

ESCLERODERMIA, TIREOIDITE E MIASTENIA GRAVE

ESTUDO DE UM CASO

ANTONIO L. DOS SANTOS WERNECK, TAMARA CHECCACCI-BALOD,
GRAÇA TUMA

RESUMO — Uma paciente de 36 anos com miastenia grave desenvolveu após dois anos intolerância ao frio, o que conduziu ao diagnóstico de tireoidite de Hashimoto. Quatro anos mais tarde apresentou pele espessada nas mãos (esclerodermia limitada). O quadro clínico e os exames complementares encaminharam o diagnóstico para a forma CREST de esclerodermia sistêmica progressiva. Discute-se a dificuldade diagnóstica da esclerodermia, assim como suas síndromes de superposição. Doença de Hashimoto e miastenia grave constituem associação pouco frequente. A presença de esclerodermia e miastenia grave é rara. Não encontramos na literatura a coincidência destas três doenças.

PALAVRAS-CHAVE: miastenia grave, tireoidite, esclerodermia.

Scleroderma, thyroiditis and myasthenia gravis: case report.

SUMMARY — A thirty-six years old woman with myasthenia gravis developed cold intolerance after two years, and Hashimoto's thyroiditis diagnosis was established. Four years later she exhibited skin thickening (limited scleroderma). Laboratory and clinical findings suggested the CREST type of systemic sclerosis. Difficulty in scleroderma diagnosis is discussed, as overlap of syndromes. Hashimoto's thyroiditis and myasthenia gravis are infrequently associated. Occurrence of scleroderma and myasthenia gravis in the same patient is rare. The coincidence of these three disorders was not found in literature.

KEY WORDS: myasthenia gravis, thyroiditis, scleroderma.

Doença auto-imune é reconhecida quando existem reações entre auto-anticorpos e auto-antígenos, determinando manifestações clínicas. Schoenfeld e Schwartz¹⁸ referem semelhanças imunogenéticas, comuns às doenças auto-imunes, como fator primordial, pois existe ocorrência da simultaneidade. Esclerose sistêmica progressiva (ESP), tireoidite de Hashimoto (TH) e miastenia grave (MG) caracterizam-se por patogenia auto-imune e diagnóstico não surpreendente. Embora a associação de doenças auto-imunes seja comum, não encontramos na literatura relatos de pacientes que apresentassem concomitantemente estas três afecções.

Na presente exposição relata-se o caso de uma paciente com essa tríade, em que a ESP aparece com manifestações da forma CREST (calcinose, Raynaud, disfunção esofageana, esclerodactilia e telangiectasia). O CREST constitui subtipo da forma sistêmica desta doença; no tipo difuso o envolvimento visceral é mais frequente. É também doença de curso benigno e lento, com acometimento maior da pele nas extremidades. A presença de anticorpo anticentrômero ocorre em 44% a 98% dos casos de ESP^{6,23}, sendo mais frequente e característico da forma CREST. Sua presença é evidência de melhor prognóstico devido a menor incidência de lesões viscerais. Em uma série de pacientes com doenças do colágeno⁶, aqueles com anticorpos anticentrômero ou já apresentavam CREST ou tinham

Estudo realizado no Serviço de Neurologia do Hospital Central do Instituto de Assistência aos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HC/IASERJ). Aceite: 17-março-1993.

Dr. Antonio Luiz dos Santos Werneck — Rua João de Barros 137 apto. 601 - 22441-100 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

fenômeno de Raynaud com evolução posterior para CREST. Em outra série²³, 25% dos pacientes com fenômeno de Raynaud idiopático sem outros sinais e sintomas de CREST apresentavam anticorpos anticentrômero. Segundo Kallenberg⁹, estes pacientes podem ter variante precoce ou frustra do CREST e devem ser acompanhados clinicamente. Tuma²³, estudando marcadores sorológicos em ESP, concluiu que o anticorpo anticentrômero é importante teste para a forma CREST, sem no entanto ser definitivo, porém característico deste subgrupo.

RELATO DO CASO

RMO, 36 anos, feminina, branca, natural do RJ, casada, registro HC/IASERJ 478378 e matrícula 176926-4. Em 1986, iniciou quadro progressivo de fraqueza generalizada com piora durante o dia. Após a realização do teste com tensilon e eletroneuromiografia, foi feito diagnóstico de MG. Tomografia computadorizada de tórax revelou presença de massa tímica. A paciente foi timectomizada e a histopatologia mostrou hiperplasia tímica. Houve discreta piora sintomática nos dois meses subsequentes e melhora progressiva a partir desse período, sem no entanto terem desaparecido os sintomas da doença até o momento. Em 1988 a paciente apresentava intolerância ao frio, sendo submetida a dosagem dos hormônios tireoidianos com os seguintes resultados: T3 100 mcg/dl, T4 2 mcg/dl e TSH 21 mUI/ml. Com esse quadro funcional de hipotireoidismo primário, foi feita a pesquisa dos anticorpos antimicrosossomiais e antitireoglobulina, que se revelaram 1/1,6 e 1/5 respectivamente. Uma vez estabelecido o diagnóstico de TH, a paciente passou a fazer uso de Tetroid 100 µg, permanecendo eutireóidea. Em 1992, compareceu à consulta com queixas de poliartralgia e disfagia, sintoma este atribuído a MG, embora tentativa de correção desta com Mestinon tenha sido infrutífera. A paciente foi reinternada no Serviço de Neurologia e o exame clínico revelou pele espessada nas extremidades (Fig. 1) e face. A investigação do fenômeno de Raynaud foi positiva. Biópsia de pele revelou esclerose cutânea (Figs. 2 e 3). VHS normal. Células LE e anticorpo anti-nuclear (FAN) negativos. Fixação de complemento, creatinofosfokinase (CPK) e desidrogenase láctica (DLH) com índices normais. Anticorpo anticentrômero (células HEp2) positivo. A paciente passou a fazer uso de colchicina, não mais se queixando de dores articulares e relatando discreta melhora da disfagia.

COMENTARIOS

ESP é colagenose adquirida relativamente incomum (1/100000), com dificuldade diagnóstica, cujos sinais e sintomas podem estar mesclados aos de outras colagenoses. Nos casos de doença mista do tecido conjuntivo acrescentam-se à

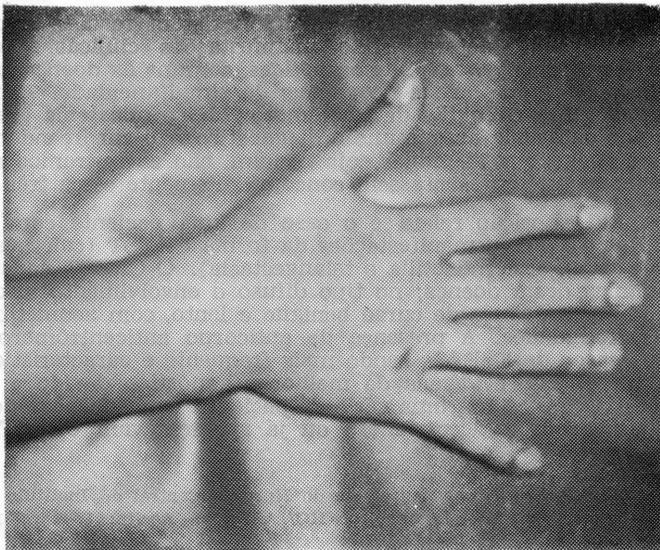


Fig. 1. RMO. Esclerodactília e artrite.

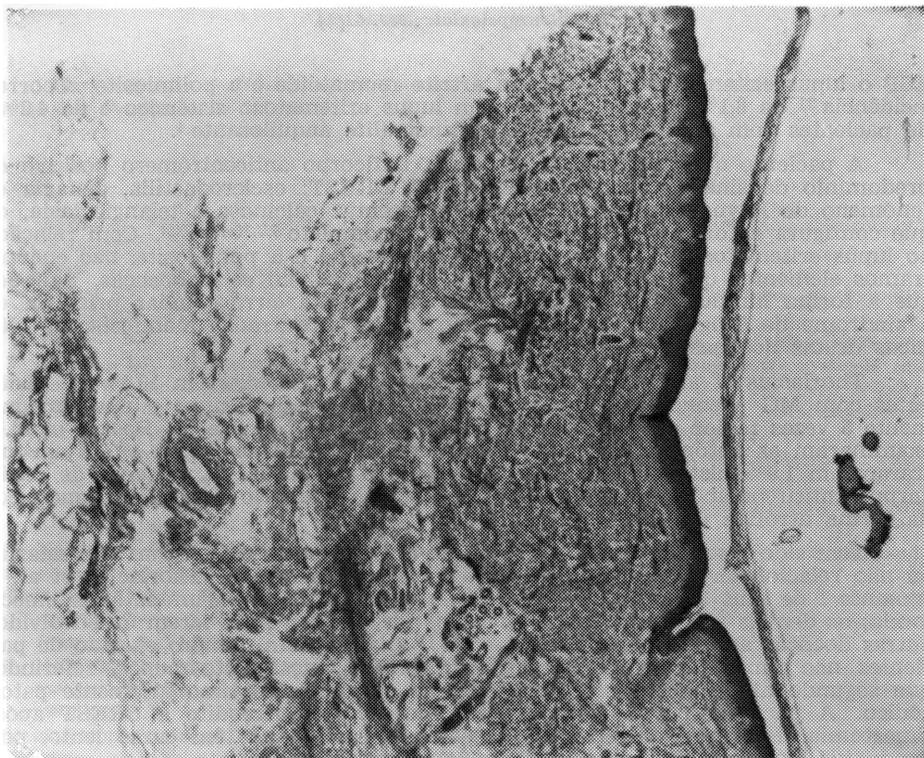


Fig. 2. Caso RMO. Epiderme sem alterações. Derme apresentando espessamento às custas de fibras colágenas, estendendo-se até o tecido subcutâneo. Observam-se, à direita, glândulas sudoríparas atrofiadas (40X).

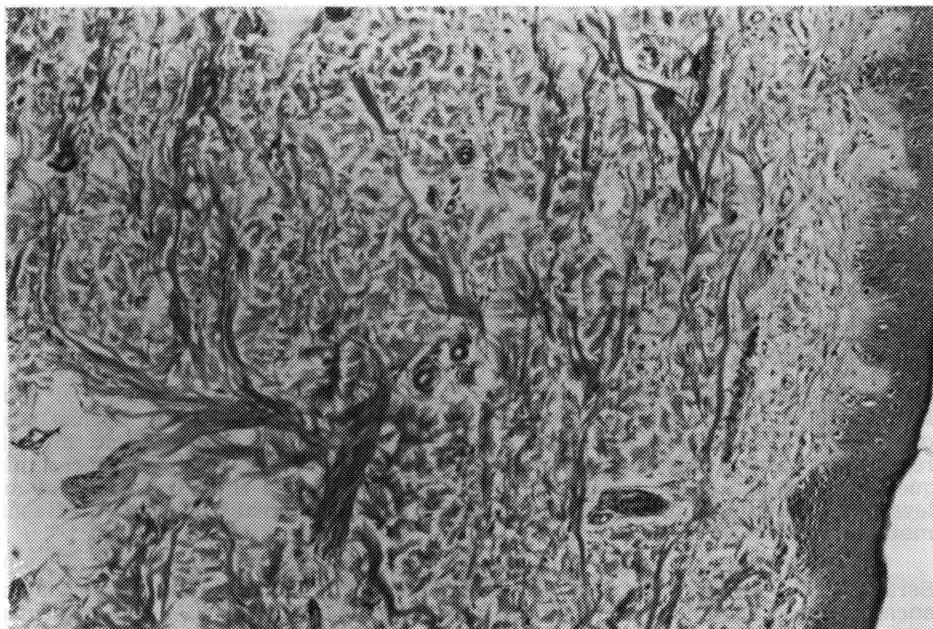


Fig. 3. Caso RMO. Presença de anexos cutâneos rarefeitos em meio a feixes colágenos espessos, fortemente eosinofílicos.

ESP o lupus eritematoso sistêmico, a artrite reumatóide e a polimiosite. Ocorre incidência²¹ de 8,1% de miastênicos com lupus eritematoso sistêmico e de 4,2% de pacientes com artrite reumatóide e espondilite anquilosante⁴.

A paciente que registramos apresenta anticorpo anticentrômero positivo e predomínio de sinais e sintomas clínicos de CREST: esclerodactilia, disfagia e fenômeno de Raynaud sem, no entanto, apresentar calcinose e telangiectasia, o que configura a forma de CRST ou CREST incompleto^{5,7,10,11,20,23}. Com relação ao lupus eritematoso sistêmico, à artrite reumatóide e à polimiosite, não encontramos elementos clínicos e laboratoriais que indicassem estas doenças. Sabe-se que a forma limitada CREST pode estar associada a cirrose biliar primária e a síndrome de Sjögren, mas também não foram encontradas manifestações clínicas destas doenças¹⁵.

Thorlacius et al.²¹ descrevem a ocorrência de tireoidite em 10,4% de pacientes com MG e concluem que o risco de tireoidite auto-imune é aproximadamente 5 vezes maior em miastênicos que na população em geral. Becker et al.³ examinaram as autópsias de grupo de pacientes que apresentavam MG e encontraram em 1,9% histopatologia demonstrativa de tireoidite. A presença de anticorpos antitireodianos associada a hipotireoidismo primário levou ao diagnóstico da forma atrófica da TH.

Tem sido discutido se a associação de doenças auto-imunes com MG estaria ou não relacionada à presença de timo. No levantamento de Thorlacius et al.²¹ somente 1 de seus 17 pacientes desenvolveu outra doença auto-imune após timectomia; os demais não foram timectomizados ou o foram após terem desenvolvido outras doenças auto-imunes. Monden et al.¹⁴ encontraram número elevado de pacientes não timectomizados que tinham outras doenças auto-imunes, referindo que segundo alguns autores, isto seria uma evidência de timo altamente patogênico. A paciente por nós apresentada desenvolveu tireoidite e CREST após timectomia. Sabemos, entretanto, que estas duas doenças têm curso lento, podendo ter curso assintomático durante longo período.

Outro aspecto a ser considerado relaciona-se à patologia do timo. Goulon et al.⁸ encontraram timoma em cerca de 40% de seu grupo de miastênicos com outras doenças auto-imunes. Scherbaum et al.¹⁷ encontraram doenças auto-imunes entre miastênicos que não tinham timoma. A paciente motivo de nosso relato tinha hiperplasia tímica e outras duas doenças contribuindo ainda mais para esta relação antagônica entre malignidade tímica e doenças auto-imunes de associação²¹.

Em nossa revisão, encontramos apenas um caso de ESP associado a MG¹³. Assis et al., analisando grupo de 488 pacientes com MG, encontraram 72 doentes com outra doença associada². Neste grupo foram descritos dois pacientes com ESP (0,5%). No entanto, estes pacientes só desenvolveram sinais de MG após o emprego de D-penicilamina (DPA). Existem outros registros de síndrome miastênica em pacientes com ESP após o uso de DPA, assim como em outras colagenoses^{1,12,13,15,16,22}. Assis² ressalta a importância da DPA no aspecto auto-imune das doenças em que esta droga foi empregada. Deste modo, justificam-se os raríssimos casos de MG em pacientes com doença de Wilson. Alguns autores^{15,22,25} descreveram presença de anticorpos anti-acetilcolina (AChR) em doentes que tiveram MG após usarem DPA. Assis conclui que a MG induzida por DPA estaria ligada não somente ao efeito da droga mas, também, a predisposição imunogenética do indivíduo².

A doença de Hashimoto ocorre em baixa percentagem de pacientes com MG. Aarli et al.¹ estudaram grupo de 40 pacientes e encontraram apenas três com tireoidite crônica. Um destes pacientes iniciou sua tireopatia com hipertireoidismo, para depois tornar-se hipotireóide. No entanto, podemos presumir que outros pacientes com MG e tireoidite tenham função tireoidiana normal ou levemente diminuída, tornando difícil saber a incidência real da doença de Hashimoto na MG.

Concluindo, nos parece importante ressaltar a associação de MG e ESP. Será tão rara assim? Sabemos que disfagia é sintoma comum a ambas as doenças e que o fenômeno de Raynaud ocorre em pelo menos 95% dos pacientes com ESP^{24,27}. Há, portanto, indicação de que a investigação do fenômeno de Raynaud deve ser feita em pacientes com MG, para o diagnóstico de ESP e de outras colagenoses²⁶.

Agradecimento — Nossos agradecimentos à Dra. Eliane Francine Simon, do Serviço de Anatomia Patológica do HC/IASERJ.

REFERÊNCIAS

1. Aarli JA, Thunold S, Heiman P. Thyroiditis in myasthenia gravis. *Acta Neurol* 1978, 58:121-127.
2. Assis JL. Miastenia Grave. São Paulo: Sarvier, 1990, p 18-19.
3. Becker KI, Titus JH, McConahey WM, Woolner LB. Morphologic evidence of thyroiditis in myasthenia gravis. *JAMA* 1964, 187:994-996.
4. Bennett RM. Scleroderma overlap syndromes; *Rheum Clin North Am* 1990, 16:185-197.
5. Cattogio LJ, Bernstein RM, Black CM. Serological markers in progressive systemic sclerosis: clinical correlations. *Clin Rheum Dis* 1983, 42:23-25.
6. Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH. Anticentromere antibody: an imunological marker of a subset of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1985, 119:381-389.
7. Fritzier MJ, Klinzelle TD, Garbutt E. The CREST syndrome: a distinct serologic entity with antientromer antibodies. *Am J Med* 1980, 69:520-526.
8. Goulon M, Estournet B, Tulliez M. Myasthenia gravis and associated diseases. *Internat J Neurol* 1980, 14:61-72.
9. Kallenberg CGM. Early detection of connective tissue diseases in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990, 16:11-30.
10. Kleinsmith DM, Heinzlering RH, Burnham TK. Antinuclear antibodies as immunologic markers for a benign subset and different clinical characteristics of scleroderma. *Arch Dermatol* 1982, 118:882-885.
11. McCarty GA, Rice JR, Bembe HL. Anticentromere antibody: clinical correlations and association with favorable prognosis in patients with scleroderma variants. *Arthr Rheum* 1983, 26:1-7.
12. Marchiori PE, Scaff M, Cossermelli W, Assis JL. Miastenia grave induzida por D-penicilamina em pacientes com esclerose sistêmica progressiva. *Arq Neuropsiquiatr* 1984, 42:380-383.
13. Mitchell GW, Lichteufeld PA, McDonald CJ. Myasthenia gravis and scleroderma. *JAMA* 1975, 233:531.
14. Monden Y, Uyama T, NekaHara K. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis with other autoimmune diseases. *Ann Thorac Surg* 1986, 41:189-192.
15. Murray-Lyon IM, Thompson RPH. Scleroderma and primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1970, 3:250-259.
16. Russel AS, Lindstrom JM. Penicillamine induced myasthenia gravis associated with antibodies to acetylcholine receptors. *Neurology* 1978, 28:847-849.
17. Scherbaum WA, Schumm F, Maisch B. Myasthenia gravis: overlap with poliendocrine autoimmunity. *Klin Wochenschr* 1983, 61:509-515.
18. Schoenfeld Y, Schwartz RS. Immunology and genetic factors in autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1984, 311:1019-1029.
19. Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990, 16:1-10.
20. Steen VD, Ziegler GI, Rodnam GP. Clinical and laboratorial associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1984, 27:125-129.
21. Thorlacius S, Aarli JA, Matrer Johnsen HJ. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relations to thymectomy. *Acta Neurol Scand* 1989, 80:290-295.
22. Torres FC, Griggs RC, Baum J, Penn SA. D-penicillamine induced myasthenia gravis in progressive systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1980, 23:505-508.
23. Tuma F. Marcadores sorológicos na esclerose sistêmica. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1985, p 70-71.
24. Vayssairat M, Fliessinger JN, Housset E. Phénomène de Raynaud: étude progressive de 100 cas. *Nouv Presse Med* 1979, 8:2177-2180.
25. Vincent A, Newson Davis J. Acetylcholine receptor antibodies in D-penicillamine associated myasthenia gravis. *Lancet* 1978, 1:1246.
26. Wild W, Beetham WP. Erosive arthropaty in systemic scleroderma. *JAMA* 1975, 232:511-512.
27. Willerson JT, Thompon RH, Hookman P. Reserpine in Raynaud's disease and phenomenon. *Ann Intern Med* 1970, 72:17-27.