



## Miastenia Gravis

Cecília Martins<sup>1</sup>, Eduarda Marques<sup>1</sup>, Fátima Santos<sup>1</sup>, Roseli Gomes<sup>2</sup>, Susana A. Pereira<sup>1</sup>

1 - Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho EPE

2 - Unidade de Neuropediatria do Hospital de Pedro Hispano

### Resumo

**Introdução:** A miastenia gravis é uma doença neuro-muscular com três formas de apresentação: neonatal transitória, congénita ou juvenil. O diagnóstico é sugerido pela história, exame físico, teste anti-colinesterase, electromiografia e anticorpos específicos. A imagiologia torácica pode ser importante pela associação frequente desta patologia com anomalias tímicas. O tratamento deve ser individualizado.

**Caso clínico:** Apresenta-se o caso de uma criança do sexo masculino de sete anos de idade com fraqueza muscular generalizada agravando ao longo do dia. A electromiografia foi determinante para o diagnóstico. A pesquisa de anticorpos anti-receptores de acetilcolina foi negativa. A ressonância magnética nuclear revelou hiperplasia tímica. A criança foi tratada com piridostigmina durante dois anos.

**Conclusão:** Apesar de rara, deve suspeitar-se de miastenia gravis nas crianças com cansaço crónico.

**Palavras-chave:** Anti-corpos anti-receptores de acetilcolina; Cansaço; Electromiografia; Hiperplasia tímica; Miastenia; Piridostigmina.

*Acta Pediatr Port 2008;39(6):247-9*

## Myasthenia Gravis

### Abstract

**Introduction:** Myasthenia gravis is a neuromuscular disorder characterized by muscular weakness. There are three presentation forms: transient neonatal, congenital or juvenile. The diagnosis relies on symptoms, physical examination, anticholinesterase test, electromyography and antibody titers. Thoracic imagiology is important because of the common association of myasthenia gravis and thymic abnormalities. Treatment should be individualized.

**Case report:** A 7 year old boy presented with generalized muscular weakness, worsening through the day. The electromyography was indispensable for the diagnosis. The antibo-

dy anti-receptors of acetylcholine were negative. The magnetic resonance imaging showed thymic hyperplasia. He was treated with pyridostigmine for 2 years.

**Conclusions:** Despite being uncommon, one should suspect of myasthenia gravis in children who present chronic tiredness.

**Key words:** Acetylcholine antireceptors antibodies. Electromyography. Myasthenia. Pyridostigmine. Thymic hyperplasia. Weakness.

*Acta Pediatr Port 2008;39(6):247-9*

### Introdução

A miastenia gravis (MG) é uma doença neuromuscular caracterizada por défice motor e fadigabilidade da musculatura esquelética, de carácter flutuante, exacerbando-se com o calor, o exercício físico e as intercorrências infecciosas<sup>1,2</sup>. Apesar de rara, é a causa mais frequente de bloqueio neuromuscular na criança, ocorrendo em 10% dos casos na infância<sup>2</sup>. Há três formas de apresentação: neonatal transitória (passagem de anticorpos anti-receptores de acetilcolina -AARA- por via placentária para o recém-nascido, filho de mãe miasténica, e que desaparece em meses); congénita (grupo de doenças não relacionado com imunidade mas com défices da placa neuromuscular, pré-sinápticos, sinápticos ou pós-sinápticos, que podem ter diferentes tipos de hereditariedade e clínica variada); e juvenil (aparece após os 12 meses, tem origem auto-imune e apresentação clínica também variada)<sup>1,3</sup>.

Na MG auto-imune, o diagnóstico baseia-se na história, na exploração física, na prova farmacológica com anticolinesterásicos, na electromiografia (mais especificamente a de fibra única<sup>4</sup>) e no doseamento de anticorpos, nomeadamente: AARA, anticorpos anti-músculo estriado e anti-músculo liso<sup>1,3</sup>. A imagiologia torácica é importante porque permite despistar tumores tímicos, que ocorrem em cerca de 10% dos doentes<sup>5,6</sup>. Estes tumores são habitualmente benignos, podendo ser localmente invasivos.

**Recebido:** 21.10.2007

**Aceite:** 30.06.2008

### Correspondência:

Cecília de Sousa Pinto Martins  
Travessa da Rasa 161 Ap. 83  
4400 Vila Nova de Gaia  
Telm: 918532812  
ceciliamartins@net.sapo.pt

Na criança são comuns as dificuldades técnicas na realização da electromiografia<sup>2</sup> e o doseamento de AARA é negativo em 20-50% dos casos<sup>2,7</sup>.

O tratamento deve ser individualizado e assenta no recurso a fármacos anticolinesterásicos, imunossuppressores, plasmáfereze, imunoglobulinas ou mesmo timectomia.

O prognóstico é variável podendo evoluir para a cronicidade ou para a remissão espontânea (20-30%)<sup>2,8</sup>.

### Relato de caso

Criança de sexo masculino, sete anos de idade, orientada para a consulta externa de Pediatria por adinamia e dificuldades de aprendizagem.

Ausência de antecedentes patológicos de relevo até aos três anos, altura em que é orientado para consulta de imunoalergologia por crises asmáticas. O estudo imunológico, realizado aos três e cinco anos, foi normal, tendo iniciado terapêutica inalatória com broncodilatadores nas agudizações. Aos seis anos iniciou escolaridade obrigatória com necessidade de apoio do ensino especial, dado ter manifestado dificuldades de aprendizagem.

Desde os três anos de vida apresentava dificuldades na mastigação e na deglutição, bem como, disfonia, ptose palpebral bilateral discreta e “cansaço com o exercício”, com limitação da actividade diária (correr, subir escadas), de agravamento ao longo do dia e com o calor. Esta sintomatologia teve uma evolução insidiosa e era mais evidente durante intercorrências infecciosas. O estudo deste caso surgiu após um internamento por adinamia e prostração extrema, em contexto de síndrome viral.

A criança apresentava hábito asténico, *pectus excavatum*, fâcies inexpressivo com mímica facial pobre, voz arrastada e discurso pouco perceptível. As pupilas eram isocóricas e fotorreativas, os movimentos oculares eram normais, não apresentando oftalmoparésias ou nistagmo. Era evidente uma ligeira ptose palpebral bilateral; bem como, massas musculares hipotróficas e tónus diminuído. A força muscular estava conservada ao nível do tronco e membros, revelando fraqueza após movimentos de contracção rápida e repetitiva, sobretudo, nos grupos distais. Os reflexos osteo-articulares estavam presentes e eram simétricos. O restante exame neurológico era normal, não manifestando dismetria, ataxia ou alterações da sensibilidade. O sinal de Gowers era negativo.

A avaliação do desenvolvimento psicomotor, pelo teste de Ruth Griffiths, revelou um coeficiente global de desenvolvimento de 77, com envolvimento uniforme de todas as áreas, sugerindo um défice cognitivo ligeiro/limiar.

O estudo analítico (hemograma, função renal, função hepática, ionograma, estudo imunológico básico e função tireóidea) foi normal. O electrocardiograma e o ecocardiograma não apresentavam alterações. Foi colocada a hipótese de MG juvenil. A electromiografia por estimulação repetitiva revelou um decréscimo superior a 20% entre o primeiro e o quinto potenciais, parâmetro indispensável para o diagnóstico de MG. O doseamento de AARA e anticorpos anti-músculo

estriado e liso apresentaram títulos dentro de valores normais. Foi realizada ressonância magnética nuclear (RMN) torácica que demonstrou aumento moderado do volume do timo, que apresentava morfologia normal, sugerindo hiperplasia tímica e *pectus excavatum*, com índice de Heller de 3,8 (N <3,25). As provas funcionais respiratórias demonstraram um padrão misto moderado.

O diagnóstico de Miastenia Gravis Juvenil, II b, sistémica moderada, segundo Classificação de Osserman<sup>9</sup> (Quadro) foi confirmado.

Quadro - Classificação de Miastenia Gravis segundo Osserman

Grau	Atingimento
I	Facial, predominantemente ocular
II a	Sistémico ligeiro, predominantemente tronco e extremidades
II b	Sistémico moderado, essencialmente, facial e bulbar. Crises miasténicas frequentes
III	Sistémico, agudo, afectação bulbar e respiratória
IV	Sistémico, crónico

A criança iniciou terapêutica com piridostigmina, na dose de 5-7 mg/kg/dose, quatro tomas por dia, com boa resposta clínica.

O doseamento de AARA foi repetido aos sete e 18 meses após início de terapêutica, mantendo-se sempre dentro de valores normais. Para exclusão de algumas formas de MG congénita foi efectuado estudo dos genes RAPSN, N88K e CHAT, não tendo sido encontradas mutações.

Após 24 meses de tratamento com piridostigmina nas mesmas doses, observou-se uma melhoria súbita do estado geral e actividade, o que levantou a suspeita de remissão espontânea.

Nova RMN torácica foi realizada, tendo mostrado, apenas, ligeira proeminência do timo. O tratamento com o anti-colinesterásico foi suspenso e a electromiografia com estimulação repetitiva, realizada uma semana depois da suspensão do fármaco, foi normal.

### Discussão

Os autores decidiram apresentar este caso devido à raridade do diagnóstico na criança e à dificuldade na distinção entre miastenia juvenil e congénita.

Diagnosticar correctamente as várias formas desta patologia é fundamental porque, quer o curso clínico quer o tratamento são diferentes<sup>10</sup>.

No caso apresentado a sintomatologia iniciou-se pelos três anos de idade, não havia história de MG na família e houve uma melhoria clínica significativa após a introdução de piridostigmina. Para o diagnóstico de MG juvenil inclui-se também como critério, a positividade dos AARA ou dos anticorpos anti-músculo estriado<sup>1-3,5</sup>. Na criança o doseamento destes anticorpos é, em 20-50% dos casos, negativo<sup>2,3,7</sup>. Neste caso, o doseamento destes anticorpos nunca foi positivo, no entanto, constatou-se uma diminuição significativa do valor após meses do início da terapêutica.

Embora a hipótese de MG juvenil fosse a mais provável, como há algumas formas de MG congénita que se iniciam após os doze meses<sup>1-2,10</sup> e devido à negatividade dos anticorpos, houve necessidade de tentar excluir esta hipótese pela realização da pesquisa de mutações. Os genes estudados foram: RAPSN, N88K e CHAT, que não são os únicos genes envolvidos nos síndromes miasténicos congénitos. Aliás, em alguns destes defeitos não é possível ainda estudo mutacional.

Não foi possível efectuar o teste com neostigmina, importante para o diagnóstico<sup>3,5</sup>, dados os antecedentes de asma da criança. No entanto, a electromiografia, sendo de fácil acesso, permitiu confirmar MG. A imagiologia torácica evidenciou achados típicos de envolvimento tímico, a hiperplasia e permitiu quantificar o índice de Heller, essencial para a valorização do *pectus excavatum*.

Neste caso havia um atingimento sistémico moderado, pelo que preenchia critérios da classe IIB na classificação de Osserman. A terapêutica com piridostigmina foi sintomaticamente eficaz.

Apesar da timectomia poder estar indicada, tendo uma taxa de sucesso elevada<sup>4-5,8,11</sup>, neste caso, a atitude expectante foi baseada no estado geral do doente, no envolvimento tímico ser não invasivo, e principalmente, na resposta favorável à terapêutica. A atitude conservadora culminou na observação de uma remissão espontânea do quadro ao fim de dois anos.

### Conclusões

A MG por não ser frequente na idade pediátrica torna o seu diagnóstico difícil. Nas crianças que apresentam cansaço crónico, que aumenta com o exercício, o calor e as intercorrências patológicas é importante considerar esta hipótese. Neste caso, a electromiografia revelou-se indispensável para o diagnóstico e a atitude expectante permitiu evitar uma intervenção invasiva.

### Agradecimentos

Às Dras. Angela Abicht e Juliane Müller, do Molecular Myology Laboratory (Prof. Lochmüller) – Department of Neurology, Friedrich-Baur-Institute, Munique, Alemanha, pela realização do estudo genético para síndromes congénitos miasténicos com pesquisa das mutações RAPSN, N88K e CHAT.

### Referências

1. Sarnat HB, Menkes JH. Diseases of the Motor Unit. In: Lippincott Williams & Wilkins eds. *Child Neurology*. 7th ed. Philadelphia; 2006. 979-84.
2. Aicardi J. Myasthenia and Disorders of the neuromuscular junction. In: Davies PA ed. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. 2nd ed. London; 1998. 776-80.
3. Sarnat HB. Trastornos de la transmission neuromuscular y de las neuronas motoras. In: Diorki Servicios Integrales de Edición. *Nelson - Tratado de Pediatría*. 17ª ed. Madrid; 2004. 2072-76.
4. Gómez-Fernández L, Vega-Treto H, Lestay-Ofarill Z. Electromiografía de fibra única en el diagnóstico de la miastenia gravis. *Rev Neurol* 2000; 30: 609-13.
5. Suárez GA. Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 1999; 29: 162-5.
6. Ashraf VV, Taly AB, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. *Acta Neurol Scan* 2006; 114: 119-23.
7. Rodríguez M, Gómez MR, Howard FM, Taylor WF. Myasthenia Gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 1993; 13: 504-10.
8. Roach ES, Buono G, William T, McLean Jr, Weaver RG Jr. Early-onset myasthenia gravis. *J Pediatr* 1986; 108: 193-7.
9. Osserman KE. *Myasthenia Gravis*. New York, Grune and Stratton, 1958.
10. Anlar B, Ozdirim E, Renda Y, Yalaz K, Aysun S, Topçu M, et al. Myasthenia gravis in childhood. *Acta Paediatr* 1996; 85: 838-42.
11. Martí-Herrero M, Cabrera-López JC, Angulo-Moreno ME, Wiehoff-Neumann A, Bravo LT, Martínez-Toledano I. Miastenia y timoma en una niña de 7 años. *Rev Neurol* 2002; 34: 1132-4.