

MIASTENIA GRAVE COM RESPOSTA ELETROGRÁFICA DE SÍNDROME MIASTÊNICA

RELATO DE UM CASO

*LINEU CESAR WERNECK **

*PAULO CESAR TREVISOL BITTENCOURT ***

*EDISON MATOS NÓVAK **

A miastenia grave é doença de origem imunológica, causada pela produção de anticorpos contra os receptores pós-sinápticos das placas motoras^{9,10,11,27}. A reação imunológica ocasiona diminuição dos receptores disponíveis para acetilcolina na junção neuromuscular^{5,27}, apesar de liberação normal dos “quanta” de acetilcolina^{5,28}, pela porção pré-sináptica das placas. A redução destes receptores será responsável pelas respostas fisiológicas encontradas nos doentes, como o decremento nos testes de estimulação repetitiva a baixa e alta frequência. Por outro lado, na síndrome miastênica (Eaton-Lambert)⁶ existe incremento da resposta eletrofisiológica na estimulação repetitiva dos nervos periféricos⁶ e importante facilitação pós-tetânica ou com exercício²⁴.

A associação de miastenia grave com síndrome miastênica tem sido raramente relatada^{1,19,22,24,26,29}, como no caso que agora apresentamos.

OBSERVAÇÃO

OR, registro HC 408430, 61 anos de idade, sexo masculino e cor branca. História -- Seis meses antes da admissão notou diminuição da força muscular dos membros superiores durante realização de tarefas habituais, tendo de interrompê-las por algum período para descansar. Concomitante notou diminuição da resistência à marcha, com encurtamento progressivo das distâncias, sendo que pela manhã possuía maior resistência. Quatro meses antes da admissão notou episódios de diplopia transitória, disfagia no final das refeições e após falar muito, sua voz ficava débil e ininteligível. Antecedentes — Malária aos 25 anos de idade. Exame físico — Pressão arterial 145x90 mmHg, frequência respiratória 20 mrpm. Cabeça, pescoço, tórax, coração, abdômen, genitália e extremidades normais. Exame neurológico — Funções corticais, sensibilidade, coordenação e tono normais. Ptose palpebral bilateral, exacerbando-se ao manter o olhar fixo

Trabalho realizado na Especialidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná: * Professor Assistente de Neurologia; ** Residente de Neurologia.

para cima; paresia dos músculos reto laterais oculares; força muscular normal, mas com a repetição dos movimentos contra a resistência surgia fadiga precoce, principalmente nos músculos proximais; hiporreflexia profunda simétrica. Investigação — Hemograma, VHS, glicemia, uréia, creatina, triglicerídios, colesterol, lipídios totais, ácido úrico, sódio, potássio, cálcio, cloretos, fosfatases alcalina e ácida, eletroforese de proteínas, mucoproteínas, proteína C-reativa, fatores antinucleares, pesquisa de células LE, VDRL, creatinaquinase, desidrogenase láctica, aldolase, transaminases, parcial de urina, 17 KS e 17 OH urinários, líquido cefalorraquidiano e eletrocardiograma normais. Testes de estimulação repetitiva foram feitos com estímulos elétricos supra-máximos sobre o nervo mediano, com eletrodos colocados sobre o músculo oponente do polegar, após imobilização total da mão. Estes estímulos foram dados com frequência de 3 por segundo, imediatamente após, 30 segundos e após 2 minutos de intensa contração durante 1 minuto do músculo oponente do polegar. Foi constatado incremento de 275% na fase imediatamente pós-exercício e 144% dois minutos após o mesmo, em relação ao estímulo basal inicial (Fig. 1). Estimulação repetitiva com 10 estímulos elétricos por segundo revelou 377% de incremento em relação ao potencial inicial. Raio-X de tórax, urografia excretora, enema opaco e seriografia gastroduodenal foram normais. Biópsia de músculo quadriceps, processado pela histoquímica com as técnicas habituais 31 revelou atrofia

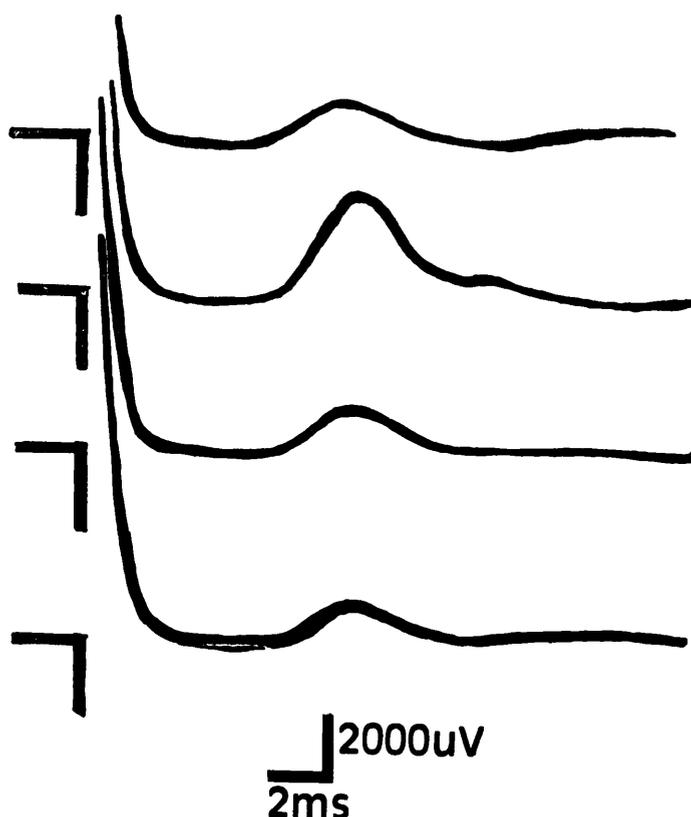


Fig. 1 — Estímulos repetitivos a 3/segundo, superpostos, músculo oponente do polegar. O primeiro traçado é o controle basal; o segundo demonstra incremento imediatamente após o exercício; o terceiro e o quarto após 30 e 120 segundos após o término do exercício.

de fibras do tipo II, como as encontradas em miastenia grave³². Imunofluorescência para IgG e complemento foram positivos em diversos pontos das fibras musculares (placas?). Evolução — Entre 1976 e 1983, foi reinvestigado com raio-X de tórax, seriografias gastroduodenais, urografias excretoras, enemas opacos e laboratorialmente, em três ocasiões, sem nenhuma evidência de neoplasia. Os testes eletrográficos foram repetidos, sempre apresentando incremento que variavam imediatamente após o exercício de 262 a 418% de incremento em relação à resposta obtida em repouso (Fig. 2). Em um dos testes, apresentou resposta típica de miastenia grave com decremento de 43%, com discreto incremento após exercício. Também em uma ocasião, foi testado o músculo biceps, com incremento de 346% em relação aos estímulos iniciais antes do exercício (Fig. 3 e Tabela 1). Nos estímulos iniciais, existia decremento típico de miastenia gravis, que persistia nos potenciais incrementados após o exercício (Fig. 2). Foi tratado com piridostigmine 60 mg cada 3-4 horas, com melhora significativa da astenia. Desapareceu a diplopia, disfagia e disfonia. Durante a evolução recebeu prednisona 100 mg/dia e em consequência apresentou importante redução da força muscular. Com o ajuste da dose para 40 mg/dia em dias alternados e associado a piridostigmine ficou totalmente assintomático. Na última visita, estava sendo mantido 5 mg de prednisona em dias alternados e piridostigmine 60 mg 4 vezes ao dia, permanecendo sem qualquer sintoma.

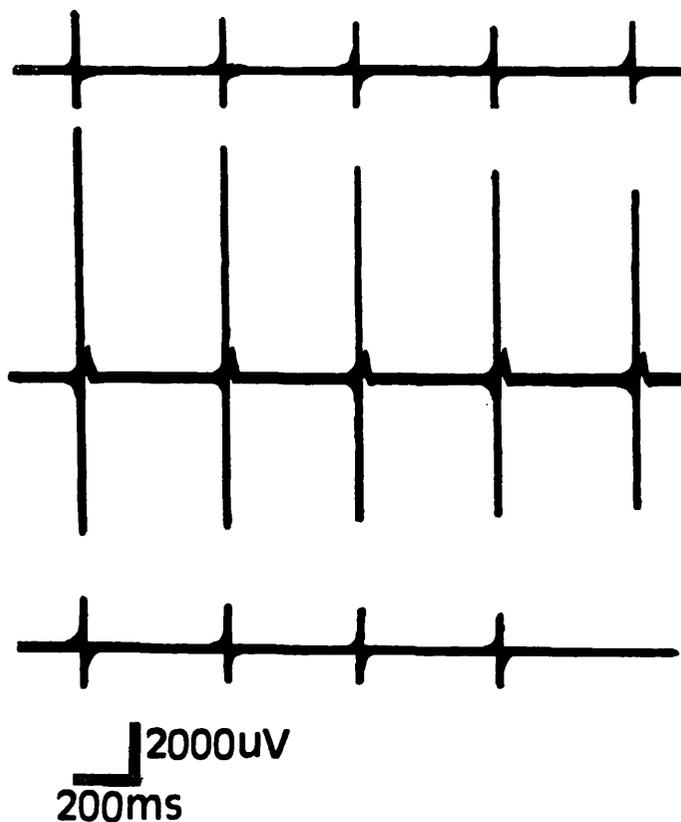


Fig. 2 — Estímulos repetitivos a 3/segundo, com respostas individualizadas, músculo oponente do polegar. O primeiro traçado é o controle basal; o segundo revela incremento da voltagem logo após o exercício; o terceiro foi obtido após 2 minutos do término do exercício. Além do incremento, existe resposta típica de miastenia grave, com decremento dos potenciais.

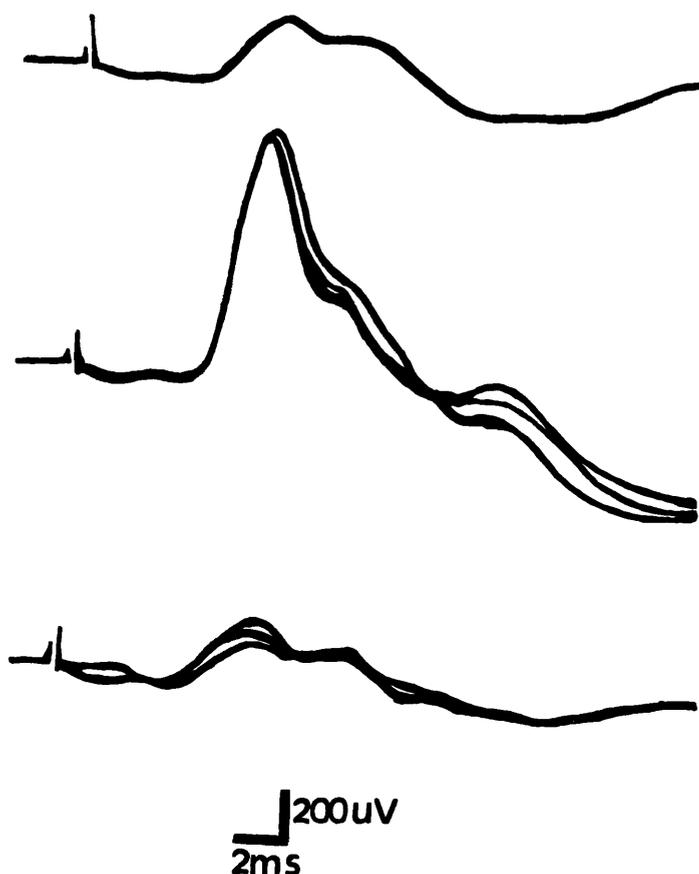


Fig. 3 — Estimulos repetitivos a 3/segundo, com respostas superpostas, músculo biceps braquial. O primeiro traçado é o controle basal; o segundo revela incremento da voltagem após o exercício; o terceiro, retorno a níveis basais após 2 minutos do término do exercício.

	Repouso $\mu V\%$	Imediatamente após exercício $\mu V\%$	2 minutos após exercício $\mu V\%$
Músculo oponente polegar			
1º Teste (1976)	4100	10600 (+ 252%)	4400 (+ 7%)
2º Teste (1977)	700	800 (+ 14%)	400 (— 43%)
3º Teste (1978)	2800	12000 (+ 428%)	2600 (— 8%)
4º Teste (1983)	900	2500 (+ 277%)	1000 (+ 11%)
Músculo biceps (1983)	300	1100 (+ 266%)	250 (— 13%)

Tabela 1 — Voltagens dos testes de estimulação repetitivos nos músculos oponente do polegar e biceps, em diversos anos, com suas respectivas alterações percentuais, referente a incremento (+) ou decremento (—).

COMENTARIOS

A síndrome miastênica foi descrita em 1957 por Eaton e Lambert em pacientes com neoplasias pulmonares^{6,7}. Atualmente ainda a neoplasia pulmonar é responsável pela etiologia em 70% dos casos, mas também foram posteriormente citadas outras doenças associadas à síndrome, como anemia perniciosa^{13,30}, doenças da tireóide^{13,18,21,30}, síndrome de Sjögren², doença celíaca¹⁶ e polimiosite crônica²⁰. Respostas eletrofisiológicas semelhantes à da síndrome miastênica os receptores pós-sinápticos para a acetilcolina estão normais e não beta-bloqueadores²⁸. A síndrome miastênica, tal qual a miastenia grave, caracteriza-se clinicamente por fraqueza muscular e fadigabilidade, sendo raro o comprometimento da musculatura ocular extrínseca⁴, mas apresenta boca seca, obstipação intestinal, dificuldades na micção e impotência sexual²⁸. Os sintomas da síndrome miastênica provavelmente são causados pela diminuição do número dos "quanta" de acetilcolina, liberados em cada impulso na porção pré-sináptica das plantas motoras, reduzindo os potenciais das mesmas^{28,16}. Na síndrome miastênica os receptores pós-sinápticos para a acetilcolina estão normais e não existem anticorpos circulantes contra eles, apesar de existirem evidências de distúrbios imunológicos cuja natureza ainda não está elucidada¹⁶. Na literatura é referido um caso de síndrome miastênica por neoplasia pulmonar, que apresentava anticorpos contra receptores para acetilcolina e com boa resposta clínica ao tratamento para miastenia grave¹².

Os achados eletrofisiológicos da síndrome miastênica incluem o pequeno potencial inicial nos testes de estimulação repetitivos à baixa frequência, facilitação com estimulação de alta frequência²³ e marcante facilitação pós-tetânica ou após exercício²⁴. Ao contrário, na miastenia grave encontramos geralmente um decremento da resposta durante a estimulação repetitiva a baixa frequência^{23,24}. A modesta potenciação pós-tetânica (abaixo de 150-200%)^{8,23} e incremento discreto após exercício, não deve ser confundido com a resposta da síndrome miastênica^{3,17}. Sob o ponto de vista terapêutico, ao contrário do observado na miastenia grave, há pouca ou nenhuma resposta à administração de anticolinesterásicos na síndrome miastênica¹⁵. O uso de substâncias que promovem a liberação de acetilcolina na porção pré-sináptica, como a guanidina e gluconato de cálcio, melhoram a síndrome miastênica mas tem muito pouco efeito na miastenia gravis¹⁵.

Desde a descrição inicial em 1971 de Takamori e Gutman²⁹, relatando um caso de miastenia grave com resposta eletrográfica de síndrome miastênica na estimulação repetitiva, outros casos foram sendo descritos por Schwartz & Stalberg²⁴, Mori & Takamori¹⁹, Boiardi e col.¹ e Singer e col.²⁶. Os casos dos autores acima são semelhantes ao atualmente descrito e acreditamos que a doença básica do nosso paciente é miastenia grave, pelos aspectos clínicos, laboratoriais e resposta terapêutica, embora não tenham sido dosados os anticorpos anti-receptores para acetilcolina. No presente caso, além do incremento observado na síndrome miastênica durante os testes de estimulação repetitivos, foi encontrado decremento típico de miastenia grave sobrepostos aos potenciais aumentados, como no caso descrito por Schwartz & Stalberg²⁴. A explicação

para o fenômeno que este doente apresenta é hipotética, sendo que as placas motoras poderiam ser afetadas desigualmente, ou então algumas responderiam como miastenia grave e outras como síndrome miastênica²⁴. Mesmo com a importante facilitação (incremento) após o exercício, existia queda progressiva dos potenciais aos estímulos repetitivos. Isto sugere que mesmo com o recrutamento de maior número de fibras, o defeito para miastenia grave persiste, existindo simultaneamente um defeito na porção proximal e distal da placa motora.

RESUMO

Relato de caso de paciente de 61 anos de idade, com história progressiva de astenia, episódios de disfagia, disfonia e diplopia que flutuavam conforme a atividade, que respondeu ao uso de anticolinesterásicos e corticoesteróides. A investigação eletrográfica foi típica de síndrome miastênica (Eaton-Lambert). Investigação radiológica e laboratorial repetida três vezes em período de 7 anos procurando neoplasia foi sempre negativa. Biópsia de músculo revelou atrofia de fibras do tipo II. Testes de estimulação repetitivos em três ocasiões diferentes no período de 7 anos, foram compatíveis a síndrome miastênica (incremento de até 418%) e em uma ocasião foi típico de miastenia grave (decremento abaixo de 20%). São discutidos os achados eletrofisiológicos em relação aos da literatura.

SUMMARY

Myasthenia gravis with electrographic findings of myasthenic syndrome. A case report.

It is reported a case of a 61 years-old man with progressive asthenia, disfagia, disphonia and diplopia, of variable intensity during the day, who had a very good response to anticolinesterasic drugs and corticoesteroids. The repetitive estimation tests at low frequency, resulted in large increment (maximum 275%) of the basal voltage after exercise. At high frequency he also had a large increment. Radiological and laboratory investigation three times in a seven-year period was normal, without evidence of any neoplasia. Muscle biopsy showed a type II muscle fiber atrophy. The repetitive estimation tests repeated three times, was typical of myasthenia gravis in one occasion and in the other two, typical of myasthenic syndrome (increment of 418%). A discussion about other cases with similar findings is made after a review of the literature.

REFERÊNCIAS

1. BOLIARDI, A.; BUSSONE, G. & NEFRI, S. — Alternating myasthenia and myastheniform syndrome in the same subject. *J. Neurol.* 220:57, 1979.
2. BROWN, J.W.; NELSON, J.R. & JERMANN, C.Jr. — Sjogren's syndrome with myopathic and myasthenic features. *Bull. Los Angeles neurol. Soc.* 33:9, 1968.
3. DAHLS, D.S. & SATO, S. — Unusual myasthenic state in a teen-age boy. *Neurology (Minneapolis)* 24:897, 1974.

4. DELL'OSSO, L.F.; AYYAR, D.R.; DAROFF, R.B. & ABEL, L.A. — Edrophonium test in Eaton-Lambert syndrome: quantitative oculography. *Neurology* 33:1157, 1983.
5. DRACHMANN, D.B. — Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 298:136, 1978.
6. EATON, L.M. & LAMBERT, E.H. — Electromyographic and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit. Observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J. amer. med. Assoc.* 163:1117, 1957.
7. ELMRVIST, D. & LAMBERT, E.H. — Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. *Mayo Clin. Proc.* 43:689, 1968.
8. ENGEL, A.G.; LAMBERT, E.H. & HOWARD, F.M. — Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis. Ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clinic. Proc.* 52:267, 1977.
9. ENGEL, A.G.; LINDSTROM, J.M.; LAMBERT, E.H. & LENNON, V.A. — Ultrastructural localization of the acetylcholine receptor in myasthenia gravis and its experimental autoimmune model. *Neurology (Minneapolis)* 27:307, 1977.
10. ENGEL, A.G. & SANTA, T. — Histometric analysis of the ultrastructure of the neuro-muscular junction in myasthenia gravis and in myasthenic syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:35, 1971.
11. FAMBROUGH, D.M.; DRACHMAN, D.B.; STARJAMURTI, S. — Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 182:293, 1973.
12. FETTEL, M.R.; SHIN, H.S.; PENN, A.S.; LOVELACE, R.E. & ROWLAND, L.P. — Combined Eaton-Lambert Syndrome and myasthenia gravis. *Neurology* 28:398, 1978.
13. GUTMAN, L.; CROSBY, T.W.; TAKAMORI, M. & MARTIN, J.D. — The Eaton-Lambert syndrome and autoimmune disorders. *Amer. J. Med.* 53:354, 1972.
14. GUTMAN, L. & PRATT, I. — Pathophysiologic aspects of human botulism. *Arch. Neurol. (Chicago)* 33:175, 1976.
15. LAMBERT, E.H.; ROOKE, E.D. — Myasthenic state and lung cancer. In L. BRAIN & F.H. MORRIS Jr.: *The Remote Effects of Cancer on the Nervous System.* Grune & Stratton, New York, 1965.
16. LANG, B.; NEWSON-DAVIS, J.; WRAY, D. & VINCENT, A. — Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 2:224, 1981.
17. MAYER, R.F. & WILLIAMS, I.R. — Incrementing responses in myasthenia gravis. *Arch. Neurol. (Chicago)* 31:24, 1974.
18. MORI, M. & TAKAMORI, M. — A case of hyperthyroidism with two different types of neuromuscular transmission block. *Clin. Neurol.* 15:834, 1975.
19. MORI, M. & TAKAMORI, M. — Hyperthyroidism and myasthenia gravis with features of Eaton-Lambert syndrome. *Neurology (Minneapolis)* 26:882, 1976.
20. NAKANO, T.; SHINDO, M.; OGUCHI, K.; YANAGISAWA, N. & TSURAGOSHI, H. — Chronic polymiosites with electrophysiological characteristics of myasthenia gravis and myasthenic syndrome. A case report. *Clin. Neurol.* 20:100, 1980.
21. NORRIS, F.H. Jr. — Neuromuscular transmission in thyroid disease. *Ann. int. Med.* 64:81, 1966.
22. OH, S.J. — The Eaton-Lambert syndrome in ocular myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 13:183, 1974.
23. OH, S.J.; ESLAMI, N.; NISHIHIRA, T.; SARALA, P.K.; KUBA, T.; ELMORE, R.S.; SUNWOO, I.N. & RO, Y.I. — Electrophysiological and clinical correlation in myasthenia gravis. *Ann. Neurol.* 12:348, 1982.
24. SCHWARTZ, M. & STALBERG, E. — Myasthenia gravis with features of the myasthenic syndrome. *Neurology (Minneapolis)* 25:80, 1975.
25. SIMPSON, J.A. — Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In J.C. Walton: *Disorders of Voluntary Muscles.* Churchill Livingstone, London, 1981.
26. SINGER, P.; SMITH, L.; ZIELGER, D.K. & FESTOFF, B.W. — Posttetanic potentiation in a patient with myasthenia gravis. *Neurology* 31:1345, 1981.
27. STALBERG, E. — Clinical electrophysiology in myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 43:622, 1980.

28. SWIFT, T.R. — Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 4:334, 1981.
29. TAKAMORI, M. & GUTMAN, L. — Intermittent defect of acetylcholine release in myasthenia gravis. *Neurology (Minneapolis)* 21:47, 1971.
30. TAKAMORI, M.; GUTMAN, L.; CORSEY, T.W. & MARTIN, J.D. — Myasthenic syndromes in hypothyroidism. Electrophysiological study of neuromuscular transmission and muscle contraction in two patients. *Arch. Neurol. (Chicago)* 26:326, 1972.
31. WERNECK, L.C. — O valor da biópsia muscular em neurologia. Análise de 290 exames a fresco e pela histoquímica. *Rev. bras. Clin. Terap.* 10 (Edição especial), 1981.
32. WERNECK, L.C. — A lesão muscular na miastenia grave. Estudo de 17 casos com histoquímica muscular. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 40:67, 1982.

Departamento de Clínica Médica, Especialidade de Neurologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná — Rua General Carneiro, 180 — 80000, Curitiba, PR — Brasil.