

Evento com aparente risco de morte recorrente como manifestação inicial de síndrome miastênica congênita

Recurrent apparent life-threatening event as the first manifestation of congenital myasthenia

Mariana Tresoldi das N. Romaneli¹, Carla Cristina T. de S. Castro², Andrea de Melo A. Fraga³, Elizete Aparecida Lomazi⁴, Anamarli Nucci⁵, Antonia Teresinha Tresoldi⁶

RESUMO

Objetivo: Alertar os pediatras sobre a necessidade de investigar criteriosamente a etiologia de eventos com aparente risco de morte recorrente. Não foram encontrados relatos associando tais eventos à miastenia congênita.

Descrição do caso: Lactente de sete meses apresentando história de eventos com aparente risco de morte recorrente foi internado para investigação. Durante a internação, apresentou cianose e dispneia progressiva, com necessidade de ventilação mecânica por três dias. Após a melhora clínica, e tendo sido descartadas as hipóteses de doença do refluxo gastroesofágico e aspiração pulmonar como desencadeantes, notou-se ptose palpebral bilateral, hipotonia apendicular e choro fraco, que conduziram à suspeita clínica de miastenia congênita. Após confirmação do diagnóstico, foi mantido tratamento ambulatorial com piridostigmina, com recuperação nutricional e neurológica, sem novos eventos com aparente risco de morte nos três anos seguintes.

Comentários: A investigação minuciosa das causas de eventos com aparente risco de morte pode levar a diagnósticos menos frequentes que exigem tratamento específico, como a miastenia congênita.

Palavras-chave: evento com aparente risco de vida infantil; miastenia gravis; hipotonia muscular; apneia; lactente.

ABSTRACT

Objective: To alert pediatricians about the importance of a careful investigation on recurrent apparent life-threatening events. Reports of the association of these events with congenital myasthenic syndromes were not found.

Case description: A seven-month-old infant with recurrent apparent life-threatening events was admitted for investigation. During hospital stay, she presented cyanosis and respiratory failure, requiring mechanical ventilation for three days. After clinical improvement, hypotheses of gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration were ruled out. The presence of eyelid ptosis, general hypotonia and weak crying led to the suspicion of congenital myasthenia, which was confirmed. Treatment with oral pyridostigmine led to neurological and nutritional normalization, without any other apparent life-threatening event during the next three years.

Comments: The careful etiological investigation of apparent life-threatening events may lead to rare diagnosis that requires specific treatments, such as congenital myasthenia.

Key-words: infantile apparent life-threatening event; myasthenia gravis; muscle hypotonia; apnea; infant.

Instituição: Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil
¹Mestre em Ciências pela Unicamp; Médica Assistente em Pediatria da Unicamp Campinas, SP, Brasil

²Residente em Endocrinologia Pediátrica na Unicamp, Campinas, SP, Brasil

³Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Unicamp; Médica Assistente em Pediatria da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

⁴Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Unicamp; Professora Doutora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

⁵Doutora em Neurologia pela Unicamp; Professora Doutora do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

⁶Livre-Docente em Saúde da Criança e do Adolescente pela Unicamp; Professora-Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

Endereço para correspondência:
Mariana Tresoldi das N. Romaneli
Rua Francisco Fadin, 520 (444) – Morumbi
CEP 13140-726 – Paulínia/SP
E-mail: matreneves@yahoo.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 17/1/2012

Aprovado em: 21/5/2012

Introdução

Eventos com aparente risco de morte (ALTE – *apparent life-threatening event*) são definidos como episódios assustadores ao observador e caracterizados por uma combinação de apneia (central ou obstrutiva), mudança de coloração da pele (palidez ou cianose), modificação no tônus muscular (hipotonia), engasgo ou reflexo de vômito^(1,2).

A ocorrência de um ALTE em lactentes saudáveis não é um fato infrequente, geralmente como evento único, de curta duração e com resolução completa e espontânea^(2,3). Contudo, apesar de a maior parte dos eventos não ter significado patológico e cursar com evolução benigna, o ALTE pode estar associado a uma grande variedade de doenças subjacentes⁽²⁻¹⁰⁾. Alguns lactentes apresentam recorrência dos sinais e sintomas de ALTE, com apresentação clínica progressivamente mais grave em relação ao evento inicial, o que eleva o risco de morbimortalidade subsequente associado ao evento em si ou à doença que o provocou⁽³⁻⁹⁾.

Este relato teve por objetivo descrever o caso de uma lactente portadora de síndrome miastênica congênita, que teve episódios recorrentes de ALTE como manifestação inicial da doença. A publicação destes dados foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Descrição do caso

Lactente de sete meses, sexo feminino, encaminhada para investigação de episódios recorrentes de ALTE. Nasceu a termo e com peso adequado para idade gestacional (ao nascimento: 3260g), boletim de Apgar de 8 e 9, no primeiro e quinto minutos de vida. Recebeu leite materno exclusivo durante o primeiro mês de vida e fórmula infantil a partir do segundo, com ganho ponderal insatisfatório. No terceiro mês, apresentava diariamente episódios de ALTE – cianose associada à náusea e a vômitos. Foi realizado exame contrastado de esôfago, estômago e duodeno, que evidenciou aspiração pela presença de contraste na árvore brônquica. A videofluoroscopia mostrou distúrbio de deglutição, com preenchimento pelo contraste da hipo e nasofaringe, bem como da laringe, com vários episódios de aspiração de contraste. A partir de então, recebeu alimentação exclusivamente por sonda nasoenteral associada à terapia postural antirrefluxo e medicamentosa pró-cinética (ranitidina, domperidona e eritromicina). Aos cinco meses, a lactente apresentou um novo episódio de ALTE, caracterizado por palidez seguida

de cianose, ocorrido em decúbito elevado durante a troca da sonda nasoenteral, com necessidade de ventilação mecânica por três dias, sendo diagnosticada pneumonia aspirativa como causa do evento.

Aos sete meses, na primeira consulta ambulatorial neste serviço, foi internada para investigação. Após 12 horas da admissão, ocorreu novo episódio de ALTE, em decúbito horizontal, durante procedimento de punção venosa, caracterizado por cianose generalizada e desconforto respiratório progressivo, cursando com apneia e necessidade de ventilação mecânica por três dias. Em tal período não foram evidenciados quaisquer sinais de pneumonia aspirativa. Foram realizadas endoscopia digestiva alta e tomografia computadorizada de crânio, as quais não demonstraram anormalidades anatômicas esofagogástricas ou encefálicas. Foram realizadas dosagens séricas de tiroxina (T4) livre: 1,09ng/dL (0,9–1,8), hormônio estimulante da tireoide (TSH): 1,20uUI/mL (0,41–4,5), creatina quinase (CK): 62U/L (<145), lactato: 1,0mmol/L (0,5–1,6) e lactato desidrogenase (LDH): 734U/L (<1.100).

Após alta da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, ainda durante a internação na Enfermaria de Pediatria, observou-se ptose palpebral discreta, bilateral e flutuante, choro constantemente fraco e hipotonia apendicular discreta, sendo então aventada a hipótese de síndrome miastênica congênita. Assim, realizou-se o teste terapêutico com prostigmina, que resultou em abertura ocular, choro forte e melhora do tônus muscular global em poucos segundos, caracterizando resposta positiva ao teste. O exame de eletroneuromiografia realizado posteriormente evidenciou disfunção da junção mioneural, o que confirmou a suspeita de síndrome miastênica congênita, sendo iniciado tratamento contínuo com piridostigmina. Após ajuste da dose da medicação, foi possível reiniciar alimentação por via oral, com retirada da sonda nasoenteral e sem recorrências de ALTE desde então.

Atualmente, a criança está em acompanhamento ambulatorial há mais de três anos, com bom ganho ponderal e progressão do desenvolvimento neuropsicomotor até a normalidade, em uso contínuo de piridostigmina.

Discussão

Não foram encontrados, na literatura analisada, outros casos de associação entre ALTE e síndrome miastênica congênita, apesar de já ter sido demonstrado que esta pode cursar inicialmente com apneia associada a distúrbios alimentares, frequentemente atribuídos à doença do refluxo gastroesofágico, como ocorreu inicialmente no caso descrito⁽¹¹⁾. Apesar

de a paciente ter tido acompanhamento médico criterioso desde o nascimento, especialmente após o início dos sintomas, a suspeita clínica de síndrome miastênica congênita só ocorreu aos sete meses, quando se tornaram evidentes a ptose palpebral, o choro fraco e a hipotonia apendicular.

Esta síndrome é uma doença rara e crônica, caracterizada por rápida fadiga da musculatura estriada esquelética, especialmente da musculatura extrínseca ocular, dos músculos da deglutição, da fonação e da musculatura respiratória, assim como ocorreu com a lactente descrita^(12,13). A causa mais frequente é o bloqueio imunomediado da junção neuromuscular, ou seja, a liberação de acetilcolina na fenda sináptica é normal, porém, a membrana pós-sináptica responde ao estímulo de forma insatisfatória⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Nos lactentes jovens, assim como no caso relatado, a principal manifestação clínica da miastenia é a dificuldade de alimentação^(11,12,14). A hipotonia cervical e o controle deficiente da movimentação da cabeça também são frequentes, bem como a hipotonia da musculatura apendicular^(11,12,14). A ptose palpebral é pouco frequente em lactentes jovens^(11,12). A apneia episódica e a dificuldade de deglutição são comuns nos lactentes com síndrome miastênica congênita, o que explica os inúmeros episódios de ALTE descritos nesta lactente⁽¹¹⁻¹³⁾.

A eletroneuromiografia, que é o exame indicado para confirmação da suspeita clínica, mostrou decréscimo do padrão de resposta ao estímulo muscular repetitivo, com redução

da amplitude das ondas, culminando na ausência de resposta aos estímulos. Tal padrão é reversível com a utilização de inibidores da colinesterase^(12,14). Embora o exame possa ser inconclusivo nos lactentes, quando positivo é de grande auxílio para o diagnóstico, como no caso da paciente analisada^(12,14,15). A dosagem sérica de anticorpos anticolinesterase pode ser realizada e, quando elevada, confirma o diagnóstico. Porém, o resultado negativo não afasta o diagnóstico, já que raramente encontram-se alterações nos lactentes com síndrome miastênica congênita^(11,14). Este teste não foi realizado na paciente descrita.

Recomenda-se, para confirmação diagnóstica, que seja realizado teste terapêutico com inibidores da colinesterase de ação curta (metilsulfato de prostigmina)^(11,13). A resposta positiva resulta em melhora rápida e fugaz da ptose palpebral, da plegia ocular e da musculatura da fonação, como observado no caso descrito^(11,13). O tratamento de manutenção deve ser realizado com inibidores da colinesterase de longa duração, como a piridostigmina⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Os autores reconhecem a raridade do diagnóstico da síndrome miastênica congênita, portanto, acreditam que este não deve ser considerado como mais provável para lactentes com ALTE, embora não possa ser descartado quando a clínica e a evolução forem compatíveis, especialmente no caso de eventos graves e recorrentes, após serem excluídas doenças mais frequentemente associadas ao ALTE, tais como a doença do refluxo esofágico e as afecções respiratórias.

Referências bibliográficas

1. Autoria não referida. National Institutes of Health consensus development conference on infantile apnea and home monitoring, Sept 29 to Oct 1, 1986. *Pediatrics* 1987;79:292-9.
2. Romaneli MT, Fraga AM, Morcillo AM, Tresoldi AT, Baracat EC. Factors associated with infant death after apparent life-threatening event (ALTE). *J Pediatr (Rio J)* 2010;86:515-9.
3. Anjos AM, Nunes ML. The epidemiologic profile of children with Apparent Life Threatening Event (ALTE) and prospective evaluation of underlying etiological factors. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2009;9:301-9.
4. Dewolfe CC. Apparent life-threatening event: a review. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1127-46.
5. Gibb SM, Waite AJ. The management of apparent life-threatening events. *Curr Paediatr* 1998;8:152-6.
6. Davies F, Gupta R. Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. *Emerg Med J* 2002;19:11-6.
7. Shah S, Shariief GQ. An update on the approach to apparent life-threatening events. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:288-94.
8. McGovern MC, Smith MB. Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. *Arch Dis Child* 2004;89:1043-8.
9. Al-Kindy HA, Gélinas JF, Hatzakis G, Côté A. Risk factors for extreme events in infants hospitalized for apparent life-threatening events. *J Pediatr* 2009;154:332-7.
10. De Piero AD, Teach SJ, Chamberlain JM. ED evaluation of infants after an apparent life-threatening event. *Am J Emerg Med* 2004;22:83-6.
11. Kinali M, Beeson D, Pitt MC, Jungbluth H, Simonds AK, Aloysius A *et al.* Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol* 2008;15:201-2.
12. Palace J, Lashley D, Bailey S, Jayawant S, Carr A, McConville J *et al.* Clinical features in a series of fast channel congenital myasthenia syndrome. *Neuromuscul Disord* 2012;22:112-7.
13. Sarnat HB. Myasthenia gravis. Disorders of Neuromuscular transmission and motor Neurons. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
14. Kinali M, Beeson D, Pitt MC, Jungbluth H, Simonds AK, Aloysius A *et al.* Congenital myasthenic in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol* 2008;15:201-2.
15. Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord* 2012;22:99-111.