

PEDRO SEVERINO PACHECO

MIASTENIA GRAVE JUVENIL

E

SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS

Campinas

2000

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Área Neurologia do aluno **Pedro Severino Pacheco**.

Campinas, 31 de julho de 2000.

Profa. Dra. Anamarli Nucci
Orientadora



UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

PEDRO SEVERINO PACHECO

MIASTENIA GRAVE JUVENIL

E

SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em Ciências
Médicas - área de concentração em
Neurologia, da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do título de Mestre

Orientador: Profa. Dra. Anamarli Nucci

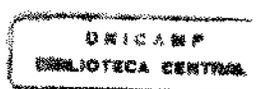
Campinas

2000

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL

SEÇÃO CIRCULANTE



2000.5.10.0000

UNIDADE	Be
N.º CHAMADA:	Tipicamp Unem
V.	Ex.
TOMBO BC/	42717
PROC.	16/278100
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREC.º	R\$11,00
DATA	17/10/00
N.º CPD	

CM-00149589-3

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA FACULDADE
DE CIÊNCIAS MÉDICAS UNICAMP**

P115m

Pacheco, Pedro Severino
Miastenia grave juvenil e síndromes miastênicas congênitas / Pedro
Severino Pacheco. Campinas, SP : [s.n.], 2000.

Orientador : Anamarli Nucci
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas.

I. *Doença neuromuscular. 2. *Junção neuromuscular. I. Anamarli
Nucci. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Anamarli Nucci

Membros:

1. Prof. Dr. Cecy Regina B. Oliveira - 

2. Profa. Dra. Maria Valéria L. M. Ribeiro de Albuquerque - 

3. Profa. Dra. Anamarli Nucci - 

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 31/07/00

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Dedico esta tese a minha esposa e meus filhos pela paciência e apoio durante esta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes, colegas de trabalho e professores que contribuíram para a realização deste trabalho.

Em especial, agradeço a Dra. Anamarli Nucci, minha orientadora, que muito me incentivou nos momentos de indecisão.

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	001
1.1. MIASTENIA GRAVE: BREVE HISTÓRICO DO CONHECIMENTO CLÍNICO, FISIOPATOLÓGICO, LABORATORIAL E TERAPÊUTICO.....	002
1.2. MIASTENIA GRAVE NEONATAL.....	006
1.2.1. Conceito.....	006
1.2.2. Epidemiologia.....	006
1.2.3. Clínica.....	006
1.2.4. Fisiopatogenia.....	008
1.2.5. Tratamento.....	010
1.2.6. Prognóstico.....	011
1.3. SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS.....	011
1.3.1. Conceito.....	011
1.3.2. Classificação.....	011
1.3.3. Critérios gerais de diagnóstico.....	013
1.3.3.1. Eletrofisiológicos.....	013
1.3.3.2. Genéticos.....	013
1.3.3.3. Laboratorial.....	014
1.3.4. Tratamento.....	014
1.4. MIASTENIA GRAVE JUVENIL.....	015
1.4.1. Conceito.....	015
1.4.2. Epidemiologia.....	015
1.4.3. Classificação.....	016

1.4.4. Critérios de diagnóstico.....	016
1.4.5. Tratamentos.....	018
1.4.6. Evolução.....	021
2. OBJETIVOS.....	022
3. CASUÍSTICA.....	024
4. METODOLOGIA.....	026
5. RESULTADOS.....	030
6. DISCUSSÃO.....	045
7. CONCLUSÕES.....	058
SUMMARY.....	060
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	063
ANEXO.....	073

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	acetilcolinesterase
ACo	acetilcolina
AcRACo	anticorpo anti receptor de acetilcolina
AZA	azatioprina
BP	brometo de piridostigmina
EEG	eletroencefalografia
F	feminino
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital de Clínicas
JNM	junção neuromuscular
M	masculino
MC	síndromes miastênicas congênitas
MG	miastenia grave
MGA	miastenia grave antenatal
MGF	miastenia grave familiar
MGG	miastenia forma generalizada
MGJ	miastenia grave juvenil
MGN	miastenia grave neonatal
MGO	miastenia forma ocular
O & G	Osserman & Genkins
RACo	receptor de acetilcolina
Rx	radiografia
TC	tomografia computadorizada
TER	teste de estimulação repetitiva
TP	teste de prostigmina
TSH-us	hormônio estimulador da tireóide-ultrasensível
T3	triiodotironina
T4	tiroxina
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

Tabela 1: Casuística em relação ao tipo de miastenia e sexo.....	031
Tabela 2: Freqüência relativa dos dados clínicos quanto ao tipo de miastenia e formas clínicas da MGJ.....	034
Tabela 3: Resultados de exames laboratoriais em relação ao tipo de miastenia e formas clínicas da MGJ.....	036
Tabela 4: Dosagem de AcRACo (nmol/L) em relação à classificação de Osserman & Genkins e a evolução.....	037
Tabela 5: Tratamentos e resultados na forma generalizada da MGJ.....	039
Tabela 6: Tratamentos e resultados na forma ocular da MGJ.....	039
Tabela 7: Casuística quanto ao uso de prednisona, duração e efeitos colaterais.....	040
Tabela 8: Resultados histopatológicos do timo.....	041
Tabela 9: Doenças associadas e antecedentes na MGJ e MC.....	043
Gráfico 1: Distribuição da casuística de MC e MGJ, formas clínicas da MGJ (MGO e MGG) e idade de início da doença.....	032
Gráfico 2: Casuística de MGJ em relação a sexo e idade.....	033
Gráfico 3: Distribuição dos resultados de evolução na MGJ.....	042
Anexo 1: Identificação da casuística em relação a diagnóstico, sexo, idade de início dos sintomas, idade na primeira consulta, tempo de seguimento.....	074

LISTA DE NOTAÇÕES

dB	decibéis
Hz	Hertz
kg	quilograma
l	litro
mg	miligrama
ml	mililitro
ng	nanograma
nmol	nano mol
ug	micrograma
UI	unidade internacional

A Miastenia Grave Juvenil (MGJ), de fisiopatogenia autoimune, e as Síndromes Miastênicas Congênitas (MC), de características congênito-hereditárias, são doenças relativamente raras e potencialmente fatais. Conhecer as distinções entre elas influencia a prática clínica, pelas diferentes possibilidades de manuseio e de tratamentos.

Analisou-se retrospectivamente os prontuários do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, com diagnóstico de miastenia e idade de início da doença abaixo de 18 anos, no período 1986-1998.

O diagnóstico de MGJ baseou-se no quadro clínico de fraqueza flutuante, associada a pelo menos uma das seguintes condições: positividade ao teste de prostigmina (TP), decremento (acima de 10%) ao teste de estimulação nervosa repetitiva (TER), presença de anticorpos anti-receptores de acetilcolina (AcRACo), resposta clínica ao tratamento com imunossuppressores ou plasmaferese. Critérios para MC: miastenia nos dois primeiros anos de vida, em filho de mãe não miastênica, associada a atraso motor, casos similares na família, consangüinidade dos pais, soronegatividade para AcRACo, TER com decremento ou atípico e nenhuma resposta a imunossuppressores.

A série consta de 32 casos de miastenia, sendo 17 de MGJ, 12 de MC, dois de MGJ "provável" e um de MC "possível". Não houve diferenças quanto ao sexo. Enquanto a idade de início clínico, na MC, foi 75% conatal ou até dois anos de vida, na MGJ a forma ocular (MGO) predominou dos quatro aos sete anos e a generalizada (MGG), após os 10 anos. Na MGJ, a clínica inicial foi manifestação ocular (53%), bulbar (29,4%) e generalizada (17,6%). Dois de nove casos oculares e os cinco bulbares tornaram-se generalizados. Na MC, ptose palpebral e oftalmoparesia foram os sinais mais freqüentes, em contextos clínicos diversos.

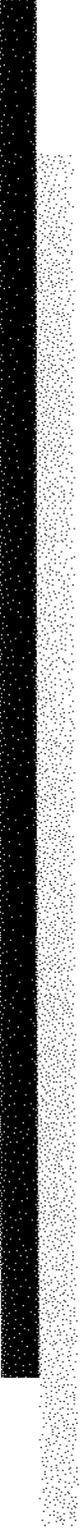
O TP foi positivo em 100% dos casos de MGJ e em 81,2% na MC. O TER mostrou decremento em 41,6% (5/12) na MGJ e em 20% (1/5) na MC. A dosagem de AcRACo foi realizada em oito pacientes de MGJ, com 62,5% soropositivos (4/5 com MGG e 1/3 com MGO). A TC de tórax foi realizada em 23

pacientes; 16/17 com MGJ, dos quais, cinco com aumento de volume tímico. Houve sete TC normais na MC.

No tratamento da MGJ, usou-se sistematicamente a BP como sintomático; em dois casos (MGG e MGO) com remissão e um (MGO) com melhora leve, foi única droga. Em sete casos associou-se prednisona, em cinco, prednisona e timectomia, em um prednisona e plasmaferese, e em um prednisona, azatioprina, plasmaferese e timectomia. Dos seis pacientes que se submeteram a timectomia (cinco MGG, um MGO), três tiveram histopatologia de timo hiperplásico, dois normais e um timoma.

A evolução clínica na MGJ, de remissão, remissão farmacológica, ou melhora importante foi de 64,7%. Melhora leve ocorreu em 23,5% e quadro clínico inalterado em um caso. Ocorreram dois óbitos.

Na MC, o BP modificou o quadro clínico com melhora importante em dois casos. Nos demais, associou-se a melhora leve ou nenhuma resposta. Durante o seguimento, dois pacientes apresentaram melhora relativa após suspensão do tratamento. A caracterização de cada uma das MC depende de exames laboratoriais de difícil realização e inacessível em nosso meio, portanto, o diagnóstico manteve-se em nível sindrômico.



1. INTRODUÇÃO

1.1. MIASTENIA GRAVE: BREVE HISTÓRICO DO CONHECIMENTO CLÍNICO, FISIOPATOLÓGICO, LABORATORIAL E TERAPÊUTICO

A história da miastenia tem sido relatada em várias publicações [ASSIS, 1990; KEESEY, 1995; YOUNGER, WORRALL, PENN, 1997], das quais, como fontes bibliográficas, destacamos os fatos e marcos do texto.

Thomas Willis, em 1672, fez o primeiro relato clínico da doença, em uma paciente adulta, que se apresentava com fadiga generalizada e fraqueza da língua. Havia piora após o ato de falar, em especial, se longo tempo, a ponto da paciente emudecer, mas que melhorava uma ou duas horas após.

Erb, em 1879, descreveu três pacientes com ptose, fraqueza da musculatura mastigatória e cervical, sem atrofia muscular; dois recuperaram-se espontaneamente e um morreu. Goldflam, em 1893, estudou minuciosamente três casos da doença sob o ponto de vista anátomo-clínico. Observou a piora vespertina, a flutuação diuturna dos sintomas, as eventuais exacerbações e a remissão espontânea. Descreveu a fraqueza bulbar precoce, ptose e a preservação dos reflexos miotáticos fásicos; a possibilidade de dispnéia e até de falência respiratória. Esse quadro sintomático tornou-se conhecido como “doença de Erb-Goldflam”.

Jolly, em 1895, sugeriu à mesma o nome de “*miastenia gravis* pseudo-paralítica”, sendo divulgada como *miastenia gravis*. Em português, miastenia grave (MG), como será referida a partir daqui.

Laquer, em 1901, e Weigert, em 1902, levantaram a hipótese de associação entre MG e tumor tímico, com base em dados de necropsia. Esta foi reveladora de timoma em paciente que chegara a expressar paralisia respiratória. Bell, em 1917, reconheceu a associação de MG e hiperplasia tímica.

A primeira timectomia foi realizada por Sauerbruch, em 1911, em uma paciente com hipotireoidismo e MG, mas a melhora clínica foi temporária. Blalock, na década de quarenta, reintroduz a timectomia como forma de tratamento.

Mary Walker, em 1934, demonstrou a eficácia da fisostigmina, substância de conhecida ação antagonista ao curare, na MG. Proporcionou, assim, a evidência de disfunção da junção neuromuscular (JNM) na doença. Um ano mais tarde, Dale et al. demonstraram ser a acetilcolina (ACh) o mediador químico da transmissão neuromuscular. A neostigmina sintética passa a ser usada como teste diagnóstico ou como terapêutica, por indicação de Viets & Schwab, na mesma época.

Os estudos eletromiográficos na doença foram iniciados em 1935, com Lindsley, e em 1944, com Brasier, embora Jolly houvesse demonstrado, ainda no século XIX, a fadigabilidade muscular após estimulação farádica repetitiva em indivíduos miastênicos. Harvey & Masland, em 1941, resumiram os dados eletrofisiológicos conhecidos.

STRICKROOT, SCHAEFFER, BERGO [1942] descreveram caso de MG em recém-nascido filho de mãe miastênica, com evolução fatal, apesar do uso de anticolinesterásico. Foi o primeiro registro de MG neonatal (MGN) da literatura.

Em 1951, Torda & Wolff documentaram a remissão parcial de sintomas miastênicos em pacientes tratados com hormônio adrenocorticotrófico. Entretanto, a evolução posterior, com piora clínica, não incentivou o uso da medicação, na época.

Em 1960, Simpson et al. postularam uma base autoimune para a MG, devido à sua ocasional associação com outras desordens autoimunes, tais como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico. Os autores propuseram, também, que o timo estava envolvido na patogênese imunológica. Van de Velde & Friedman e Van der Geld & Strauss observaram reatividade cruzada do soro de miastênicos, com determinantes mióides tímicos, reforçando a idéia da participação do timo na patogênese autoimune.

Em 1967, Katz & Miledi explicaram o mecanismo de liberação da ACo na JNM, através de estimulação elétrica.

Em 1969, Mertens et al. registraram, em primeiro, o uso da azatioprina (AZA) na doença.

No início dos anos 70, Jenkins, Cape & Utterback e Warmolts & Engel demonstraram a eficácia do uso crônico do hormônio adrenocorticotrófico ou da prednisona oral, na remissão dos sintomas miastênicos.

Em 1973, Patrick & Lindstrom demonstraram o desenvolvimento de fraqueza em coelhos que haviam sido imunizados com receptores de ACo (RACo), purificados de órgãos elétricos da enguia. Fambrough et al. comprovaram a deficiência de RACo na MG, através do uso de alfa-bungarotoxina.

Entre 1977 e 1980, a natureza autoimune da MG e o papel patogênico dos anticorpos contra os receptores de acetilcolina (AcRACo) foram firmemente estabelecidos na literatura, devido a: demonstração de anticorpos circulantes em aproximadamente 90% dos pacientes com MG; localização de imunocomplexos na membrana pós-sináptica e pelo efeito benéfico da plasmaferese. Lindstrom, Toyka, Lennon e Engel reproduziram experimentalmente o quadro clínico e as alterações morfológicas da MG humana, transferindo passivamente o soro de miastênicos para animais.

O primeiro relato de caso de miastenia afetando mais de um familiar foi feito por Oppenheim em 1898. Levin, em 1949, usou o termo MG congênita para diferenciar da forma neonatal em filhos de mães miastênicas.

NAMBA et al. [1971] fizeram ampla revisão da literatura sobre o tema e relataram 27 pacientes, em 12 famílias, de casuística própria. Adotaram o termo "miastenia grave familiar" (MGF) para a doença que acometia irmãos no período neonatal ou no primeiro ano de vida. Havia comprometimento da movimentação ocular e ptose, curso clínico mais estável e benigno, sendo então, de baixa mortalidade e menor necessidade de medicamentos. Os autores levantaram a possibilidade de um fator genético como etiologia.

No final da década de 70 e no início dos anos 80, o desenvolvimento de técnicas de análise da transmissão neuromuscular por microeletrodos, estudos citoquímicos e ultraestruturais da JNM, e estudos bioquímicos das fibras musculares permitiram classificar e definir três diferentes síndromes miastênicas congênitas (MC): deficiência de acetilcolinesterase (ACE) na placa motora, síndrome dos canais lentos e distúrbio na ressíntese ou empacotamento da ACo. Esta última relacionada aos relatos de MGF [ENGEL et al., 1997].

No final de década de 80, através da análise das propriedades cinéticas dos canais do RACo foram definidas duas novas síndromes, a do canal rápido com alta condutância e as desordens com interação anormal entre a ACo e o RACo [ENGEL et al., 1997].

Nos anos 90 a 95, Engel e colaboradores aprofundaram conhecimentos das síndromes já descritas e relataram várias outras MC: deficiência de RACo com abertura curta do canal iônico; interação anormal da ACo com o seu receptor por mutação da subunidade épsilon; síndrome de escassez de vesículas sinápticas e redução da liberação quantal de ACo [ENGEL et al., 1997].

Algumas síndromes congênitas permanecem caracterizadas apenas parcialmente: MC lembrando Eaton-Lambert; deficiência de RACo com escassez de fendas sinápticas secundárias; miastenia familiar tipo cinturas; MC benigna com malformações faciais, entre outras [ENGEL et al., 1997].

ENGEL et al. [1998] informam que desde 1994 foram identificadas quarenta mutações em genes codificadores das várias subunidades do RACo, 29 relacionadas à subunidade épsilon, 8 à alfa, dois à beta e um à teta. Esse painel vem confirmar que parte das MC são de etiopatogenia heterogênea, hereditárias e disfuncionais a nível do RACo, porém permanecem desconhecidos defeitos genéticos com repercussões em moléculas que regulam a síntese e a agregação do RACo e sua ancoragem na membrana pós-sináptica. ENGEL, OHNO, SINE [1999] relataram mais 16 mutações nas várias subunidades do RACo, mostrando a rápida velocidade de incorporação de novos conhecimentos sobre o tema MC.

1.2. MIASTENIA GRAVE NEONATAL

1.2.1. CONCEITO

A MGN é o tipo de MG autoimune e, em geral transitória, que ocorre no período neonatal, em filhos de mães miastênicas.

1.2.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência é estimada em 12% [NAMBA, BROWN, GROB, 1970], 48% [MOREL et al., 1988] e 54% [GARABEDIAN et al., 1989] dos filhos de miastênicas. Os trabalhos mais recentes, com percentagens maiores de recém-nascidos afetados, refletem a melhora no reconhecimento e na investigação laboratorial da doença, e possível *bias* das pesquisas, devido à inclusão referencial.

Ambos os sexos são afetados, sem predominância estatística significativa de um deles [NAMBA et al., 1970]. A doença aparece no primeiro dia de vida em 80% dos casos [GREER & SCHOTLAND, 1960; DONALDSON et al., 1981], mas, em alguns, inicia-se até o terceiro ou quarto dia [NAMBA et al., 1970]. A duração média é de duas a três semanas, podendo persistir até sete semanas [NAMBA et al., 1970]. Há, porém, relatos de MGN com duração de quatro meses [MOREL et al., 1988].

1.2.3. CLÍNICA

O espectro clínico da MGN é amplo, encontrando-se as formas: benigna, severa; atípica; com ou sem recorrência em recém-nascidos da mesma mãe miastênica. A forma atípica o é pelo possível início da doença no período fetal, levando a artrogripose, ou devido à longa duração dos sintomas [MOREL et al., 1988].

A MG associada a artrogripose, denominada de MG do tipo antenatal (MGA) [CARR et al., 1991], tem sido classificada entre a MGN ou entre as MC [CARR et al., 1991; VIAL et al., 1991].

Dificuldades para alimentar-se (87%), seja por fraqueza na sucção ou na deglutição, fraqueza muscular generalizada (69%) e dificuldades respiratórias (65%) são as manifestações clínicas mais freqüentes da MGN [NAMBA et al., 1970]. Choro fraco (60%), paresia facial (54%) e ptose palpebral (15%) são também referidos [NAMBA et al., 1970]. Hipotonia, diminuição dos movimentos espontâneos ou dos reflexos arcáicos foram observadas [GREER & SCHOTLAND, 1960].

Quadro clínico mais restrito, expresso por fraqueza predominante do diafragma e insuficiência ventilatória, tanto no recém-nascido quanto em sua mãe, ambos soronegativos, foi relato excepcional [MIER & HAVARD, 1985].

Contraturas em flexão ou artrogripose múltipla tem sido descritas como complicação não transitória da MGN e resultantes da diminuição precoce dos movimentos fetais intraútero [HOLMES, DRISCOLL, BRADLEY, 1980; MOREL et al., 1988; CARR et al., 1991; TRANCHANT et al., 1991]. Outro aspecto importante na MGA refere-se ao prognóstico da irmandade. Uma paciente miastênica que já teve criança com artrogripose tem risco de recorrência de 100% em relação à MGN [TRANCHANT et al., 1991].

O diagnóstico clínico da MGN é fácil uma vez considerada a presença de fraqueza em um recém-nascido, filho de mãe miastênica. Entretanto, a dificuldade aparece quando a MG materna não é reconhecida, ou quando a mãe, em remissão clínica, não a refere.

A confirmação do diagnóstico pode ser feita através da dosagem de AcRACo e/ou de decremento ao TER, seja na mãe ou no recém-nascido.

Avaliação neurofisiológica através do TER, em recém-nascidos, tem sido descrita como factível (desde que o equipamento e os métodos sejam apropriados), resultando em 75% de exames positivos, com decrementos de 16 a 52% [VIAL et al., 1991].

A remissão espontânea de fraqueza em um recém-nascido, sugere o diagnóstico de MGN. Também a melhora ou a resolução clínica, devidas ao uso de anticolinesterásicos [STRICKROOT, SCHAEFFER, BERGO, 1942; DONALDSON et al., 1981] ou à exsangüineotransfusão [DONAT, DONAT, LENNON, 1981; PASTERNAK et al., 1981] são fatos clínicos igualmente sugestivos, indicando a confirmação através de exames complementares.

1.2.4. FISIOPATOGENIA

A MGN decorre da passagem de AcRACo materno para o feto, através da placenta [KEESEY et al., 1977; BARTOCCIONI et al., 1986; HARPER, 1999], que levaria ao bloqueio funcional da JNM e fraqueza [DRACHMAN, 1978] no recém-nascido.

A produção de AcRACo pelo próprio feto foi sugerida por LEFVERT & OSTERMAN [1983], mas BARTOCCIONE et al. [1986] não conseguiram associar a atividade de AcRACo ligada a IgM, e sim a IgG, em recém-nascidos com MGN. Esse fato reforça a importância da transferência passiva de anticorpos da mãe para o feto, na fisiopatogenia da MGN.

Os AcRACo são tidos como condição necessária na MGN [OHTA et al., 1981], porém vários aspectos da fisiopatogenia da doença permanecem obscuros, como sugeriram MOREL et al. [1988]. Como explicar a ausência de clínica nos recém-nascidos soropositivos? E se a transmissão de anticorpos maternos para o feto ocorre desde o início da segunda metade da gestação, por que a maioria apresenta sintomas horas após o nascimento ou, por vezes, até o quarto dia de vida? Teria a miastenia associada a artrogripose uma fisiopatogenia diferente da transitória? Respostas genéricas foram presumidas: a) fatores adicionais estão interferindo na doença, além da transferência passiva de anticorpos da mãe para o feto. b) diferenças antigênicas entre a mãe e o feto. c) discretas lesões dos RACo no feto desencadeando ocasional síntese de anticorpos [LEFVERT et al., 1978; GUTMANN & SEYBOLD, 1980; BARTOCCIONI et al., 1986].

A análise das principais séries de casos, revistas por NAMBA et al. [1970], permitiu concluir que não houve nítida correlação entre a gravidade clínica da MG materna e a severidade da MG do recém-nascido. Pelo menos no recém-nascido, uma correlação qualitativa entre a queda de AcRACo e a melhora da fraqueza foi documentada, inicialmente no caso de KEESEY et al. [1977], e confirmada em outro [NAKAO et al., 1977]. A diminuição desse fator circulante justificaria a transitoriedade da MGN. Recém-nascidos de mães miastênicas apresentaram-se normais à clínica, porém eram soropositivos para AcRACo. Também neles houve diminuição gradativa e desaparecimento dos AcRACo, que ocorreu no primeiro mês de vida [LEFVERT et al., 1978]. ou em poucos meses [GUTMANN & SEYBOLD, 1980].

DONALDSON et al., [1981] estudaram os AcRACo em quatro mães com MG e cinco de seus filhos, sendo três com MGN e dois assintomáticos, concluindo: mães com os mais altos títulos de AcRACo tiveram filhos com MGN; naquelas com os mais baixos níveis de AcRACo, os filhos foram assintomáticos. Nos neonatos, parece haver correlação entre concentração de AcRACo, presença e severidade da MGN.

Uma das suposições para explicar a baixa incidência da MGN e também para os recém nascidos assintomáticos mas soropositivos, seria a presença de fatores protetores no líquido amniótico, principalmente a α -fetoproteína. ABRAMSKY et al. [1979] demonstraram que o líquido amniótico inibe a reação *in vitro* entre AcRACo e o RACo de pacientes com MG. A atividade inibitória crescente e máxima ocorreu entre a 16^a e a 24^a semanas de gestação. Considerando que o feto produz α -fetoproteína, e que a produção hepática diminui em níveis significativos após o nascimento, a supressão da inibição da reação antígeno-anticorpo poderia ocorrer horas ou dias depois do parto, daí o aparecimento relativamente tardio da MGN [ABRAMSKY et al., 1979; DONALDSON et al., 1981].

LEFVERT & OSTERMAN [1983], em estudo de 15 gestantes com MG, não encontraram qualquer padrão consistente de exacerbação ou remissão da

doença materna, em paralelo com os níveis de α -fetoproteína gestacionais. Dentre 15 gestantes e 17 recém-nascidos, ocorreram 2 casos de MGN. Havia 14 neonatos normais que eram soropositivos e nos quais a vida média dos AcRACo foi mais curta que nos dois afetados de MGN.

Altos títulos de AcRACo na gestante mostrou-se fator preditivo para MGN, porém em valores relativos [DONALDSON et al., 1981; MOREL et al., 1988] e as crianças afetadas também tinham maiores títulos [DONALDSON et al., 1981; MOREL et al., 1988].

Nos trabalhos de VERNET-DER GARABEDIAN et al. [1994] e GARDNEROVA et al. [1997], além da diferença quantitativa de AcRACo, havia diferença qualitativa. Houve maior preponderância de AcRACo do tipo fetal em relação aos do tipo adulto nas mães que tiveram recém-nascidos com MGN. A relação entre AcRACo fetal e adulto se mantém relativamente estável antes, durante e após a gravidez, servindo como um parâmetro preditivo de MGN na primeira gestação. Nas demais gestações necessita estudo confirmatório [GARDNEROVA et al., 1997]. Estes dois trabalhos levantaram a hipótese que a MGN seja decorrente da presença de anticorpos dirigidos contra a subunidade γ ou à junção α - γ mas que têm sempre reatividade cruzada com uma parte do RACo adulto, provavelmente a subunidade α .

A artrogripose múltipla, no contexto da MGN, pode ser interpretada como evidência da transmissão antenatal dos AcRACo, no primeiro e segundo trimestres da gravidez [HOLMES, DRISCOLL, BRADLEY, 1980; VINCENT et al., 1995; RIEMERSMA et al., 1996].

1.2.5. TRATAMENTO

O tratamento do recém-nascido começa pelo reconhecimento da gravidez de risco. O trabalho de parto deve ser realizado em hospital terciário com presença de neonatologista. Observação clínica-neurológica sistemática e regular, várias vezes ao dia, nos primeiros dias de vida, objetivando detectar sinais e

sintomas de miastenia é mandatória. Nos casos sintomáticos, pode ser útil a alimentação por gavagem para diminuir esforço físico [NAMBA et al., 1970]. O uso da neostigmina intramuscular, subcutânea ou oral, em doses suficientes para a resolução da fraqueza e até que a criança esteja assintomática, tem sido prescrição de consenso. Casos mais graves necessitam de suporte ventilatório e/ou exsangüineotransfusão. [PASTERNAK et al., 1981; DONAT et al., 1981]. Resolução da fraqueza, sem a utilização de medicamentos, ou seja, remissão espontânea, foi relatada na literatura [NAMBA et al., 1970].

1.2.6. PROGNÓSTICO

O prognóstico, na maioria dos casos, é excelente, com resolução completa, mas outros 11% foram formas fatais [NAMBA et al., 1970]. Entre as raras exceções quanto a benignidade da MGN, estão casos de MGA, nos quais há seqüelas posturais e limitação funcional [HOLMES et al., 1980]; e caso de recorrência dos sintomas miastênicos, poucos anos após a remissão da fase neonatal [NAMBA et al., 1970].

1.3. SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS

1.3.1. CONCEITO

Doenças geneticamente determinadas, nas quais a margem de segurança da transmissão neuromuscular é afetada, por um ou mais mecanismos patológicos [ENGEL, 1993; 1994a].

1.3.2. CLASSIFICAÇÃO

A classificação dos diferentes tipos de MC é baseada no sítio do defeito primário e correlacionada ao tipo de herança mais freqüente [ENGEL et al., 1997]:

Defeitos pré-sinápticos:

- ⇒ Defeito na ressíntese ou empacotamento da acetilcolina (Miastenia Infantil Familiar - MIF)* Herança autossômica recessiva
- ⇒ Escassez de vesículas sinápticas e liberação quantal reduzida. Herança autossômica recessiva suspeitada

Defeitos sinápticos:

- ⇒ Deficiência de acetilcolinesterase na placa motora. Herança autossômica recessiva

Defeitos pós-sinápticos:

- ⇒ Anormalidade cinética primária do RACo com deficiência secundária de RACo
Síndrome dos canais lentos. Herança autossômica dominante
Devido ao fechamento tardio do canal
Devido a reabertura repetida do canal
Deficiência de RACo e canal iônico com tempo de abertura curta.
Herança autossômica recessiva [ENGEL et al., 1993a]
- ⇒ Anormalidade cinética primária do RACo sem deficiência de RACo
Síndrome do canal rápido com baixa afinidade. Herança autossômica recessiva ou dominante
Síndrome do canal rápido com alta condutância [ENGEL et al., 1993b]
- ⇒ Deficiência severa de RACo, sem anormalidade cinética primária do RACo.
Herança autossômica recessiva e Mutação identificada em subunidade do RACo

Síndromes parcialmente caracterizadas:

- ⇒ Miastenia congênita lembrando a síndrome de Eaton- Lambert. Herança autossômica recessiva suspeitada
- ⇒ *Deficiência de RACo e escassez de fendas sinápticas secundárias. Herança autossômica recessiva*
- ⇒ Outras deficiências de RACo. Herança autossômica recessiva suspeitada
- ⇒ Miastenia de cinturas, familiar. Herança autossômica recessiva

-
- ⇒ Miastenia congênita benigna com malformações faciais Herança autossômica recessiva

1.3.3. CRITÉRIOS GERAIS DE DIAGNÓSTICO

1.3.3.1. Clínicos

- ⇒ Paresias oculares, bulbares ou fadigabilidade muscular anormal, flutuantes e que pioram com a atividade ou estresse infeccioso;
- ⇒ Início geralmente dentro do primeiro ano de vida (exceção na síndrome dos canais lentos e miastenia familiar de cinturas);
- ⇒ Filhos de mãe não miastênica;
- ⇒ Desenvolvimento motor normal ou atrasado;
- ⇒ História familiar positiva;
- ⇒ Consangüinidade dos pais;
- ⇒ Resposta geralmente negativa ao teste de prostigmina, podendo haver positividade em algumas síndromes congênitas (MIF durante as crises e, inconsistentemente, na síndrome dos canais lentos e na síndrome dos canais rápidos com alta condutância) [ENGEL, 1993].

1.3.3.2. Eletrofisiológicos

Presença de decremento ao TER, com estimulação repetitiva em baixa frequência; "jitter" anormal e bloqueio à eletromiografia de fibra única dos músculos afetados. O decremento pode estar ausente na MIF entre os ataques [ENGEL, 1994b]

1.3.3.3 Genéticos

A história positiva, de familiares afetados ou consangüinidade, é dado clínico importante no diagnóstico de MC e muitas já têm seu modo de herança definido [ENGEL, 1993]:

- ⇒ Herança autossômica recessiva definida: MIF, déficit de acetilcolinesterase, síndrome dos canais rápidos com alta condutância, deficiência de RACo com escassez secundária de fendas sinápticas e miastenia familiar de cinturas.
- ⇒ Herança autossômica recessiva suspeitada: escassez de vesículas sinápticas e reduzida liberação quantal, mutação da subunidade ϵ com deficiência de RACo, tempo de abertura prolongado e baixa condutância, deficiência de RACo com tempo de abertura curto do canal, e interação anormal RACo-ACo.
- ⇒ Herança autossômica dominante: síndrome dos canais lentos.

1.3.3.4. Laboratoriais

- ⇒ Ausência de AcRACo.
- ⇒ Estudo histoquímico de músculos sem anormalidades ou com atrofia de fibras do tipo 2. Mais frequentemente é encontrado predomínio de fibras do tipo 1. Na síndrome dos canais lentos pode haver pequenos grupos de fibras atroficas com alterações miopáticas [ENGEL, 1994b].

1.3.4. Tratamento

As diversas formas de MC apresentam resposta variável ao tratamento com anticolinesterásicos. As formas com resposta positiva incluem MIF, deficiência de RACo com tempo curto de abertura do canal e miastenia familiar de cinturas. Casos que responderam ao teste de prostigmina podem não apresentar resposta clínica ao uso diário [TRIGGS et al., 1992]. Nas demais, a resposta é mínima e pode ocorrer piora na deficiência de acetilcolinesterase. Outro

medicamento em teste e que demonstrou algum sucesso é a 3,4-diaminopiridina [PALACE, WILES, NEWSON-DAVIS, 1991].

1.4. MIASTENIA GRAVE JUVENIL

1.4.1. Conceito

A miastenia grave juvenil (MGJ) é uma doença autoimune adquirida, esporádica, na qual anticorpos circulantes contra o RACo, com o consumo de complemento, reduzem o número de RACo funcionantes na placa motora, interferindo com a transmissão neuromuscular [ENGEL, 1984; MASELLI, RICHMAN, WOLLMANN, 1991]. A MGJ designa casos de MG iniciados antes dos 18 anos de idade [SNEAD et al., 1980; LINDNER, SCHALKE, TOYKA, 1997] ou dos 20 anos [ANDREWS et al., 1993] e, geralmente, depois do primeiro ano de vida [FENICHEL, 1978; SNEAD et al., 1980; ANDREWS et al., 1993].

1.4.2. Epidemiologia

A incidência anual de MG é de 4.4 por milhão de habitantes na Dinamarca [OOSTERHUIS & KUKS, 1992] e de 9.1 por milhão da população total de Virgínia [PHILLIPS II et al., 1992]. Incidência de 4 por milhão de habitantes, no período de 1951 a 1981, foi estimada para a Noruega [STORM-MATHIESEN, 1984].

BUNDEY [1972] apresentou uma distribuição de MG (sem timoma), segundo a idade de início da doença, representada por 2,7 a 7,8% dos pacientes antes dos 10 anos de vida e 13,6 a 26,7%, na faixa etária de 11 a 20 anos. No Japão, os casos iniciados antes dos 15 anos chegam a 29,2% [FUKUYAMA, SUZUKI, SEGAWA, 1970].

A distribuição da MGJ segundo os sexos tem sido relatada como proporcional em pacientes brancos pré-púberes mas, durante e após a puberdade,

a doença predomina no sexo feminino (F:M = 4,5:1). Em pacientes negros, a proporção de afetados se manteve constante em todas as faixas etárias (F:M ~ 2:1) [ANDREWS et al., 1994].

1.4.3. Classificação

As classificações da MG, para fins operacionais, baseiam-se em dois critérios: a) presença ou ausência de neoplasia tímica (MG timomatososa e MG não timomatososa); b) topografia e severidade da fraqueza [ASSIS, 1990 b]. Porém os timomas são raros em crianças [MEZA et al., 1993].

Existem várias classificações quanto ao local e severidade da MG, todas com limitações decorrentes da flutuação que lhe é característica [ASSIS, 1990 b]. Utilizaremos a classificação de OSSERMAN & GENKINS [1971], adotada pela maioria dos pesquisadores em MG:

Grupo I: doença ocular, predominante.

Grupo IIa: fraqueza generalizada leve, sem envolvimento respiratório e com boa resposta a anticolinesterásicos;

Grupo IIb: fraqueza generalizada moderada, sem envolvimento respiratório e com resposta limitada às drogas;

Grupo III: início agudo e fulminante, com envolvimento respiratório e completa progressão dentro de 6 meses;

Grupo IV: miastenia severa tardia, desenvolvida em pelo menos 2 anos, após o início nos grupo I ou II.

1.4.4. Critérios de diagnóstico

1. Clínico

- a) Fraqueza e fadigabilidade flutuantes de músculos esqueléticos que aumentam com a atividade e melhoram com o repouso. Inclui-se também entre os fatores de agravo, estresse físico ou psíquico, período menstrual e medicamentos

[ASSIS, 1990b, MASSEY, 1995]. Saliencia-se o comprometimento freqüente dos músculos extra-oculares, bulbares e proximais dos membros, predominante em uma das citadas distribuições ou em combinação.

- b) Início dos sintomas miastênicos após 12 meses de vida e antes de 18 anos.
- c) Casos esporádicos, em geral.
- d) Resposta clínica ao uso de anticolinesterásicos.

2. Laboratorial:

- a) Neurofisiológico: Teste de estimulação supramáxima repetitiva de nervos periféricos, à freqüência de 3Hz, com decremento acima de 10% [LANGE, 1997]. As características eletrofisiológicas da MGJ são idênticas às dos adultos e VIAL et al. [1991] consideraram útil a utilização de teste de isquemia para aumentar a sensibilidade do exame. É importante lembrar que o decremento da amplitude do potencial de ação muscular composto pode ocorrer nas MC e na MGN [VIAL et al., 1991]. O exame de eletromiografia de fibra única suplementaria o TER [LANGE, 1997], sendo mais sensível que este [SANDERS & HOWARD, 1986].
- b) Imunológico: A dosagem de AcRACo sérico, como marcador da atividade autoimune da doença, segue uma seqüência algoritmo de investigação, Ac ligadores, moduladores e bloqueadores [LENNON, 1997]. Ac ligadores tem sido o padrão na prática clínica da MGJ, na qual dois fatores estão associados a maior índice de soronegatividade. Primeiro, a gravidade da doença no momento em que é realizado o exame, sendo maior a soronegatividade nas formas leves. Segundo, a idade e desenvolvimento sexual, com maior proporção de soronegativos em impúberes [ANDREWS, MASSEY, SANDERS, 1993].

3. Imagem:

TC de mediastino: indicada para avaliar variação do volume do timo e/ou imagem sugestiva de tumor [MEZA et al., 1993]. Embora o método tenha

limitações, consistiu em avanços e tornou-se rotina na avaliação da glândula [STUMP, 1990].

4. Terapêutico:

- a) Melhora clínica com o uso de terapia de base etiopatogênica [ASSIS, 1990c] ou seja, imunossupressores, plasmaferese ou imunoglobulinas.

1.4.5. Tratamentos

1. Anticolinesterásico:

- a) Metilsulfato de neostigmina (Prostigmina[®]): droga usada como teste farmacológico de diagnóstico da MG. Também pode ser usada, via parenteral, em pacientes com crise miastênica, incapazes de deglutir ou com distúrbios gastrointestinais. A atropina minimizaria os efeitos muscarínicos da prostigmina, os quais têm sido recentemente salientados por DONOHOE [1994].
- b) Brometo de piridostigmina (Mestinon[®]): disponível em comprimidos de 60 mg, tem sido medicamento de primeira escolha nas formas leves da doença. Iniciado em doses de 30 a 60 mg, em intervalos de 4 a 6 horas, com aumentos de dose de acordo com a necessidade, para se atingir o máximo de resolução sintomática. Recomenda-se cuidado, especialmente com doses elevadas, devido ao risco de crises colinérgicas [ANDREWS, 1998].
- c) Cloreto de ambemônio (Mytelase[®]): disponível em comprimidos de 10 e 25 mg. Pouco utilizado, pois reservado a pacientes com baixa tolerância à piridostigmina.

2. Imunossupressores:

- a) Corticosteróides: foi a primeira classe de imunossupressores usados na MG e, entre eles, a prednisona em maior frequência de escolha [MASSEY, 1997; ANDREWS, 1998 ; ASSIS, 1990c]. Vários esquemas de tratamento são

propostos, desde aumentos graduais e lentos até doses de 1 a 2 mg/kg/dia; ou doses plenas, em paciente hospitalizado [ASSIS, 1990c; ANDREWS, 1998]. Pulsoterapia com metilprednisolona tem sido sugerido [ANDREWS, 1998]. Após estabilidade clínica e mediante efeitos colaterais, doses diárias seriam passadas para doses em dias alternados. Recomenda-se intensa monitorização clínica nas primeiras semanas de uso da prednisona, devido às exacerbações clínicas que podem ocorrer [MASSEY, 1997]. É igualmente necessário um cuidadoso seguimento clínico-laboratorial do paciente, detectando-se e realizando-se intervenções quanto aos efeitos colaterais da corticoterapia: aparência cushingóide, ganho de peso, hipopotassemia, hipertensão arterial, infecções, distúrbios gástricos, catarata, glaucoma, osteoporose, diabete melito, entre os mais comuns [DONOHOE, 1994; MASSEY, 1997].

- b) Azatioprina: usado geralmente em pacientes com intolerância ao corticóide, associado ao mesmo ou isoladamente. A dose usual é de 2 a 3 mg/Kg/dia. O seu efeito pode demorar de 3 a 12 meses para aparecer. Os principais efeitos colaterais da droga, que exigem observação clínico-laboratorial incluem: leucopenia e trombocitopenia, reação de hipersensibilidade, desconforto gastrointestinal; toxicidade hepática, aumento do risco de neoplasias e teratogenia e infecções [DONOHOE, 1994].
- c) Ciclosporina A: usado em casos não responsivos ao corticóide e à azatioprina. Tem início de efeitos em 1 a 3 meses. A dose usual é de aproximadamente 5 mg/kg/dia. É necessário monitoramento de creatinina sérica e dos níveis pressóricos [DRACHMAN, 1994]. Efeitos colaterais mais freqüentes: nefrotoxicidade, hipertensão arterial, infecção, hepatotoxicidade, linfoma maligno se associado a outros imunossupressores, hirsutismo e hiperplasia gengival.

3. Plasmaferese:

Indicado nas crises miastênicas e na preparação para timectomia. O efeito é rápido, ocorrendo geralmente a partir da segunda troca, e de curta duração (entre 4 dias e 12 semanas). A dificuldade maior do procedimento decorre de problemas com o acesso circulatório. Principalmente em crianças, as veias periféricas são de pequeno calibre, levando à necessidade de cateteres profundos. Acidentes como perfuração vascular, trombose, pneumotórax e infecção podem ocorrer [DRACHMAN, 1994; ANDREWS, 1998].

4. Imunoglobulina humana:

Utilizada em indicações semelhantes à plasmaferese, principalmente na impossibilidade e dificuldade de realização desta, como em crianças. Tem ação rápida, freqüentemente dentro da primeira semana, e curta duração, de semanas a poucos meses. A dose é de 2 g/kg divididos em 2 a 5 dias. Os efeitos colaterais são de pequena monta incluindo cefaléia, febre, náusea e leucopenia transitória. Antes da administração do medicamento, deve-se fazer uma pesquisa para deficiência de imunoglobulina A, porque pode ocorrer reação anafilática à mesma em preparos contendo imunoglobulinas [MASSEY, 1997; DALAKAS, 1997].

5. Timectomia:

A timectomia tem sido indicada, por consenso, entre os neurologistas, mediante evidências de timoma. Na MG não timomatosa, é freqüentemente indicada nas formas generalizadas e, ocasionalmente, em pacientes com a forma ocular [LANSKA, 1990].

Nas formas generalizadas da MGJ, em pacientes acima de 9 anos de idade, também se encontra indicação, respaldada pela experiência de várias séries de casos [YOUSSEF, 1983; CAMPBELL et al., 1983]. A timectomia, em pacientes pediátricos pode ser realizada através do acesso transternal [RAMELLI et al., 1997] ou transcervical [CAMPBELL et al., 1983]. Evidências de

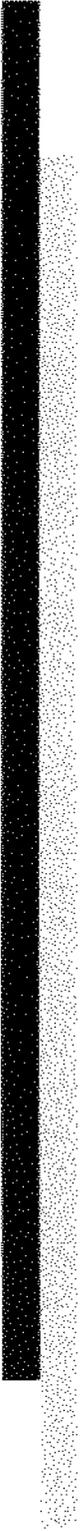
timoma indicam cirurgia obrigatória, sendo procedimento eletivo, em paciente estabilizado [DRACHMAN, 1994].

Segundo a revisão da literatura de SEYBOLD [1998] sobre timentomia na MGJ, o procedimento aumenta a chance de remissão em 12 a 22% em pacientes brancos, se realizado nos dois primeiros anos de doença. Após este prazo, os índices de remissão em timentomizados e não timentomizados são semelhantes. Na raça negra, o número de estudos realizados foi pequeno não permitindo conclusão. Em orientais, parece haver quadros mais leves e maior índice de remissão espontânea. A timentomia não esteve associada a maior índice de imunodeficiência ou neoplasia.

1.4.6. Evolução

Em geral, o prognóstico de sobrevivência e remissão ou melhora do paciente jovem com MG é bom. RODRIGUEZ et al. [1983] encontrou a taxa de 22.4 por 1,000 pessoas/ano na faixa de idade abaixo de 17 anos. A remissão espontânea, assim considerado o paciente não timentomizado, é mais frequente em pacientes pré-púberes, com taxas sem diferença significativa entre timentomizados e não timentomizados. Os trabalhos de RODRIGUEZ et al. [1983], ANDREWS et al. [1994], e LINDNER, SCHALKE, TOYKA [1997] são concordantes quanto ao maior índice de remissão em pacientes com timentomia precoce, com idade de início dos sintomas em idade peri-pubertária e sem fraqueza de extremidades (58 a 60% de remissão em pacientes timentomizados contra 9 a 29% entre não timentomizados). ANDREWS et al. [1994] faz distinção quanto aos resultados da timentomia na remissão da doença entre brancos e negros, sendo que a timentomia favoreceu a remissão apenas entre brancos.

É interessante ressaltar que as alterações histopatológicas do timo não se correlacionaram com remissão clínica após timentomia [RODRIGUEZ et al., 1983].



2. OBJETIVOS

GERAIS

Estudo de uma população de pacientes com miastenia, diagnosticados de acordo com o tipo clínico e laboratorial, analisando-os quanto ao diagnóstico, exames complementares e tratamentos, segundo a realidade do Hospital de Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

ESPECÍFICOS

Descrever uma série de casos e os critérios de diagnóstico em pacientes com miastenia, classificando-os segundo os tipos básicos, autoimune (MGJ) e síndromes miastênicas congênitas (MC), de acordo com critérios estabelecidos.

Descrever os exames complementares realizados com finalidade de diagnóstico.

Analisar os tratamentos indicados para cada paciente, informando sobre o nível de resolutividade.

Discutir os dados obtidos comparando-os com a literatura.



3. CASUÍSTICA

POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pacientes com sintomas e ou sinais de miastenia, matriculados no Ambulatório de Afecções Neuromusculares do HC da FCM Unicamp, de julho de 1986 a dezembro de 1998.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Diagnóstico de miastenia, caracterizada por fadiga ou fraqueza em um ou mais grupos musculares, flutuantes, agravadas por exercícios e aliviadas pelo repouso ou medicamentos específicos .
2. Sujeitos com início da doença em idade inferior a 18 anos, de ambos os sexos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Dados clínico-laboratoriais compatíveis ou comprobatórios de miopatias, doenças metabólicas, inflamatórias, infecciosas ou do sistema nervoso que implicam em diagnósticos diferenciais com MG ou MC.



4. METODOLOGIA

Estudo do tipo Série de Casos, incluindo:

- a) Análise retrospectiva de prontuários (casuística de julho de 1986 a dezembro de 1995) associada a seguimento evolutivo de pacientes, através de procura espontânea, agendada ou de convocação.
- b) Estudo de "casos novos", de pacientes admitidos no Hospital de Clínicas da FCM Unicamp, por procura espontânea ou referência da rede de Saúde, durante o período de janeiro de 1996 a dezembro de 1998 e assistidos pelo autor.

Coleta de dados referentes a:

1. Anamnese convencional especificando idade de início dos sintomas e ou sinais, topografia dos mesmos, fatores de melhora e agravantes, ritmo evolutivo. Antecedentes pessoais (com ênfase em condições de nascimento e desenvolvimento neuromotor) e familiares (casos semelhantes e consangüinidade entre os pais).
2. Exame clínico geral.
3. Exame neuromuscular completo, incluindo as provas de fadiga e o TP. O TP consistia em administrar prostigmina®, 0,04 mg/kg de peso corpóreo, via intramuscular, e 0,01 mg/kg de peso, de atropina, em outro músculo. Observou-se, a cada 15 minutos, durante uma hora, as eventuais modificações do exame clínico em relação ao exame prévio às injeções de drogas. Considerou-se negativo o TP quando não se observava melhora clínica da fraqueza; positivo, quando havia melhora significativa, objetiva ao exame clínico; resposta duvidosa quando a melhora era apenas subjetiva ou porque leve, em nível objetivo, e discutível entre os médicos assistentes.
4. Exames laboratoriais realizados nos laboratórios do Departamento de Patologia Clínica do HC da FCM Unicamp: hemograma, velocidade de hemossedimentação, urinálise, transaminases hepáticas, creatinaquinase (CK), glicemia de jejum, hormônio tireotrófico ultra sensível (TSH-us), triiodotironia (T3) e tiroxina (T4) livre, protoparasitológico.

-
5. Dosagem de AcRACo, através de radioimunoensaio, realizada pelo:
"Specialty Laboratories, Inc.", de Santa Monica, Califórnia, EUA, com valores de referência para Ac ligador menor que 0,8 nmol/L, considerado negativo; entre 0,8 e 4,0 nmol/L, provavelmente positivo; entre 4,0 e 15 nmol/L, sugestivo de MG; e acima de 15 nmol/L, altamente sugestivo de MG.
"Mayo Medical Laboratories", Rochester, Minesota, EUA, com valores de referência para Ac ligadores inferior ou igual a 0,02 nmol/L, considerados negativos e Ac moduladores entre 0 e 20%, considerado normal.
 6. TC de tórax, com ênfase em mediastino, realizada pelo Serviço de Radiologia do Departamento de Radiologia da FCM Unicamp.
 7. TER, isoladamente ou no contexto do exame eletroneuromiográfico, realizado pelo Laboratório de Eletroneuromiografia do Departamento de Neurologia da FCM Unicamp. O TER era realizado através de estimulação a 3 Hz dos nervos ulnar e/ou mediano com captação sobre os músculos abductor do dedo mínimo e/ou abductor curto do polegar respectivamente, após fixação do membro superior. Complementava-se a estimulação repetitiva através da estimulação pós-ativação. Em caso de ausência de decremento, estimulava-se os nervos espinhal acessório ou axilar, e facial com captação sobre os músculos trapézio superior ou deltóide, e orbicular dos olhos, respectivamente. O TER era considerado positivo com decrementos acima de 10% da área do potencial de ação muscular composto, do quarto ou quinto potencial em relação ao primeiro. O TER com decrementos menores que 10% era considerado negativo.
 8. Biópsia de músculo bíceps braquial, quando necessária, para diferenciação das doenças em questão com miopatias. Realizada pelo Laboratório de Neuropatologia do Departamento de Anatomia Patológica da FCM Unicamp através de congelação do espécime, colorações de rotina e histoquímica.
 9. Tipos de tratamento: medicamentos usados, doses e duração. Procedimentos terapêuticos como plasmaferese e timectomia. A plasmaferese foi executada pelo Centro de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp, em pacientes

internados no HC da FCM Unicamp. A timectomia, pela via transesternal, foi realizada pela Cirurgia Torácica do Departamento de Cirurgia da FCM Unicamp.

10. Resultados. Anotava-se a resposta terapêutica, enquadrando-as nas seguintes categorias: a) remissão – paciente assintomático, sem medicação há pelo menos 6 meses; b) remissão farmacológica – paciente assintomático, com medicação; c) melhora importante – melhora importante, estabilizada e com redução de medicação; d) melhora leve – melhora leve, sem redução da medicação; e) inalterado; f) piora; g) óbito.

Critérios clínico-laboratoriais de classificação dos tipos de miastenia:

MGJ – quadro clínico de fraqueza flutuante, de início após um ano de vida, associada a pelo menos uma das seguintes condições: resposta ao TP, resposta decremental ao TER, positividade aos AcRACo, responsividade a anticolinesterásicos, imunossupressores ou plasmaferese.

MC – sintomas e sinais miastênicos, presentes nos dois primeiros anos de vida, em filho de mãe não miastênica, com pelo menos uma das seguintes condições: atraso no desenvolvimento motor, casos similares na família com início na infância, consangüinidade dos pais, TER com ou sem decremento, ou atípico; AcRACo negativo, pouca ou nenhuma resposta a medicamentos imunossupressores.

Pacientes com quadro clínico de miastenia, com situação de dúvida ou discussão quanto à classificação nos tipos definidos acima, foram alocados a parte, como "provável" ou "possível".

Após análise, as informações foram expressas em frequência, percentagens e proporções.

Os resultados da pesquisa foram confrontados com a literatura, selecionada através das bases de dados Medline e Lilacs.

5. RESULTADOS

No período de 1986 a 1998, 32 pacientes foram matriculados e acompanhados no Ambulatório de Afecções Neuromusculares do HC da FCM Unicamp, com diagnóstico de miastenia. O seguimento médio foi de 3 anos e 3 meses, com mínimo de 3 meses e máximo de 8 anos e 4 meses, como apresentado no Anexo 1.

A classificação dos casos baseou-se no quadro clínico com critérios estabelecidos, já citados na Metodologia. A distribuição da casuística segundo a classificação e em relação ao sexo, está demonstrado na Tabela 1. Esta mostra também o predomínio numérico da miastenia autoimune (MGJ) sobre aquela considerada congênita-hereditária (MC).

Tabela 1: Casuística em relação ao tipo de miastenia e sexo.

Tipo	masculino	feminino	Total
MGJ	8	9	17
MC	5	7	12
MGJ "provável"	1	1	02
MC "possível"	1	0	01

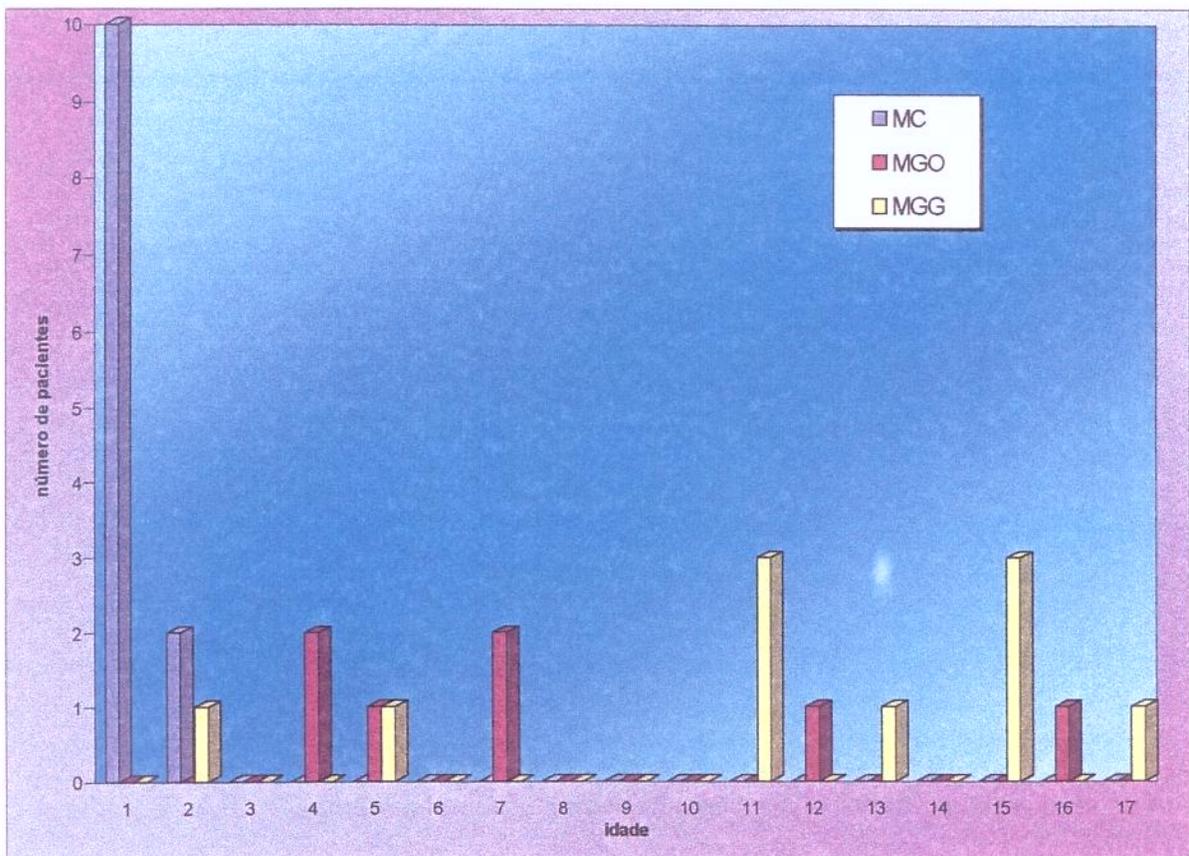
A apresentação dos resultados quanto a MGJ "provável" e MC "possível" estão na forma de relato de caso, encerrando o presente tópico. Portanto, as análises da pesquisa concentram-se em 29 casos, 17 MGJ e 12 MC.

Dentre a série de MGJ, foi possível classificar cada caso, de acordo com Osserman & Genkins, expressando a distribuição topográfica e a severidade da MG. Assim, duas formas clínicas polares podem ser representadas: a MG de predomínio ou puramente ocular (MGO), correspondendo ao tipo I dos citados

autores, e a forma generalizada (MGG) que corresponderia aos tipos IIa, IIb, III e IV.

A distribuição dos pacientes, conforme a idade de início da doença e o diagnóstico em relação aos tipos autoimune (MG ocular ou generalizada) e MC estão representados no gráfico 1.

Gráfico 1: Distribuição da casuística em MC e MGJ, formas clínicas da MGJ (MGO e MGG) e idade de início da doença.

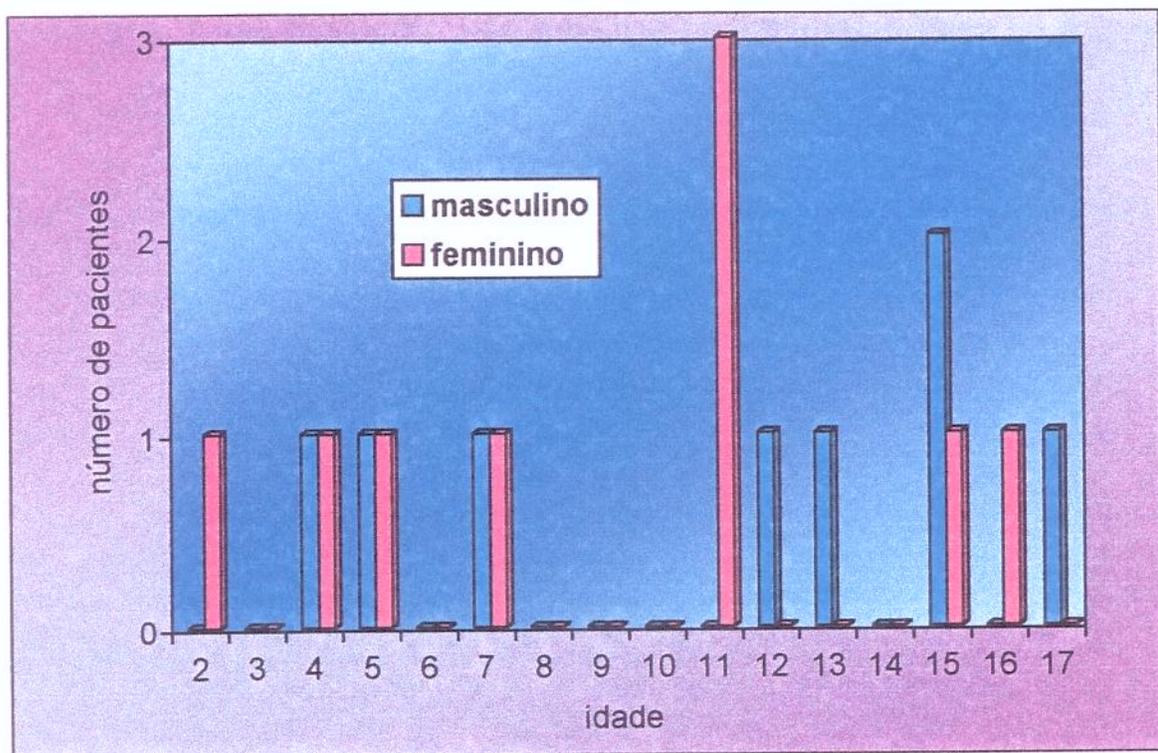


Considerando os casos de MC, nove (75%) tiveram apresentação conatal (casos 8, 11, 19, 20, 21, 24, 25, 27 e 32). No caso 15, os sintomas foram

percebidos aos 30 dias de vida. Nos casos 1 e 22, os relatos são de sintomas aos 24 e 21 meses, respectivamente.

A distribuição da casuística de MGJ em relação ao sexo e idade de início da doença está representada no gráfico 2.

Gráfico 2: Casuística da MGJ em relação a sexo e idade.



Os achados clínicos nas MC e na MGJ, e da MGJ em suas formas ocular e generalizada, foram expressos em frequência, dentro de cada categoria e estão listados na tabela 2.

Tabela 2: Freqüência relativa dos dados clínicos quanto ao tipo de miastenia e formas clínicas da MGJ:

Quadro clínico	Tipo de miastenia		
	MGJ		MC(%)
	MGO(%)	MGG(%)	
Ptose palpebral	7(100)	9(90)	11(91,6)
Oftalmoparesia	7(100)	7(70)	10(83,3)
Hipomímia facial	1(14,2)	7(70)	6(50)
Disfonia	0	9(90)	1(8,3)
Disfagia	0	7(70)	4(33,3)
Fraqueza membros	0	10(100)	0
Déficit respiratório	0	6(60)	2(16,6)

Dos nove casos de MGJ com início ocular (5, 6, 7, 9, 12, 14, 16, 23 e 28), dois tornaram-se generalizados em 4 e 5 meses (casos 6 e 7). Os cinco casos de início bulbar (4, 13, 18, 26, 31) tiveram generalização entre 1 mês e 1 ano (média de 5,8 meses).

Nas MC, anotando todas as disfunções ocorridas, a ptose palpebral e oftalmoparesia foram mais freqüentes, seguidas de hipomímia facial e disfagia. Com relação à ptose palpebral, enquanto na MGJ a ocorrência predominou assimétrica e, por vezes, alternante, nas MC ela foi de apresentação simétrica. Quanto aos distúrbios da motricidade ocular extrínseca, estrabismos e diplopia foram a expressão majoritária da MGJ. Nas MC, a oftalmoparesia foi, geralmente, completa e só detectada ao exame clínico. As flutuações da fraqueza nas MC, relatadas pelos familiares, foram menos intensas que na miastenia autoimune. O déficit respiratório, na MGJ, ocorreu no contexto de crise miastênica, com dois pacientes (casos 13 e 26) necessitando ventilação assistida transitória. Em dois

outros (casos 4 e 31), a evolução foi para o óbito, um em ambiente domiciliar e outro, hospitalar. Em dois casos (17 e 30), a insuficiência respiratória foi incipiente e resolvida com anticolinesterásicos parenterais e oxigenioterapia inalatória.

Em relação às MC, observamos comportamentos clínico-evolutivos heterogêneos e julgamos conveniente agrupar os casos por critério de semelhança.

No primeiro grupo (casos 8, 19, 20, 22 e 24), a apresentação clínica foi de ptose palpebral, oftalmoparesia, hipotonia muscular leve, engasgos eventuais e fraqueza para atividades físicas mais intensas. Disfonia de relativa estabilidade (caso 22). A variação diurna era leve, com piora vespertina. Não ocorreram crises de dificuldade respiratória. O TP foi positivo, porém a resposta ao uso de BP permitiu melhora apenas leve. Com o crescimento, pareceu-nos ter ocorrido melhora relativa, embora não mensurada através de escalas funcionais.

No segundo grupo (casos 21 e 32), quadro de início conatal expresso por choro fraco, sucção débil, dificuldade para deglutir, ptose, oftalmoparesia e hipotonia. Houve piora do quadro em vigência de processos infecciosos, inclusive com dificuldade respiratória. O TP foi positivo e houve resposta ao uso de anticolinesterásico, não sendo possível sua retirada.

No terceiro grupo (casos 11 e 15), dois irmãos com clínica notada ao nascimento e no primeiro mês, respectivamente, apresentavam oftalmoparesia, ptose palpebral, choro fraco, hipomímia facial, engasgos freqüentes, episódios de cianose e apnéia durante processos infecciosos. Têm piora vespertina. O TP foi positivo, porém o uso de BP não trouxe melhora clínica. Com o crescimento, o quadro clínico se tornou menos exuberante.

No quarto grupo (casos 1, 25 e 27), a apresentação clínica foi restrita a ptose palpebral e oftalmoparesia, com discreta piora vespertina. O TP foi negativo nos casos 1 e 27, e não realizado no 25 (irmão do caso 1).

Os exames complementares específicos para diagnóstico constaram do TP, do TER, da dosagem de AcRACo e TC de mediastino. Os resultados

encontrados quanto a realização, positividade e negatividade em cada forma clínica de MGJ e nas MC estão descritos na tabela 3.

Tabela 3: Resultados de exames laboratoriais em relação ao tipo de miastenia e formas clínicas da MGJ:

exames		TP			TER			AcRACo			TC mediastino		
		+	-	NR	+	-	NR	+	-	NR	+	N	NR
MGJ	MGG	9	0	1	3	4	3	4	1	5	4	6	0
	MGO	7	0	0	2	3	2	1	2	4	1	5	1
MC		9	2	1	1	4	7	0	3	9	0	7	5

Legenda: TP (+): melhora clínica objetiva ao teste (-): sem melhora clínica ao teste
 TER (+): decréscimo maior que 10%. (-): decréscimo menor que 10%.
 TC (+): aumento de timo (N): normal
 NR: não realizado

Dentre os 17 pacientes com MGJ, 16 submeteram-se a TC de mediastino. Em oito deles, o exame foi repetido duas a três vezes devido ao resultado de aumento tímico, sendo questionado se este aumento o era dentro da faixa etária do paciente. Em nenhum exame tomográfico foi possível suspeitar-se de timoma.

A dosagem de AcRACo foi realizada em 12 pacientes, sendo oito naqueles definidos clinicamente como MGJ e três definidos como MC. Esses, por conceito, seriam soronegativos e foram confirmados. Dentre os oito casos de MGJ, três tiveram resultados negativos e cinco com níveis de anticorpos variando de 12 a 7.200 vezes o limite da normalidade. A correlação entre a dosagem de anticorpos, a classificação clínica expressa conforme Osserman & Genkins e a evolução foram resumidas na tabela 4.

Tabela 4: Dosagem de AcRACo (nmol/L), em relação à classificação de Osseman & Genkins e a evolução.

Caso n °	Dosagem (valor normal)	O & G	Evolução
30	144 (< ou = 0,02)	IIb	Melhora leve
26	70,2 (< ou = 0,02)	IIb / IV	Remissão
17	47,6 (< 0,8)	IIa	Remissão
04	0,89 (< ou = 0,02)	IIb / III	Óbito
12	0,24 (< ou = 0,02)	I	Melhora importante
07	< 0,8 (< 0,8)	I / IIa	Remissão farmacológica
14	0,02 (< 0,8)	I	Inalterado
28	0,00 (< ou = 0,02)	I	Melhora importante

Legenda: O & G = Osseman & Genkins -Avaliação inicial / avaliação à máxima severidade

Em relação aos exames laboratoriais (hemograma, velocidade de hemossedimentação, glicemia, transaminases hepáticas, CK, TSH-us, T3, T4 livre, urinálise, protoparasitológico) anotou-se resultados normais, exceto:

Caso 5 – protoparasitológico: *Trichuris trichiura*,

Caso 12 – TSH-us = 0,10 uUI/ml (0,38-6,15); T3 = 471 ng% (80-220); T4 = 18,7 ug% (4,7-12); Ac tireoideano/microsomal = 4,77 UI/ml (< 35); Ac tireoideano/tireoglobulina: 3,72 UI/ml (<67); T4 livre = 4,12 ng% (0,74-2,10).

Caso 15 – hemograma com anemia hipocrômica e microcítica.

Caso 21 - protoparasitológico: *Ascaris lumbricoides*.

Ao longo da assistência clínica aos pacientes, alguns exames foram indicados e os resultados, de interesse, foram anotados abaixo:

-
- Caso 1 - biópsia de músculo bíceps braquial normal. TC de crânio normal, Rx de coluna: normal
- Caso 3 - EEG: complexo espícula onda lenta intermitente generalizada, espículas focais máximas em região temporal esquerda, atividade lenta de base; espículas focais em região occipital direita. TC de crânio com hidrocefalia compensada.
- Caso 10 - audiometria: à direita (monotonal 75 dB) 96%, à esquerda (monotonal 100 dB) nulo. Biópsia de músculo bíceps braquial: atrofia de fibras do tipo II.
- Caso 11 - EEG ondas agudas focais em região temporal esquerda, TC crânio normal, potencial evocado de tronco: normal., biópsia muscular: atrofia de parte das fibras do tipo II.
- Caso 12 - fundo de olho: placa de coriorretinite cicatrizada, em roda de carroça, sugestiva de toxoplasmose; Rx tórax normal; sorologia para lues negativa; toxoplasmose: hemaglutinação > 1/64, imunofluorescência IgG 512, IgM não reagente; citomegalovírus (Elisa) IgG reagente, IgM não reagente; rubéola hemaglutinação 1/16, (Elisa) IgG reagente, IgM não reagente.
- Caso 14 - biópsia muscular normal
- Caso 15 - EEG normal
- Caso 21 - biópsia de músculo bíceps braquial: atrofia de fibras do tipo II.
- Caso 27 - Rx e TC de crânio normais, EEG normal, gasometria venosa normal.
- Caso 32 - cromatografia de aminoácidos normal, TC crânio normal.

O tratamento dos pacientes na MGJ, regra geral, baseou-se no uso de sintomático (BP) e na sua fisiopatogenia, através da utilização da prednisona, plasmaferese e timectomia. A sinopse do tratamento nos diversos casos e as respostas observadas estão descritas nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Tratamentos e resultados na forma generalizada da MGJ.

Tipo de tratamento	Caso n °	Evolução
BP	6	Remissão
BP + prednisona	7	Melhora importante
	4 e 31	Óbitos
BP + prednisona + timectomia	17 e 18	Remissão
	2 e 26	Remissão farmacológica
BP + prednisona + plasmaferese	30	Melhora importante
BP + prednisona + timectomia + Aza + plasmaferese	13	Melhora leve

Tabela 6: Tratamentos e resultados na forma ocular da MGJ.

Tipo de tratamento	Caso n °	Evolução
BP	16	Remissão
	23	Melhora leve
BP + prednisona	9	Remissão
	5	Melhora importante
	12 e 28	Melhora leve
BP+ prednisona + timectomia	14	Inalterado

A prednisona foi utilizada em 15/17 pacientes, como imunossupressor de primeira escolha. O tempo médio de uso foi de 11 meses, aí incluso introdução e retirada gradativa (mínimo de 1 mês e máximo de 5 anos). Cinco pacientes necessitaram de esquemas intermitentes de tratamento. Quatro pacientes

apresentaram exacerbação dos sintomas à introdução e 8/14 apresentaram efeitos colaterais menores, conforme tabela 7.

Tabela 7: Casuística quanto ao uso de prednisona, duração e efeitos colaterais:

Caso nº	O & G	Tempo de uso	Efeitos colaterais
2	Ila	3a8m	Face cushingóide
4*	IIb / III	2m	Exacerbação inicial
5	I	12m, 6m, 5m, 7m	
7	I / Ila	4m, 6m	
9	I	4m, 8m, 3m, 6m, 4m, 11m	Hipertensão arterial
12	I	7m, 9m, 10m	
13	III	4m, 5a	Face cushingóide, acne
14	I	2m	
17	Ila	21m	Face cushingóide
18	Ila	12 m	Aumento de peso e face cushingóide
26	IIb / IV	2a	Exacerbação inicial, aumento de peso, acne, dor epigástrica, face cushingóide
28	I	9m	Aumento de peso e hipertensão arterial
30	IIb	6m	Exacerbação inicial, aumento de peso, acne, face cushingóide
31*	IIb / IV	1m	Exacerbação inicial

Legenda: * pacientes que foram a óbito durante aumento de dose do corticóide.

A timectomia, realizada em seis pacientes, sem intercorrências no pós-operatório imediato e mediato, permitiu a avaliação do tecido tímico, no momento cirúrgico, como biópsia de congelação e, posteriormente, à análise de toda a glândula tímica e do tecido gorduroso peritímico. Os resultados histopatológicos estão listados na tabela 8.

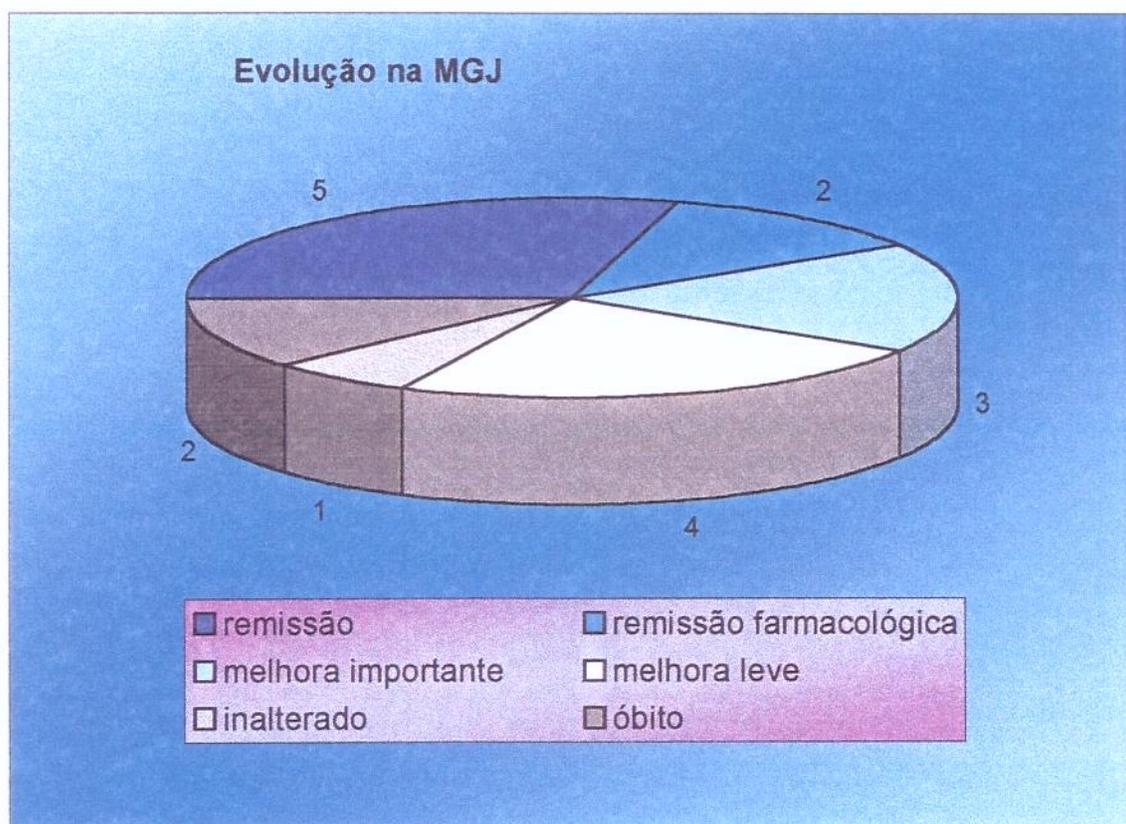
Tabela 8: Resultados histopatológicos do timo:

Caso n°.	Resultado histopatológico
26	Timoma não invasivo
2, 17 e 18	Hiperplasia tímica
13 e 14	Timo normal

Quanto ao tratamento nas MC, observou-se que os casos (1 e 27) não respondiam ao TP, também não responderam ao BP. Dos nove casos TP positivos, dois são dependentes do medicamento a saber: caso 21 com melhora importante e o caso 32 com remissão farmacológica. Cinco pacientes tiveram melhora leve (caso 8, 19, 20, 22, 24), um (caso 11) não apresentou resposta e um não se submeteu a qualquer tratamento (caso 15). Usou-se prednisona em doses imunossupressoras, sem resposta, em dois casos (1 e 11).

A evolução foi favorável em 10/17 casos de MGJ e apenas um paciente não teve nenhuma resposta à terapia múltipla. Tivemos dois óbitos, sendo um associado a complicações infecciosas na fase inicial da corticoterapia e um associado a crise miastênica ocorrida no domicílio. Quatro pacientes apresentavam melhora leve à época da coleta de dados. O gráfico 3 ilustra a distribuição da evolução, na MGJ.

Gráfico 3: Distribuição dos resultados de evolução na MGJ.



Tivemos dois pacientes com doença de natureza imune associado à MGJ. Nas MC dois irmãos tiveram convulsão febril, um dos quais com refluxo gastro-esofágico e uma paciente apresenta coloboma de íris. Dentre os antecedentes dos pacientes com MC encontramos história semelhante em irmãos, parentes, pais consangüíneos e atraso no desenvolvimento motor. Estes dados, resumidos na tabela 9, contribuíram para o diagnóstico de MC.

Tabela 9: Doenças associadas e antecedentes na MGJ e MC.

Tipo	Co-morbidade	Casos nº	Antecedentes	Casos n °
MGJ	Asma	4		
	Hipertireoidismo	12		
MC	Convulsão febril	11 e 15	Casais de irmãos	1 e 25; 11 e 15; 20 e 24
	Refluxo gastro-esofágico	15		
	Coloboma de íris	22	Primo e avô afetados	8 e 22
			Pais consangüíneos	21
		Atraso desenvolvimento motor	11 e 22	
		Atraso da fala	19	

Relato resumido dos casos referentes aos pacientes com o diagnóstico de " MGJ "provável" e MC "possível".

- Caso 3: antecedente de hidrocefalia congênita compensada, baixo peso e estatura, e epilepsia parcial complexa em uso de carbamazepina. Aos 8 anos, iniciou ptose palpebral e fraqueza em membros inferiores de característica flutuante. O primeiro exame clínico mostrava ptose palpebral maior à esquerda, voz rouca e ataxia apendicular e TP positivo. O TC de crânio mostrou hidrocefalia compensada e o EEG, espículas focais em região occipital direita. A paciente não teve resposta significativa ao tratamento com BP, mas com o uso de prednisona apresentou melhora leve, porém não sustentada. A perda do seguimento impediu a realização de exames complementares específicos. Quatro anos após, informações obtidas por telefone, sendo informante o pai, acrescentam: houve retirada do corticóide e manutenção de até 90 mg de BP/dia, segundo orientação médica na cidade de origem. A paciente mantém-se sintomática, sendo nítida a flutuação da fraqueza de topografia semelhante

à fase inicial da doença. Apesar disto, ela participa de atividades de vida diária e escolares. Diagnóstico clínico provável, MGJ forma generalizada.

- Caso 10: antecedente de atraso na aquisição da marcha, deambulando aos 2 anos. Os familiares notaram, nesta época, ptose palpebral e aos 3 anos, dificuldade de movimentação ocular. Ao exame clínico apresentava ptose palpebral bilateral, oftalmoparesia, voz anasalada e hipoacusia. O TP foi positivo, enquanto que o TER (nervos facial, mediano e acessório espinhal) não mostrou decremento. A TC de mediastino foi normal; a biópsia do músculo bíceps braquial resultou em atrofia das fibras do tipo II e a dosagem do AcRACo não foi realizada. O paciente não obteve melhora significativa ao uso de BP, mas melhora leve ao uso de prednisona. Classifica-se o caso sob o diagnóstico "possível" de MC.
- Caso 29: Aos 11 meses, na vigência de processo infeccioso (pneumonia), parou de engatinhar, apresentou ptose e teve dificuldade para engolir. Deambulou a partir dos 17 meses. Entre 1 e 3 anos de vida teve seis episódios de pneumonia tratada em ambiente hospitalar. Manteve quedas frequentes e dificuldade para engolir até esta idade. Fez, então, uso de BP com melhora importante. Aos 4 anos passa a usar prednisona, devido a piora do quadro, com aumento gradual de 5 até 20 mg/dia, sendo então suspenso e mantido o BP em dose de 240 mg/dia. Não conseguiu diminuir a dose citada, sem piora clínica. Examinado no HC Unicamp aos 7 anos, quando o exame clínico mostrava ptose palpebral bilateral, oftalmoparesia completa, hipomímia e força muscular normal em membros. Exames laboratoriais: CK, TSH, T4 livre, TC de mediastino e eletroneuromiografia, normais; TER sem decremento. A dosagem de AcRACo ligador foi de 0,07 nmol/L (< ou = 0,02) e anticorpos moduladores com 0% de perda de receptor. Foi acompanhado no nosso serviço por 7 meses, ficando evidente a melhora leve dos sintomas e a dependência ao BP. Quanto ao diagnóstico, foi classificado em "provável" MGJ, de início precoce.



6. *DISCUSSÃO*

Estudos epidemiológicos sobre a MG na Europa e nos Estados Unidos indicaram uma incidência anual inferior a 5 por milhão de habitantes [STORM-MATHISEN, 1984; OOSTERHUIS & KUKS, 1992].

No Brasil desconhecemos publicações sobre o assunto. Entretanto, ASSIS [1990b] referiu que entre 372 casos de MG, 32 pacientes miastênicos tinham até dez anos de idade (8,6%) e 98 entre 11 e 20 anos (26,3%). MORITA [1993] encontrou 187 miastênicos entre 4.463 pacientes com doenças neuromusculares, no período de janeiro de 1983 a abril de 1992. Dos 4,19% miastênicos, 13 iniciaram a doença abaixo dos 12 anos, correspondendo a 6,95% do total de miastênicos. CUNHA, SCOLA, WERNECK [1999] publicaram sobre 153 casos de MG, no período de fevereiro de 1973 a março de 1995. Trinta pacientes (19,6%) iniciaram a doença entre zero e 15 anos de idade, sendo um caso de MGN, oito de MC (26,6% do subtotal) e os demais de MGJ.

Nossa casuística, no período de julho de 1986 a dezembro de 1998, consta de 32 miastênicos com início de doença abaixo de 18 anos. Diagnosticamos 17 casos de MGJ, dois de MGJ "provável", 12 de MC e um de MC "possível". Considerando os casos definidos, e mesmo os definidos mais os "provável e possível", houve predomínio da miastenia autoimune sobre as MC, coincidindo com a experiência nacional. BUNDEY [1972], RODRIGUEZ et al. [1983], VIAL et al. [1991] e ANDREWS et al. [1994] encontraram de 5 a 19% de MC, enquanto que ANLAR et al. [1996] encontrou 45,5%. Esse resultado foi explicado pela alta taxa de casamentos consanguíneos na Turquia.

Quanto à distribuição por sexo, encontramos a proporção feminino:masculino de 1,4:1 nas MC e 1,1:1 na MGJ. A literatura mostra predominância do sexo feminino na MGJ, principalmente se considerada a idade púbere, variando de 1,5:1 a 4:1 [ANLAR et al., 1996; BUNDEY, 1972; RODRIGUEZ et al., 1983; BATOCCHI et al., 1990; VIAL et al., 1991; ANDREWS et al., 1994; LINDNER, SCHALKE, TOYKA, 1997]. A discordância entre a literatura e nossos resultados se deve, provavelmente, ao fato da nossa casuística ser

pequena em relação às acima listadas. Portanto, as séries maiores representariam melhor a realidade.

Analisando o gráfico 1, verificamos que a idade de início do quadro clínico nas MC predominou no primeiro ano de vida, em parte por ser esta uma condição de diagnóstico. A MGJ na sua forma ocular, MGO, predominou abaixo de 10 anos e a forma generalizada, MGG, após.

A manifestação clínica inicial na MGJ foi de topografia ocular em 53%, bulbar em 29,4% e generalizada em 17,6% dos casos. Os dados da nossa pesquisa são concordantes com o do estudo epidemiológico de CHRISTENSEN et al. [1993] que encontrou como sintomas iniciais, os oculares em 57%, bulbares em 20%, fraqueza de extremidades em 12% e sintomas generalizados em 10% dos casos. A extensão topográfica da fraqueza, além de territórios inicialmente sintomáticos, ocorreu em dois de nove pacientes com formas oculares, e em cinco com formas bulbares evoluindo para formas generalizadas. Em contraste, nas MC o quadro sintomático não apresentou extensão topográfica. Semelhante comportamento foi observado por CUNHA et al. [1999] nos seus casos de MC familiar.

As MC tem sido considerada um grupo heterogêneo de doenças cujo denominador comum é a fraqueza flutuante. Observamos entretanto, que a flutuação é menos intensa, no período diurno, em relação à MGJ, mas igualmente influenciada pelo estresse físico e infeccioso, quando há agravamento dos sintomas e sinais miastênicos. Semelhante diferenciação foi apontada por ANDREWS [1998].

O TP foi positivo em 100% dos casos de MG e em 81,2% das formas congênitas. Portanto, não foi possível sua utilização para distinguir entre doença autoimune ou congênita, em conformidade com a experiência de ENGEL [1994b].

O TER mostrou decremento acima de 10% em 41,6% (5/12) na MGJ. Porém, devemos salientar o fato de 5/17 dos pacientes não o terem realizado. VIAL et al. [1991] encontrou positividade de 88% (15/17) dos pacientes com MGJ. A discrepância de nossos resultados deve-se, possivelmente, ao estágio da

doença quando da realização do teste. Alguns realizados quando o paciente já estava oligossintomático ou em tratamento (BP suspenso 24 a 48 horas antes), devido a peculiaridades de agendamento do exame no serviço. Nos casos de MC, em cinco testes observou-se decremento em um e quatro tiveram testes normais. O teste não foi realizado em sete pacientes devido a dificuldades técnicas e colaboração em crianças de baixa idade, situação semelhante a relatada por LESHNER [1995].

A dosagem de AcRACo foi realizada em 8/17 dos casos de MGJ, devido à não disponibilidade do exame no serviço e ao alto custo do mesmo em outros centros médicos. Tivemos 5/8 pacientes soropositivos (62,5%), sendo 4/5 pacientes com MGG e 1/3 pacientes com MGO; 37,5% foram soronegativos e como se esperava, de acordo com a literatura, a soronegatividade predominou na MGO. Estudos em miastênicos caucasóides infanto-juvenis mostraram de 19 a 29% de soronegatividade [BATOCCHI et al., 1990; VIAL et al., 1991; ANDREWS et al., 1994; LINDNER et al., 1997]. ANLAR et al. [1996], por outro lado, encontrou 65,4% de soronegatividade. Justifica seus achados pela realização de apenas uma dosagem por paciente, pelo uso de imunossuppressores e timectomia anterior à dosagem em alguns e pela baixa idade de início da MG. Nesse grupo, possivelmente, incluídos formas congênitas. Dos casos de MC, foram realizados três dosagens de AcRACo, resultando todos negativos.

Não tem sido encontrada correlação direta entre concentração de AcRACo, quadro clínico e evolução na MG [ROSES et al., 1981], igualmente em nossos pacientes. Entretanto, aqueles com níveis maiores de anticorpos tenderam a apresentar quadros clínicos mais severos, como mostrado na tabela 4.

A TC de tórax foi realizada em 23 pacientes, sendo 16/17 pacientes com MGJ e 7/12 pacientes com MC. Dentre os pacientes com MGJ foram realizados 26 exames tomográficos. Cinco pacientes foram submetidos a dois exames e dois pacientes repetiram-no três vezes. A repetição do exame foi indicada devido a resultados de timo aumentado, realizados em baixa idade. Em todos, menos um paciente, houve normalização do resultado. De acordo com

MEZA, BENSON, SLOVIS [1993] o timo normal é proeminente na maioria das crianças até 3 anos, e em muitas crianças até os 5 anos. Atinge seu peso máximo na puberdade, após o que começa a atrofiar. O achado tímico mais freqüente em pacientes com MGJ é alteração microscópica de hiperplasia folicular (80%), sem aumento significativo, em volume, da glândula. O timoma também pode estar presente microscopicamente, com ou sem alteração no tamanho do timo. Entretanto, timoma é raro em crianças, mas foi descrito em pacientes na adolescência [MEZA, BENSON, SLOVIS, 1993].

Seis pacientes de nossa casuística submeteram-se a timectomia, sendo cinco com MGG e um com MGO. A Anatomia Patológica informa em seus laudos três com hiperplasia do timo, dois normais e um timoma não invasivo. Dentre os estudos em pacientes com MGJ nos quais são citadas timectomias e os respectivos laudos histopatológicos citamos BATOCCHI et al. [1990] com 43 pacientes timectomizados, sendo 38 com hiperplasia tímica, quatro com timo normal e um paciente com timoma, aos 15 anos de idade. ASSIS [1990] informou sobre um caso de timoma entre 11 e 20 anos, ao lado de 97 não timomatosos da mesma idade. RODRIGUEZ et al. [1983] tiveram 16,4% de histologia tímica normal, 77,5% de timo hiperplásico e presença de tumor em 2,6%, mas apenas um caso de timoma em 85 pacientes timectomizados. ANLAR et al. [1996] tiveram dois casos com hiperplasia tímica e nove com timo normal. LINDNER et al. [1997] tiveram 58 pacientes com hiperplasia tímica e achados normais em sete. YOUSSEF [1983] teve quatro pacientes com hiperplasia linfóide, três com timo normal e um com atrofia severa. Os autores não referiram timoma nos três últimos trabalhos citados.

Acompanhamos uma paciente com hipertireoidismo associado à MGJ. Em um estudo epidemiológico foi encontrada associação de outras doenças autoimunes à MG em 9% dos casos incidentes e 14% dos casos prevalentes. As desordens mais comuns foram tireotoxicose, mixedema e artrite reumatóide [CHRISTENSEN et al., 1995]. Outras publicações sobre MGJ citam de 7,5 a 18,8% de doenças imunes associadas [BUNDEY et al., 1971; RODRIGUEZ et al.,

1983; ANLAR et al., 1996; LINDNER et al., 1997], sendo as mais freqüentes, doenças da tireóide e artrite reumatóide. Doença imune, asma, foi observada em um dos nossos casos de MGJ e em três dos de RODRIGUEZ et al., [1983]. Convulsão febril (casos 11 e 15), refluxo gastroesofágico (caso 15) e coloboma de íris (caso 22) estiveram presentes nas MC, associações que não encontramos descritas.

A evolução clínica na MGJ de remissão, remissão farmacológica ou melhora importante foi de 64,7%. Melhora leve ocorreu em 23,5% e quadro clínico inalterado em 5,8% (um caso). Ocorreram dois óbitos.

A evolução favorável esteve associada à clínica do paciente [cinco classificados como Osseman I, cinco Osseman IIa e um Osseman IIb]. Observou-se que 9/11 pacientes tinham idade de início da doença abaixo de 11 anos. Dos seis pacientes com evolução desfavorável, apenas um tinha menos de 10 anos de idade. Um paciente, com MGJ de início aos 16 anos, teve evolução surpreendente: melhora relativa pelo uso de BP; crise miastênica a introdução da prednisona e vigência de pneumonia, melhora gradativa com o uso da prednisona e assintomático após timectomia.

Não houve relação entre evolução e timectomia. De 11 casos com remissão, remissão farmacológica, melhora importante, quatro sofreram timectomia (36,4%). Dentre seis casos com evolução tipo melhora leve, inalterado e óbito dois sofreram timectomia (33,3%), mas não foram os que obituaram. ASSIS et al. [1992] relataram um caso de morte súbita, no quarto dia após cirurgia do timo. A seleção dos nossos pacientes para timectomia se baseou principalmente na severidade clínica, na pouca resposta ou dependência à corticoterapia e idade. A idade mínima dos pacientes timectomizados foi de 13 anos. ASSIS et al. [1992] indicaram timectomia em dez pacientes de sete a doze anos, com formas generalizadas severas ou resistentes a tratamentos comuns. Os autores tiveram 60% de melhora ou remissão a longo prazo. MORITA [1993] referiu dois casos com timectomia em seus 14 pacientes em idade abaixo de 12 anos, nos quais a evolução pós-operatória imediata foi sem intercorrência. Os

pacientes apresentaram remissão, enquanto acompanhados por tempo médio de nove meses e meio.

No estudo de RODRIGUEZ et al. [1983], somente pacientes com a forma generalizada moderada ou fulminante foram submetidos a timentomia. A timentomia aumentou a taxa de remissão ocorrida dentro dos 3 primeiros anos da doença, principalmente se realizada dentro de 12 meses do início do quadro clínico. Dentre os timentomizados, aqueles com presença de sinais bulbares tiveram melhor taxa de remissão. Encontraram taxa de remissão espontânea de 22,4 por 1000 pessoas/ano. Pacientes com fraqueza de extremidades tiveram menor taxa de remissão.

BUNDEY [1972], encontrou evolução favorável em 38/53 pacientes (71,7%) com MGJ (início tardio) porém sem análise quanto a fatores associados. ANDREWS et al. [1994] analisou dados de 115 pacientes com idade de 12 meses a 19 anos. Encontrou maior taxa de remissão em pacientes brancos impúberes e a associação com timentomia precoce (primeiros 12 meses de doença). LINDNER et al. [1997], analisou retrospectivamente 79 pacientes com MGJ com idade entre 12 e 18 anos. Sessenta e cinco pacientes foram submetidos a timentomia (82%) e 75% tiveram remissão ou importante melhora do quadro clínico. Dos pacientes não timentomizados (14, principalmente devido à recusa), 29% tiveram semelhantes respostas.

Em relação às linhas gerais de tratamento da MGJ em nosso serviço, a totalidade dos pacientes iniciaram-no com o anticolinesterásico BP (Mestinon®). Nos pacientes com resposta positiva ao mesmo, aumentou-se gradualmente a dose, até aquela suficiente para resolução dos sintomas (pacientes 6 e 16). A necessidade de doses crescentes da droga, sem a respectiva melhora clínica (pacientes 2, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18, 26, 28, 30, 31) foi indicação de corticoterapia. A prednisona foi introduzida em doses baixas, diárias e crescentes até 1 mg/kg/dia. O aparecimento de efeitos colaterais, significativos em nível clínico, obrigava ao uso do imunossupressor em dias alternados. Essa conduta encontra respaldo nos artigos de SEYBOLD & DRACHMAN [1974] e POURMAND

[1997]. Entretanto, SANDERS [1995], MASSEY [1997] e POURMAND [1997] recomendam doses plenas de corticóides desde o início do tratamento. A pulsoterapia com metilprednisolona pode ser prescrita [ANDREWS, 1998]. Considerando que os nossos pacientes são acompanhados basicamente em nível ambulatorial, que temos restrição de leitos hospitalares para internação exigida na pulsoterapia ou no uso inicial em dose imunossupressora e pela possibilidade de até 50% dos pacientes piorarem na introdução do corticóide, a conduta de aumento gradual foi mais conveniente aos moldes do nosso serviço. Mesmo com a introdução lenta e gradual de prednisona, tivemos piora clínica à introdução da droga em 4 pacientes (casos 4, 26, 30 e 31) das formas clínicas moderadamente severas. Os pacientes que não apresentaram exacerbação, tinham formas oculares ou moderadas leves. MILLER, MILNER-BROWN, MIRKA [1986] encontraram piora na transmissão neuromuscular correlacionada com os níveis de corticóide sérico. Em sete pacientes ocorreram efeitos colaterais leves, conforme tabela 7, que controlaram com a troca do esquema terapêutico para dias alternados.

A timectomia foi realizada em 6/17 pacientes com MGJ, sendo a idade mínima de 13 anos. A cirurgia do tipo transesternal ocorreu de 1 ano e 9 meses a 3 anos e 6 meses após o início da doença. A cirurgia foi precedida, invariavelmente, de corticoterapia de duração de 2 meses a 2 anos e 3 meses (média de 1 ano e 2 meses). A redução da fraqueza (casos 2 e 17) e remissão farmacológica (caso 26) permitiu a diminuição gradativa do corticóide para a realização da timectomia. Em um paciente (caso 13) a plasmaferese foi usada em associação com corticóide como alternativa para amenizar a sintomatologia fácio-bulbar anterior à timectomia. Em uma paciente (caso 30), o agravo significativo dos sintomas, durante o aumento gradual da prednisona, fez-nos indicar plasmaferese.

As MC compreendem vários quadros clínicos, e distintamente da MGJ autoimune adquirida, seria causada por mecanismo patogênico congênito-hereditário, único ou múltiplo [ENGEL, 1994b].

Quanto aos pacientes com diagnóstico de MC encontramos a relação entre os sexos (F:M) de 1:1. ANLAR et al. [1996] encontraram relação 1:1, mas RODRIGUEZ et al. [1983] relataram 1:8. BUNDEY [1972] citou predominância do sexo masculino nas formas de MG de início precoce, sem diferenciação entre formas congênitas e autoimunes.

O diagnóstico de MC da presente casuística foi fundamentado na clínica. Exames laboratoriais específicos e sofisticados são necessários para definitiva elucidação do tipo de MC [ENGEL, 1994b]. Essas técnicas não são procedimentos diagnósticos de rotina [ANDREWS et al., 1993; MIDDLETON et al., 1998] e não estão disponíveis em nosso serviço. Setenta e cinco por cento dos casos já apresentavam sintomas oculares e bulbares ao nascimento. O início dos sintomas e/ou sinais ou suas observações pelos familiares deu-se até dois anos de vida. A ausência de história materna compatível com MG e, também, porque nenhum paciente teve sintomas transitórios, tornava improvável a MGN. A presença de outro caso com similar característica na família e história comprovada de atraso no desenvolvimento motor serviram como parâmetros adicionais de diagnóstico. A resposta frustra ou incompleta ao uso de anticolinesterásicos e não resposta a imunossuppressores foram critérios suplementares. Estes critérios são internacionalmente recomendados [MIDDLETON, 1996]

A característica familiar esteve presente em 3 casais de irmãos não gemelares, havia consangüinidade parental em um caso e familiares afetados em dois outros.

Há dificuldades na distinção entre as MC e casos de MGJ precoce, em alguns pacientes. O início precoce ou conatal das MC, principalmente nas formas oligossintomáticas, poderia ser notado pelos pais mais tardiamente, pois o período de sono é maior nos primeiros meses de vida, mascarando a fadiga [ROACH et al., 1986; ANDREWS et al., 1993]. Por outro lado, miastenia de início precoce pode ser do tipo MC ou MGJ. ROACH et al. [1986], estudando 11 pacientes com miastenia até os três anos de idade, encontraram seis casos de MC e cinco casos de MG, esses soropositivos para AcRACo. DIAS-TOSTA et al. [1989] relataram a

MG em gêmeas idênticas, com altos títulos de AcRACo e anti-músculo estriado, confirmando a natureza autoimune da doença. FREITAS et al. [1985] registraram a MGF, de início na infância, em dois irmãos não gemelares e filhos de pais consangüíneos, portanto com critérios para MC.

O TP é geralmente positivo tanto nas MC, quanto na MGJ, com exceção de formas de MC não responsivas a anticolinesterásicos, como a deficiência congênita de ACE [ENGEL, 1993].

O TER pode resultar, com freqüência, na ausência de decremento, devido a dificuldades inerentes à faixa etária do paciente [CORNBLATH, 1986; SANDERS & HOWARD, 1986]. Considerando-se que as formas puras de MGO, geralmente não apresentam decremento em extremidades, e que a apresentação ocular das MC também é frequente, complica-se o diagnóstico diferencial, com base apenas nesse exame. Por outro lado, pacientes com MC, também apresentam decremento ao TER [MIDDLETON, 1996] o que torna o exame de pouco auxílio nesta distinção. Em nenhum de nossos cinco pacientes que se submeteram à estimulação nervosa foram encontrados potenciais múltiplos à estimulação isolada, característicos da deficiência de ACE e da síndrome dos canais lentos [ENGEL, 1994b]. Este achado pode estar presente na intoxicação por anticolinesterásicos [HARPER, 1999].

A dosagem de AcRACo é útil, pois as MC são soronegativas por conceito [ENGEL, 1984; MIDDLETON, 1996], mas é de difícil realização sistemática em nosso meio, devido ao alto custo do exame. Porém, as formas de MGO podem ter até 50% de soronegatividade [ANDREWS et al., 1993; HOWARD, 1995], tornando a distinção difícil nestes casos. As MGJ soronegativas são mais freqüentes nas doenças de início precoce que aquelas próximos à puberdade [ANDREWS et al., 1993].

O tratamento das MC baseia-se no suporte clínico, mas drogas anticolinesterásicas são úteis em alguns casos [ANDREWS et al., 1993]. De 8 pacientes com MC tratados com anticolinesterásico, 6 apresentaram resposta parcial, sendo que nos casos 21 e 32 houve resposta ao medicamento com

melhora significativa nas atividades de vida diária. A resposta ao BP tem sido relatada como variável [ANDREWS, 1998].

A resposta positiva ao uso de imunossupressores é um dado de relativa importância clínica, pois esses não são eficazes nas MC [MIDDLETON, 1996]. Em um paciente (caso 11), terapia com doses imunossupressoras de prednisona não modificou o quadro clínico. Essa foi proposta antes do nascimento do irmão, também afetado (caso 15). Para ANDREWS et al. [1993], a resposta terapêutica rápida e evidente após plasmaferese, em pacientes miastênicos soronegativos, seria elemento diferencial favorecedor ao diagnóstico de MGJ em relação às MC.

A partir de 1995, por consenso entre vários pesquisadores na área de miastenia, as MC foram classificadas em tipo 1, 2 e 3, e subtipos, com base em quadro clínico-laboratorial e tipo de herança genética [MIDDLETON, 1996].

Nossos casos 21 e 32 apresentaram quadro clínico-evolutivo sugestivo da síndrome miastênica infantil familiar (tipo Ia), entretanto ambos são casos esporádicos. Salienta-se porém que o caso 21 tem em sua história familiar que os pais são primos em primeiro grau e que seus bisavós o são igualmente. Em relação ao caso 32, a criança é filha única. Os casos 11 e 15, apresentaram quadro semelhante aos anteriores, são irmãos, têm TP positivo, mas não responderam ao uso de anticolinesterásico.

Os casos 8, 19, 20, 22 e 24, manifestaram expressões clínico-evolutivas sugestivas de MC do tipo Id (síndrome de deficiência de RACo).

Nos casos 1, 25 e 27, a apresentação conatal de ptose e oftalmoparesia flutuantes, e no caso 27, hipomímia facial, permitiu o diagnóstico de MC. O TP foi negativo (casos 1 e 27), e não houve resposta a anticolinesterásico via oral (caso 1) que lembra o tipo Ic (síndrome de deficiência de ACE) das MC, porém não observamos até o momento, escoliose, resposta pupilar lenta à luz ou diminuição de reflexos tendinosos, eventualmente descritos [HUTCHINSON et al., 1993]. Considerando que a citada síndrome é muito rara, com sete casos confirmados [ENGEL, 1994b] sugerimos como mais provável o tipo III das MC [MIDDLETON, 1996].

Além do diagnóstico diferencial entre a MGJ e as MC, cumpre-nos diferenciá-las da ptose e/ou oftalmoplegia congênitas, miopatia congênita por desproporção do tipo de fibras, miotonia congênita, miopatia miotubular, miopatias mitocondriais, processos expansivos cerebrais, botulismo ou intoxicações [NIGRO, 1994; LISAK, 1997].

Nos nossos casos, CK normal foi a regra e biópsias musculares foram realizadas em 3/12 pacientes com MC. O resultado de atrofia de fibras musculares do tipo II foi o encontrado em dois casos e normal em um. Segundo ENGEL [1993], nas MC podem ser encontradas preponderância de fibras do tipo I, atrofia de fibras do tipo II ou normalidade na biópsia muscular, mas alterações miopáticas podem ser encontradas na síndrome dos canais lentos

O diagnóstico diferencial da MG é extenso [DRACHMAN, 1994], embora frente a um determinado paciente é comum que a diferenciação seja mais restrita [LISAK, 1997]. Esta afirmação se tornou realidade em nossos casos 3, 10 e 29.

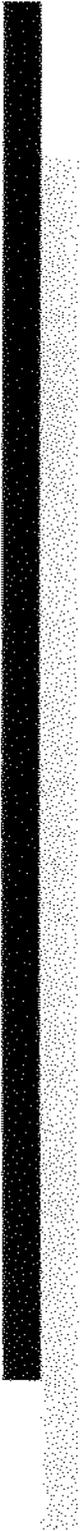
No caso 3, sinais neurológicos como ataxia apendicular bilateral, hiperatividade, antecedentes de hidrocefalia congênita e epilepsia em tratamento, ao lado de queixas subjetivas de fraqueza em membros e semiptose, levou-nos a investigações prioritárias de comprometimento do sistema nervoso central. O TP positivo poderia sugerir co-morbidade ou falso positivo. A TC de crânio não referendava descompensação mas o EEG apresentou anormalidades. O uso oral de BP não trouxe melhora significativa, mas a prednisona resultou em melhora leve nas doses iniciais. Com o aumento da dose, apresentou piora clínica, não retornando ao serviço. Posteriormente, contato telefônico proveu informações que permite manter o diagnóstico clínico de MGJ.

No caso 10, o quadro clínico poderia ser de MC ou MGJ de início precoce. O antecedente de atraso na marcha favorecia o primeiro. A associação de atraso motor e hipoacusia obrigava o diagnóstico diferencial com miopatias congênitas, entretanto, não referendadas pela biópsia muscular. O TER foi normal e o TP foi positivo, mas o tratamento com BP não foi eficaz. A prednisona trouxe

leve melhora mas insuficiente para o paciente e sua família manter o tratamento. Neste caso, a dosagem de AcRACo, se positiva, favoreceria o diagnóstico de MGJ precoce. Motivo pelo qual, aguardamos sua realização para diagnóstico mais definido. Como o grau de flutuação diuturna não tão intensa quanto o habitual na MGJ, optamos pelo diagnóstico de MC "possível".

No caso 29, a idade de início e o quadro clínico-evolutivo sugerem MC. A resposta ao uso do BP foi positiva e parcial, e a resposta ao uso de prednisona foi interpretada como inconclusiva, considerando que o tempo de uso foi breve e, possivelmente, em dose abaixo do nível imunossupressor. O TER em fase sintomática foi negativo, mas o AcRACo foi de 0,07 para o normal de 0,02 nmol/L. Este dado obriga-nos a classificá-lo como MGJ "provável", uma vez que a soropositividade é critério para doença autoimune; mas a resposta à prednisona não foi eficaz, como esperada. O uso da prednisona em nova abordagem terapêutica, se eficaz, referendaria o diagnóstico de MGJ e não tivemos oportunidade de realizá-la.

Na abordagem do paciente miastênico em faixa pediátrica, os critérios operacionais para diagnóstico em nível clínico foram necessários para a distinção em dois grandes grupos, MGJ e MC. O seguimento evolutivo e da resposta ao tratamento com BP e imunoterápicos foram igualmente necessários, provendo informações indiretas sobre a natureza autoimune ou não das doenças. Entretanto, a dosagem de AcRACo ligador, em todos os pacientes, seria o teste laboratorial de primeira linha [LENNON, 1997], fazendo a distinção nos casos soropositivos. Por isto, persistiremos nas tentativas ou estratégias para realizá-lo. Nos casos soronegativos, acrescenta-se complexidade ao diagnóstico, uma vez que pode tratar-se de MGJ soronegativa, MC ou outras doenças neuromusculares congênitas.



7. CONCLUSÕES

A miastenia, como sinal e sintoma, expressa por fadiga ou fraqueza flutuantes, com fatores de agravo e melhora, está presente na MGJ e nas MC.

Critérios clínicos como idade de início da miastenia, responsividade a anticolinesterásicos, imunossupressores e plasmaferese, grau de flutuação clínica, presença de doença semelhante em familiares, pais consangüíneos e retardo no desenvolvimento motor foram fundamentais para o diagnóstico.

De 32 casos de miastenia, 17 foram de MGJ, 12 de MC, dois MGJ "provável" e um MC "possível". Não houve predominância quanto ao sexo.

Nas MC, 75% dos casos tiveram apresentação clínica conatal e os demais até 2 anos de idade, sendo ptose palpebral e oftalmoparesia os sinais mais freqüentes. Na MGJ, as manifestações iniciais foram oculares em 53%, bulbares em 29,4% e generalizadas em 17,6% dos casos; 22,2% dos casos inicialmente oculares e 100% dos bulbares evoluíram para generalização.

O TP foi positivo em 100% dos casos de MGJ e em 81,2% nas MC, não sendo critério absoluto de distinção entre elas.

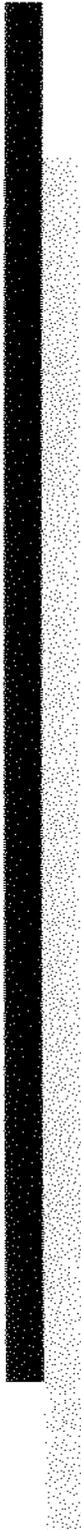
A TC de mediastino documentou aumento de volume do timo em cinco de 16 pacientes com MGJ e foram normais em sete dos examinados com MC.

O TER confirmou fadigabilidade em 41,6% (5/12) na MGJ e em 1/5 nas MC e não permitiu distinção entre as doenças.

A dosagem de AcRACo ligadores em oito casos de MGJ foi positiva em 62,5%, sendo quatro em cinco com MGG e um em três com MGO. Sua realização, nas formas precoces de miastenia, permitiria distinguir a doença autoimune soropositiva das congênitas, com maior precisão.

No tratamento da MGJ, usou-se prednisona em 14 pacientes, AZA em um, plasmaferese em dois e timectomia em seis. O BP foi prescrito como sintomático, na fase inicial do tratamento ou ao longo deste, se necessário; e em três casos, como droga única. Remissão, remissão farmacológica e melhora importante ocorreram em 64,7% dos casos.

O tratamento das MC foi de suporte e sintomático com BP.



SUMMARY

Juvenile Myasthenia Gravis (JMG) is an autoimmune disease whereas Congenital Myasthenic Syndromes (CM) are characterized by hereditary defective neuromuscular transmission. Both are relatively rare and potentially fatal, and knowledge of their distinctive features influences decision-making in diagnosis and treatment.

We did a retrospective analysis (1986 - 1998) of the patients diagnosed as having myasthenia with onset under 18 years of age at the Hospital of the Faculty of Medical Sciences, Campinas State University.

The diagnosis was based on fatigue or fluctuating muscle weakness associated with: positive prostigmine test (PT), decremental responses to repetitive nerve stimulation (RST), raised anti-acetylcholine receptor antibody titer (anti-AChR), clinical response to immunotherapy or plasmapheresis. Criteria for CM were: myasthenia onset before age two years, no myasthenic mother, delayed motor milestones, similar case in the family, consanguineous parents, negative anti-AChR, decremental or atypical response to RST, no improvement by immunosuppressive drugs.

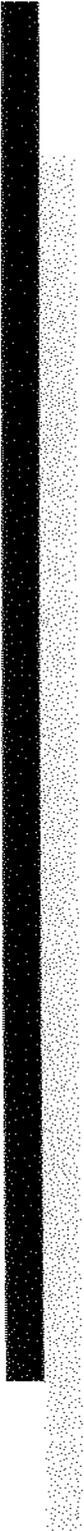
Thirty-two patients fulfilled criteria for myasthenia and the final classification was: 17 JMG, 12 CM, two "probable" JMG, one "possible" CM. No gender difference was found. CM had congenital onset in 75% of cases, and under age two in the others. Ocular initial presentation of JMG (OJMG) was predominant between four and seven years of age and generalized JMG (GJMG) after age 10. Two cases out of nine of ocular initial presentation later became generalized, while this occurred to all five with initially bulbar onset. The majority of CM patients presented ptosis and external ophthalmoplegia.

PT was positive in 100% of the JMG cases and in 81.2% of the CM. RST showed decremental response in 41.6% (5/12) of JMG patients and 20% (1/5) in CM. Anti-AchR was performed in eight JMG cases, 62.5% of which were positive (4/5 GJMG and 1/3 OJMG). Computed tomography of mediastinum was done in 23 patients, being 16 out of 17 with GJMG; five of these had thymus enlargement. In 7/12 CM, thymus was normal.

In the treatment of JMG, pyridostigmine bromide (BP) was used systematically as symptomatic drug. In three cases BP was the single drug used, two (GJMG and OJMG) with remission and one (OJMG) with mild improvement. In seven cases, BP was associated with prednisone, in five with prednisone and thymectomy, in one prednisone and plasmapheresis and in one with prednisone, azathioprine, plasmapheresis and thymectomy. Six patients underwent thymectomy (five GJMG and one OJMG). Thymus histopathology showed five cases of hyperplasia, two normal glands and one thymoma.

Clinical evolution of JMG was: remission, pharmacological remission or marked improvement in 64.7% of the cases; mild improvement in 23.5%, one case remained unchanged and two died.

PB was used in CM associated with supportive care. In two cases, there was marked improvement but in the others response was mild or absent. Two patients had no changes during treatment but eventually improved after it was stopped. Diagnosis of CM subtypes depends on sophisticated techniques unavailable in our country, so diagnosis in the present cases was based on syndromic features.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ABRAMSKY, O.; BRENNER, T.; LISAK, R.P.; ZEIDMAN, A.; BEYTH, Y.-
Significance in neonatal myasthenia gravis of inhibitory effect of amniotic fluid
on binding of antibodies to acetylcholine receptor. **Lancet** 2: 1333-1335,
1979.
- ANLAR, B.; ÖZDIRIM, E.; RENDA, Y.; YALAZ, K.; AYSUN, S.; TOPÇU, M.;
TOPALOĞLU, H. – Myasthenia gravis in childhood. **Acta Paediatr** 85: 838-
842, 1996.
- ANDREWS, P.I. – A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in
childhood. **Ann N Y Acad Sci** 841: 789-802, 1998.
- ANDREWS, P.I.; MASSEY, J.M.; HOWARD, J.F.; SANDERS, D.B.- Race, sex,
and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia
gravis. **Neurology** 44: 1208-1214, 1994.
- ANDREWS, P.I.; MASSEY, J.M.; SANDERS, D.B. – Acetylcholine receptor
antibodies in juvenile myasthenia gravis. **Neurology** 43: 977-982, 1993
- ASSIS, J.L. - História da miastenia grave. In: _____ - **Miastenia Grave**, São
Paulo, Sarvier, 1990a. p.3-5.
- ASSIS, J.L. – Aspectos clínicos. In: _____ - **Miastenia Grave**, São Paulo,
Sarvier, 1990b. p.7-45.
- ASSIS, J.L. – Tratamento. In _____ **Miastenia Grave**, São Paulo, Sarvier, 1990c.
p. 223-252.
- ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; ZAMBON, A.A.; SCAFF, M. - Juvenile myasthenia
gravis and thymectomy: report of ten cases. **Rev Hosp Clin Fac Med S
Paulo** 47: 234-236, 1992
- BARTOCCIONI, E.; EVOLI, A.; CASALI, C.; SCOPPETTA, C.; TONALI,
P.;PROVENZANO, C.- Neonatal myasthenia gravis: clinical and
immunological study of seven mothers and their newborn infants. **J
Neuroimmunol** 12: 155-161, 1986.
- BATOCCHI, A.P.; EVOLI, A.; PALMISANI, M.T.; LO MONACO, M.;
BARTOCCIONI, M.; TONALI, P. - Early-onset myasthenia gravis: clinical
characteristics and response to therapy. **Eur J Pediatr** 150: 66-68; 1990.

-
- BUNDEY, S.- A genetic study of infantile and juvenile myasthenia gravis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, **35**: 41-51, 1972.
- CAMPBELL, J.R.; BISIO, J.M.; HARRISON, M.W.; CAMPBELL, T.J. – Surgical treatment of myasthenia gravis in childhood. **J Pediatr Surg** **18**: 857-866, 1983.
- CARR, S.R.; GILCHRIST, J.M.; ABUELO, D.N.; CLARK, D.- Treatment of antenatal myasthenia gravis. **Obstet Gynecol** **78**: 485, 1991.
- CHRISTENSEN, P.B.; JENSEN, T.S.; TSIROPOULOS, I.; et al. -Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. **Acta Neurol Scand** **91**: 192-195, 1995.
- CHRISTENSEN, P.B.; JENSEN, T.S.; TSIROPOULOS, I.; SORENSEN, T.; KJAER, M.; HOJER-PEDERSEN, E.; RASMUSSEN, M.J.K.; LEHFELDT, E.; DE FINE OLIVARIUS, B.- Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989. **Neurology** **43**: 1779-1783, 1993.
- CORNBLATH, D.R. -Disorders of neuromuscular transmission in infants and children. **Muscle Nerve** **9**: 606-611, 1986.
- CUNHA, F.M.B.; SCOLA, R.H.; WERNECK, L.C. – Miastenia grave: avaliação clínica de 153 pacientes. **Arq Neuropsiquiatr** **57**: 457-464, 1999.
- DALAKAS, M.C.- Experience with IVIg in the treatment of patients with myasthenia gravis. **Neurology** **48** (Suppl 5): 64-69, 1997.
- DIAS-TOSTA, E.; AGUIAR, M.F.M.; BARBOSA, H.; VILELA, S.S.L. – Miastenia grave familiar. **Arq Neuropsiquiatr** **47**: 248-253, 1989.
- DONALDSON, J.O.; PENN, A.S.; LISAK, R.P.; ABRAMSKY, O.; BRENNER, T.; SCHOTLAND, D.L.- Antiacetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis. **Am J Dis Child** **135**: 222-226, 1981.
- DONAT, J.F.G.; DONAT, J.R.; LENNON, V.A.- Exchange transfusion in neonatal myasthenia gravis. **Neurology** **31**: 911-912, 1981.
- DONOHUE, K.M. – Nursing care of the patient with myasthenia gravis. **Neurol Clin** **12**: 369-385, 1994.

-
- DRACHMAN, D.B. – Myasthenia gravis (second of two parts). **N Eng J Med** **26**: 186-193, 1978.
- DRACHMAN, D.B. - Myasthenia Gravis. **Medical Progress** **330**: 1797-1807; 1994
- ENGEL, A.G. – Myasthenia Gravis and myasthenic syndromes. **Ann Neurol** **16**: 519-534, 1984.
- ENGEL, A.G.- The investigation of congenital myasthenic syndromes. **Ann N Y Acad Sci** **681**: 425-434, 1993.
- ENGEL, A.G. - Congenital myasthenic syndromes. In: LISAK, R.P. - **Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes**. New York, Marcel Dekker, 1994a. p. 33-62.
- ENGEL, A.G. – Congenital myasthenic syndromes. **Neurol Clin** **12**: 401-437, 1994b.
- ENGEL, A.G.; NAGEL, A.; WALLS, T.J.; HARPER, C.M.; WAISBURG, H.A.- Congenital myasthenic syndromes: I. deficiency and short open-time of the acetylcholine receptor. **Muscle Nerve** **16**: 1284-1292, 1993a.
- ENGEL, A.G.; OHNO, K.; SINE, S.M.- Congenital myasthenic syndromes – recent advances. **Arch Neurol** **56**: 163-167, 1999.
- ENGEL, A.G.; OHNO, K.; MILONE, M.; SINE, S.M.- Congenital myasthenic syndromes caused by mutations in acetylcholine receptor genes. **Neurology** **48** (Suppl 5): 28-35, 1997.
- ENGEL, A.G.; OHNO, K.; MILONE, M.; SINE, S.M.- Congenital myasthenic syndromes- new insights from molecular genetic and patch-clamp studies. **Ann N Y Acad Sci** **841**: 140-156, 1998.
- ENGEL, A.G.; UCHITEL, O.D.; WALLS, T.J.; NAGEL, A.; HARPER, C.M.; BODENSTEINER, J.- Newly recognized congenital myasthenic syndrome associated with high conductance and fast closure of the acetylcholine receptor channel. **Ann Neurol** **34**: 38-47, 1993b.
- FREITAS, M.R.G.; GOMES, S.E.G.; CINCINATUS, D.; GARCIA, J.M.M.; NEVARES, M.T.M.; HAHN, M.D. – Myasthenia gravis familiar: registro de dois irmãos. **Arq Neuropsiquiatr** **43**: 81-85, 1985.

-
- FUKUYAMA, Y.; SUZUKI, M.; SEGAWA, M.- Studies on myasthenia gravis in childhood, especially on its clinical course and prognosis. **Paediatr Univ Tokyo** 18: 57-68, 1970.
- GARABEDIAN, B.V.; EYMARD, B.; BACH, J.F.; MOREL, E.- Alpha-bungarotoxin blocking antibodies in neonatal myasthenia gravis: frequency and selectivity. **J Neuroimmunol** 21: 41-47, 1989.
- GARDNEROVA, M.; EYMARD, B.; MOREL, E.; FALTIN, M.; ZAJAC, J.; SADOVSKY, O.; TRIPON, P.; DOMERGUE, M.; GARABEDIAN, B.V.; BACH, J.F. - The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. **Neurology** 48: 50-54, 1997.
- GREER, M.; SCHOTHAND, M.- Myasthenia gravis in the newborn. **Pediatrics** 35: 101-108, 1960.
- GUTMANN, L. ; SEYBOLD, M.E. – Acetylcholine receptor antibodies in absence of neonatal myasthenia gravis. **Arch Neurol** 37: 738, 1980. [Letter].
- HARPER, M.C.- Pediatric disorders of the neuromuscular junction. **A A N # 7AC.002**, CD-ROM, 1999.
- HOLMES, L.B.; DRISCOLL, S.G.; BRADLEY, W.G. - Contractures in a newborn infant of a mother with myasthenia gravis. **J Pediatr** 96: 1067-1069, 1980.
- HOWARD, J.F. – Diagnostic tests for myasthenia gravis and myasthenic syndromes In: SANDERS, D.B. - Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. **A A N # 137**: 47-69; 1995.
- HUTCHINSON, D.O.; WALLS, T.J.; NAKANO, S.; CAMP, S.; TAYLOR, P.; HARPER, C.M.; GROOVER, R.V.; PETERSON, H.A.; JAMIESON, D.G.; ENGEL, A.G. – Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency. **Brain** 116: 633-653, 1993.
- KEESEY, J.C. – History of neuromuscular junction disorders. In: MISHRA, S. – History of neuromuscular disorders. **A A N # 331**: 21-40, 1995.

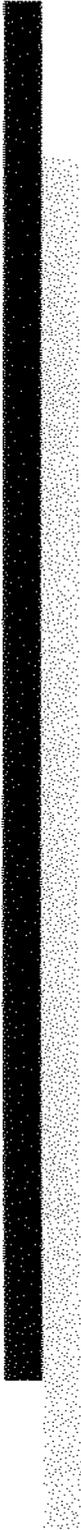
-
- KEESEY, J.; LINDSTROM, J.; COKELY, H.; HERRMANN JR, C. – Anti-acetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis. **N Eng J Med** **295**: 55, 1977.
- LANGE, D.J. – Electrophysiologic testing of neuromuscular transmission. **Neurology** **48** (Suppl 5): 18-22, 1997.
- LANSKA, D.J. – Indications for thymectomy in myasthenia gravis. **Neurology** **40**: 1828-1829, 1990.
- LEFVERT, A.K.; BERGSTRÖM, K.; MATELL, G.; OSTERMAN, P.O.; PIRSKANEN, R. – Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: clinical usefulness and pathogenetic implications. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **41**: 394-403, 1978.
- LEFVERT, A.K.; OSTERMAN, P.O. - Newborn infants to myasthenic mothers: a clinical study and an investigation of acetylcholine receptor antibody in 17 children. **Neurology** **33**: 133-138, 1983.
- LENNON, V.A. – Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. **Neurology** **48** (suppl 5): 23-27, 1997.
- LESHNER, R.T. – Myasthenia gravis and myasthenic syndromes in infants and children. In: SANDERS, D.B. - Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. **A A N # 137**; 31-45; 1995.
- LINDNER, A.; SCHALKE, B.; TOYKA, K.V.- Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. **J Neurol** **244**: 515-520, 1997.
- LISAK, R.P. – The clinical limits of myasthenia gravis and differential diagnosis. **Neurology** **48** (Suppl 5): 36-39, 1997.
- MASELLI, R.A.; RICHMAN, D.P.; WOLLMANN, R.L.- Inflammation at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. **Neurology** **41**: 1497-1504, 1991.
- MASSEY, J.M. – Clinical features of patients with myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: SANDERS, D.B. - Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. **A A N # 137**: 23-29; 1995.

-
- MASSEY, J.M.- Treatment of acquired myasthenia gravis. **Neurology** **48** (Suppl 5): 46-51, 1997.
- MEZA, M.P.; BENSON, M.; SLOVIS, T.L.- Imaging of mediastinal masses in children. **Radiol Clin North Am** **31**: 583-604, 1993.
- MIDDLETON, L.T. – Congenital myasthenic syndromes. **Neuromusc Disord** **6**: 133-136, 1996.
- MIDDLETON, L.T., CHRISTODOULOU, K.; DEYMEER, F.; SERDAROGLU, P.; OZDEMIR, C.; AL-QUDAH, A.K; AL-SHEHAB, A.; MAVROMATIS, I.; MYLONAS, I.; EVOLI, A.; TSINGIS, M.; ZAMBA, E.; KYRIALLIS, K.- Congenital myasthenic syndrome type Ia - clinical and genetic diversity. **Ann N Y Acad Sci** **841**: 157-166, 1998.
- MIER, A. K.; HAVARD, C.W.H.- Diaphragmatic myasthenia in mother and child. **Postgrad Med J** **61**: 725-727, 1985.
- MILLER, R.G.; MILNER-BROWN, H.S.; MIRKA, A.- Prednisone-induced worsening of neuromuscular function in myasthenia gravis. **Neurology** **36**: 729-732, 1986.
- MOREL, E.; EYMARD, B.; GARABEDIAN, B.V.; PANNIER, C.; DULAC, O.; BACH, J.F. Neonatal myasthenia gravis: a new clinical and immunologic appraisal on 30 cases. **Neurology** **38**: 138-142, 1988.
- MORITA, M.P.A. – **Miastenia grave na infância: estudo de quatorze pacientes.** São Paulo, 1993. [Tese – Mestrado – Escola Paulista de Medicina]
- NAKAO, K.; NISHITANI, H.; SUZUKI, M.; OHTA, M.; HAYASHI, K.- Anti-acetylcholine receptor IgG in neonatal myasthenia gravis. **N Engl J Med** **297**: 169-170, 1977.
- NAMBA, T.; BROWN, S.B.; GROB, D.- Neonatal myasthenia gravis: report of two cases and review of the literature. **Pediatrics** **45**: 488-504, 1970.
- NAMBA, T.; BRUNNER, N.G.; BROWN, S.B.; MUGURUNA, M.; GROB, D.- Familial miastenia gravis. **Arch Neurol** **25**: 61-72, 1971.

-
- NIGRO, M.A.- Myasthenia gravis in infancy and childhood. In: LISAK, R.P.- **Handbook of myasthenia gravis and myasthenic syndromes**. New York, Marcel Dekker, 1994. p. 63-79.
- OHTA, M.; MATSUBARA, F.; HAYASHI, K.; NAKAO, D.; NISHITANI, H.- Acetylcholine receptor antibodies in infants of mothers with myasthenia gravis. **Neurology** **31**: 1019-1022, 1981.
- OOSTERHUIS, H.J.G.H. & KUKS, J.B.M.- Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. **Curr Opin Neurol Neurosurg** **5**: 638-644, 1992.
- OSSERMAN, K.E.; GENKINS, G. - Studies in myasthenia gravis: review of a twenty year experience in over 1200 patients. **Mt Sinai J Med** **38**: 497-537, 1971.
- PALACE, J.; WILES, C.M.; NEWSON-DAVIS, J.- 3,4-diaminopyridine in the treatment of congenital (hereditary) myasthenia. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **54**: 1069-1072, 1991.
- PASTERNAK, J.F.; HAGEMAN, J.; ADAMS, M.A.; PHILIP, A.G.S.; GARDNER, T.H. - Exchange transfusion in neonatal myasthenia. **J Pediatr** **99**: 644-646, 1981.
- PHILLIPS II, L.H.; TORNER, J.C.; ANDERSON, M.S.; COX, G.M. - The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. **Neurology** **42**: 1888-1893, 1992.
- POURMAND, R. - Myasthenia gravis. **Dis Mon Feb**: 73-109, 1997.
- RAMELLI, G.P.; STURZENEGGER, M.; BIANCHETTI, M.G.; VASSELLA, F. - Thymectomy in children with generalized myasthenia gravis. **Neuropediatrics** **28**: 292, 1997. [Letter]
- RIEMERSMA, S.; VINCENT, A.; BEESON, D.; NEWLAND, C.; HAWKE, S.; GARABEDIAN, B.V.; EYMARD, B.; NEWSOM-DAVIS, J.- Association of arthrogyrosis multiplex congenita with maternal antibodies inhibiting fetal acetylcholine receptor function. **J Clin Invest** **98**: 2358-2363, 1996.
- ROACH, E.S.; BUONO, G.; MCLEAN JR., W.T.; WEAVER JR, R.G.- Early-onset myasthenia gravis. **J Pediatr** **108**: 193-197, 1986.

-
- RODRIGUEZ, M.; GOMEZ, M.R.; HOWARD, F.M.; TAYLOR, W.F.- Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. **Ann Neurol** **13**: 504-510, 1983.
- ROSES, A.D.; OLANOW, C.W.; MCADAMS, M.W.; Lane R.J.M. – No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis. **Neurology** **31**: 220-224, 1981
- SANDERS, D.B. - The treatment of patients with myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: _____. - Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. **A A N # 137**: 1-21, 1995.
- SANDERS, D.B., HOWARD, J.F.- Single fiber EMG in myasthenia gravis. **Muscle Nerve** **9**: 809-819, 1986.
- SEYBOLD, M.E.- Thymectomy in childhood myasthenia gravis. **Ann N Y Acad Sci** **841**: 731-741, 1998.
- SEYBOLD, M.E.; DRACHMAN, D.B.- Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. **N Eng J Med** **290**: 81-84, 1974.
- STORM-MATHIESEN, A. – Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. **Acta Neurol Scand** **70**: 274-284, 1984.
- STRICKROOT, F.L.; SCHAEFFER, R.L.; BERGO, H.L.- Miasthenia gravis occurring in an infant born of a myasthenic mother. **J A M A** **120**: 1207-1209, 1942.
- STUMP, X.M.G.R.G. –Tomografia axial computadorizada do mediastino anterior, In: ASSIS J.L. **Miastenia Grave**, São Paulo, Sarvier, 1990. p. 47-52.
- TRANCHANT, C.; EHRET, C.; LABOURET, P.; GASSER, B.; WARTER, J.M. – Arthrogrypose et myasthénie maternelle – risque de récurrence. **Rev Neurol** **147**: 62-64, 1991.
- TRIGGS, W.J.; BERIC, A.; BUTLER I.J.; ROONGTA, S.M.- A congenital myasthenic syndrome refractory to acetylcholinesterase inhibitors. **Muscle Nerve** **15**: 267-272, 1992.
- VERNET-DER GARABEDIAN, B.; LACOKOVA, M.; EYMARD, B.; MOREL, E.; FALTIN, M.; ZAJAC, J.; SADOVSKY, O.; DOMMARGUES, M.; TRIPON, P.;

-
- BACH, J.F.- Association of neonatal myasthenia gravis with antibodies against the fetal acetylcholine receptor. **J Clin Invest** **94**: 555-559, 1994.
- VIAL, C.; CHARLES, N.; CHAUPLANNAZ, G.; BADY, B. - Myasthenia gravis in childhood and infancy: usefulness of electrophysiologic studies. **Arch Neurol** **48**: 847-849, 1991.
- VINCENT, A.; NEWLAND, C.; BRUETON, L.; BEESON, D.; RIEMERSMA, S., HUSON, S.M.; NEWSOM-DAVIS, J.- Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen. **Lancet** **346**: 24-25, 1995.
- YOUNGER, D.S.; WORRALL, B.B.; PENN, A.S.- Myasthenia gravis: historical perspective and overview. **Neurology** **48** (suppl 5): 1-7, 1997.
- YOUSSEF, S. – Thymectomy for myasthenia gravis in children. **J Pediatr Surg** **18**: 537-541, 1983.



ANEXO

Anexo 1: Identificação da casuística em relação a diagnóstico, sexo, idade de início dos sintomas, idade na primeira consulta, tempo de seguimento

Caso nº	diagnóstico	Sexo	Idade início sintomas	Idade primeira consulta	Tempo de timectomia	Tempo de seguimento
1	MC	F	24 m	5 a		8 a
2	MGJ-MGG	F	10 a	11 a	1 a 5m	4 a
3	MGJ provável	F	8 a	8 a		2 a
4	MGJ-MGG	M	12 a	12 a		3 m
5	MGJ-MGO	M	6 a	6 a		8 a 4m
6	MGJ-MGG	F	14 m	16 m		6 a 5m
7	MGJ-MGG	F	4 a	4 a		7 a 5m
8	MC	F	Nascimento	3 a		6 a
9	MGJ-MGO	M	4 a	4 a		6 a
10	MC possível	M	2 a	7 a		2 a 2m
11	MC	M	Nascimento	8 a		6 a
12	MGJ-MGO	F	3 a	5 a		6 a 4m
13	MGJ-MGG	M	14 a	14 a	4 a 6m	6 a 3m
14	MGJ-MGO	F	15 a	17 a	5 a	5 a 4m
15	MC	M	1 m	6 m		5 a
16	MGJ-MGO	F	6 a	6 a		3 a 7m
17	MGJ-MGG	F	10 a	11 a	1 a 6m	3 a
18	MGJ-MGG	F	10 a	12 a	3 a*	5 m
19	MC	M	Nascimento	3 a		3 a
20	MC	F	Nascimento	6 a		3 a
21	MC	M	Nascimento	6 a		3 a
22	MC	F	21 m	21 m		3 a
23	MGJ-MGO	M	3 a	17 a		6 m
24	MC	F	Nascimento	3 a		1 a 8m
25	MC	M	Nascimento	9 m		3 m
26	MGJ-MGG	M	17 a	17 a	1 m	2 a
27	MC	F	Nascimento	6 a		1 a
28	MGJ-MGO	M	11 a	12 a		1 a
29	MGJ provável	M	11 m	7 a		1 a
30	MGJ-MGG	F	14 a	17 a		9 m
31	MGJ-MGG	M	14 a	15 a		3 m
32	MC	F	Nascimento	4 m		1 a

Legenda: a = ano(s); m = mês(es).

* paciente foi seguida em outro serviço. Informações fornecidas pelo médico assistente e por familiares