*, mesmo com uma apresentação clínica clássica numa mulher jovem, ocorre frequente-

mente com algum atraso, sendo os sintomas iniciais muitas vezes considerados como resultantes de patologia psiquiátrica. As manifestações subtis ou involgares e a flutuação das mesmas, particularmente em idade pediátrica, motivam compreensíveis erros e atrasos no diagnóstico desta entidade rara.<sup>10</sup> Na adolescente cujo caso se relata, o quadro somático inicial, de carácter inespecífico, foi valorizado como adaptação ou reacção depressiva à vinda para outro país, sem merecer outra orientação durante 3 meses. O quadro de insuficiência respiratória aguda motivou um estudo complementar com investigação de outras patologias, nomeadamente infecciosas e desmielinizantes, parecendo à data suficientemente justificado. Contudo, a manutenção da sintomatologia após a alta motivaram a pesquisa de outra causa. O diagnóstico, sugerido pela observação clínica cuidadosa, foi apoiado pela detecção de anticorpos anti-AchR e pelo estudo electrofisiológico com estimulação repetitiva, ambos testes sensíveis e específicos. A terapêutica inicial consistiu na associação de um inibidor das acetilcolinesterases e corticóide dada a gravidade da apresentação clínica. A realização de timectomia, não incluída no plano inicial, baseou-se no benefício demonstrado em adolescentes com miastenia generalizada.<sup>3</sup> Após um período inicial de ajuste do esquema terapêutico, a resposta foi favorável pelo que a doente se encontra, após 24 meses, sob terapêutica mínima, autónoma nas suas actividades e com manifesta melhoria da sua qualidade de vida.

A apresentação precoce, o sexo feminino e a realização de timectomia constituem factores de bom prognóstico nesta doente.<sup>8</sup> A associação com outras doenças auto-imunes, sobretudo tiroideias, é frequente, pelo que foram excluídas e mantêm-se sob vigilância.<sup>3,10,11</sup>

Com o relato deste caso, que constituiu um desafio pela sua gravidade e forma atípica de apresentação, pretende-se salien-

tar que, durante a adolescência, a apresentação inicial desta patologia pode simular manifestações comportamentais ou psiquiátricas, pelo que a necessidade de rever e reformular estes diagnósticos é fundamental.

### Referências

1. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000; 123: 665-76
2. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia Gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2843-54
3. Thanvi BR, Lo TCN. Update on Myasthenia Gravis. *Postgrad Med J*. 2004; 80: 690-700
4. Camacho-Salas A, Vernet A, Colomer-Oferil J, Pineda-Marfá M, Campistol J, Ribó JM et al. Timectomia en la miastenia grave juvenil. *Rev Neurol*. 2002; 35(2): 119-23
5. Garófalo-Gómez N, Sardiñas-Hernández N, Vargas-Díaz, Rojas-Massipe E, Novoa-López L. Miastenia grave en la infancia. Presentación de 12 casos. *Rev Neurol*. 2002; 34(10): 908-10
6. Osserman KE. Clinical Aspects. In Osserman KE, ed. *Myasthenia gravis*. NY: Grune & Stratton, 1958: 79-80
7. Vincent A, Bowen J, Newson-Davis J, McConville J. Seronegative generalised Myasthenia Gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurology*. 2003; 2: 99-106
8. Onodera H. The role of the thymus in the pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Tohoku J Exp Med*. 2005; 207: 87-98
9. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P et al. Myasthenia Gravis: epidemiological data and prognostic factors. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 998: 413-23
10. Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49: 629-35
11. Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol*. 2004; 24(1): 101-10