

ASSOCIAÇÃO RARA: POLIMIOSITE, MIASTENIA GRAVE E TIMOMA

V. VAN BOEKEL* — J. M. GODOY** — J. M. T. MENEZES***

RESUMO — Fundamentados no fato de que, tanto na literatura nacional quanto na estrangeira, inexistência da associação de polimiosite, miastenia grave e timoma em adulto jovem do sexo masculino, os autores se propõem a descrever um caso da citada síndrome. O paciente aqui apresentado teve sua doença iniciada aos 22 anos de idade, atingindo sua expressão clínica máxima 4 anos mais tarde. No estudo em apreço, são enfatizadas as dificuldades no diagnóstico diferencial entre polimiosite e miastenia grave, doenças que, a princípio, têm suas manifestações clínicas características, de modo geral bem individualizadas. Na presente observação chamamos a atenção para a possível existência de aspectos clínicos sugestivos de miastenia em enfermos com polimiosite e, por outro lado, alterações histopatológicas típicas de polimiosite em músculos de miastênicos, irviabilizando muitas vezes o diagnóstico clínico de certeza.

An unusual association: polymyositis, myasthenia gravis, and thymoma.

SUMMARY — Based on the inexistence of references in Brazilian and International literature of the association polymyositis, myasthenia gravis and thymoma in a young male adult, the authors propose to describe one case presenting the associated syndrome. The disease began when the patient was 22 years old, being the climax of its clinical expression four years later. It is emphasized the difficulty on the differential diagnosis between polymyositis and myasthenia gravis, once these diseases frequently have their clinical manifestations well individualized. In this study we call attention to the existence of clinical aspects of myasthenia gravis in patients presenting polymyositis and, on the other hand, histopathological alterations typical of polymyositis in myasthenic muscles, what makes the clinical diagnosis uncertain many times.

Polimiosite e miastenia grave são consideradas doenças «desimunes», provavelmente relacionadas a «discrasia linfocítica», termo utilizado por Engel et al.⁹. Existem, no momento, diversas evidências indicativas de semelhanças entre as duas enfermidades. Publicações ocasionais têm descrito pacientes com aspectos clínicos e patológicos tanto de polimiosite quanto de miastenia, de forma concomitante²¹. A situação complica-se ainda mais quando, em 1955, Stortebecker et al., citados por Paterson e Churchill-Davidson²⁰, descreveram alterações histológicas em músculos de enfermos com miastenia grave aparentemente não complicada, alterações estas indistinguíveis daquelas observadas na polimiosite e doenças correlatas. Ambas parecem ter patogênese auto-imune, ocorrendo com elevada frequência em associação com outras de mesma natureza. Nas duas moléstias em questão, existe desequilíbrio de antígenos de histocompatibilidade: HLA B8 e HLA DR3, além de boa resposta ao uso de agentes imunos-

Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Ipanema (HI, INAMPS-RJ): *Médica do Serviço de Clínica Médica e da UTI do HI; **Professor Adjunto de Neurologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); ***Médica do Serviço de Clínica Médica do HI.

Dra. Valentina van Boekel — Rua Ozorio Duque Estrada 74/902B - 22451 - Rio de Janeiro RJ - Brasil.

supressores. Em ambas, o processo de autoagressão parece ser primariamente direcionado contra alguns componentes da musculatura esquelética²¹. Até o ano de 1978, foram publicados na literatura mundial 60 casos da associação polimiosite-miastenia grave⁴. Tumor tímico foi descrito pela primeira vez por Cooper em 1832, citado por Souadjian et al.²³. Estes estabeleceram correlação entre timoma e uma série de outras doenças, particularmente aquelas com características de autoimunidade, representadas com maior frequência por: miastenia grave, citopenias incluindo aplasia pura de células vermelhas, neoplasias malignas, hipogamaglobulinemia e agamaglobulinemia, polimiosite e lúpus eritematoso sistêmico.

No relato de dois casos publicados por Klein et al.¹¹, é enfatizada a íntima relação entre miastenia grave e polimiosite («inter alia» na presença de timoma) levando-se em conta o provável mecanismo autoimune comum, no qual a disfunção tímica exerce papel de destaque. Nesses dois casos, as manifestações miastênicas afloraram após realização de timectomia, sendo de conhecimento prévio a existência de timoma associado a manifestações clínicas puras de polimiosite. Weiller et al.²⁵, em levantamento bibliográfico encontraram 24 casos de associação de polimiosite, miastenia grave e timoma no período compreendido entre 1944 e 1981, a propósito da observação de um paciente com as mesmas patologias citadas, totalizando até o referido ano 25 casos. Os enfermos estudados eram predominantemente do sexo feminino, com média de idade de 56 anos. O diagnóstico, tanto de polimiosite quanto de miastenia, foi firmado pela história clínica, eletromiografia (EMG), biópsia muscular, enzimas musculares séricas, resposta a anticolinesterásicos e corticosteróides. O tipo histológico de timoma foi variável: 7 malignos, 11 benignos e 7 não determinados. Em cerca de 50% dos casos de polimiosite, foi observada a presença de células gigantes na histologia muscular. Em 15 dos 25 pacientes, foi identificada miocardite, que se manifestou de três formas: morte súbita, distúrbios do ritmo ou condução e insuficiência cardíaca severa de evolução rápida.

A presente exposição tem por finalidade, pelo relato de caso clínico de jovem paciente com polimiosite, miastenia grave e timoma, confirmar e testemunhar o grande desafio enfrentado pelo médico na sua prática diária, quando da realização do diagnóstico diferencial entre duas moléstias tão fascinantes.

OBSERVAÇÃO

LPF, 26 anos, masculino, branco, natural de MG, auxiliar de escritório, solteiro, registro no HI 211807. A história teve início em janeiro-1984, após infecção de vias aéreas superiores, traduzida por fraqueza muscular de ambos os membros superiores, de predomínio proximal, sendo mais acentuada à direita (D), ocasionando dificuldade para barbear-se, pentear-se e sustentar objetos acima do nível da cabeça. Inexistiam, na ocasião, febre, artralgias, mialgias, fenômeno de Raynaud, alterações cutâneas ou perda ponderal. Havia, em paralelo, registro de certa dificuldade para assoviar e sorrir. Evoluiu dessa forma até o início de maio do mesmo ano quando surgiu dor de moderada intensidade em região de ombro e braço D. Não havia padrão de flutuação diurna, relato de melhora com o repouso ou piora do sintoma pelo uso repetitivo dos grupos musculares envolvidos. Procurou assistência médica, sendo solicitado EMG, cujo resultado foi compatível a «distrofia fascioescapuloumeral». Fisioterapia foi indicada. A investigação não foi complementada com dosagem de enzimas musculares séricas e biópsia muscular. A história familiar para miopatia era negativa. Cerca de 30 dias após, o paciente notou mudança do timbre vocal (caráter nasal), dificuldade para deglutir e levantar a cabeça do travesseiro, fraqueza muscular proximal nos membros inferiores de caráter simétrico, caracterizada por prejuízo da deambulação, dificuldade para subir escadas e episódios repetidos de queda da própria altura, associados a desconforto em ambas as panturrilhas. Piora paulatina dos sintomas culminou por justificar o confinamento do enfermo ao leito. Permaneceu dessa forma até junho-1985 sem registro de remissões ou exacerbações cíclicas. Nessa época, surgiu dispnéia de repouso que evoluiu em três dias para insuficiência respiratória secundária a apnéia. Nessa ocasião, estabelecemos o primeiro contato com o paciente.

O exame clínico de entrada evidenciou total incapacidade para respirar espontaneamente, justificando o uso de prótese ventilatória (OHIOR-CCV2), permanecendo em respiração controlada. Havia hipertermia de 38,5°C. A avaliação neurológica evidenciou diminuição generalizada da força muscular, em especial do «Trapezius», «Esternocleidomastoideus» e das cinturas escapular e pélvica. Observamos hipotonia generalizada associada a discreta atrofia dos músculos «Pectoralis major» e «Deltóideus» à D. Devido à presença de tubo oro-traqueal

não foi possível avaliar a função muscular dos quadrantes inferiores da face, assim como dos territórios inervados pelos IX, X e XII nervos cranianos. A motricidade ocular e os demais tópicos do exame eram normais. Amostras de sangue foram colhidas para hemoculturas (6), hemograma, VHS, bioquímica (incluindo perfil proteico), enzimas musculares, provas de atividade reumática (fator reumatóide, fator antinuclear, C_3 , C_4 e CH_{50}). Havia discreta leucocitose neutrofílica, com elevação da VHS (60mm na 1ª hora), aldolase=12 U/L, CPK=140 U/mL, AST=100 U/L, ALT=94 U/L. A bioquímica e o EAS foram normais e as hemoculturas, uinocultura e provas de atividade reumática negativas. O estudo radiográfico do tórax foi normal e o eletrocardiograma acusou taquicardia sinusal. Biópsias musculares dos «Gastrocnemius» e «Deltoideus» à D foram realizadas (registro 1303/85), que revelaram: focos esparsos de infiltrado intersticial mononuclear, do tipo linfoplasmocitário, com histiócitos de permeio, atingindo grupos de fibras necróticas (Fig. 1A), com basofilia citoplasmática e regeneração (Fig. 1B), núcleos centrais de cromatina granulosa e nucléolo proeminente; presença de infiltrado mononuclear perivascular (Fig. 1C), vasos de paredes espessadas e endotélio proeminente; compatível a polimiosite.

Diante da gravidade do caso apresentado, não seria possível aguardar o resultado do laudo histopatológico descrito. Na tentativa de descartar a hipótese de crise miastênica, o que nos parecia improvável, optamos pela ministração intramuscular de neostigmina (1 mg), não sendo detectada qualquer melhora. Iniciamos pulsoterapia com metil-prednisolona (2g/dia) por três dias consecutivos, num total de dois ciclos com intervalo de uma semana. Após o primeiro, ocasião em que foi realizada traqueostomia, já se percebia melhora da parestia da musculatura respiratória, sendo viável instituição de respiração assistida e posterior instalação de ventilação mandatória intermitente, culminando com a retirada da prótese respiratória sucedendo o segundo ciclo de pulsoterapia. Houve acentuada melhora do estado geral com desaparecimento da hipertermia, retorno da força muscular apendicular e resolução da disfagia. Constatou-se, em paralelo, normalização dos níveis séricos das enzimas musculares e redução da VHS para 25 mm na 1ª hora. Iniciamos 60 mg de prednisona/dia, sendo concedida alta hospitalar no 30º dia de internação, permanecendo em acompanhamento ambulatorial.

Em março-1986, iniciamos redução paulatina na dose de corticosteróide (5 mg a cada 4 semanas), até que em novembro do mesmo ano, por ocasião da consulta ambulatorial, foram referidas as seguintes queixas: ptose palpebral à esquerda (E), que se acentuava quando da fixação da mirada vertical superior, e diplopia. Na época vinha em uso de 25 mg/dia de prednisona e o exame clínico-neurológico era inalterado, exceto pelos achados descritos. Os exames laboratoriais, inclusive VHS e enzimas musculares séricas, permaneciam dentro dos limites de normalidade. Procedemos, então, ao teste pelo cloreto de edrofnônio que evidenciou pronunciada elevação da pálpebra. Associação de brometo de piridostigmina (30 mg em 4 tomadas diárias) à prednisona determinou total desaparecimento dos sinais e sintomas. Não foi possível, no entanto, complementar a investigação diagnóstica do enfermo, pois perdemos contato com ele por motivos alheios à nossa vontade.

No final de outubro-1987, fomos novamente procurados pelo paciente com as seguintes queixas: recidiva de ptose palpebral (mais acentuada à D), diplopia, disfagia de transferência, timbre de voz nasal, dificuldade para sorrir e mastigar. Alegava ter interrompido o uso do anticolinesterásico há 5 meses, tendo-se instalado os sintomas e sinais mencionados em julho do mesmo ano. Contudo, persistiu durante todo o período fazendo uso de prednisona na dose de 25 mg/dia. O exame clínico era normal e, do ponto de vista neurológico, os achados positivos eram: rima palpebral à D com 0,8 mm e à E com 1,3 mm, discreta parestia do músculo reto lateral à D, pobreza da mímica facial percebida sobretudo nos bucinadores e «Orbicularis oris», fraqueza muscular durante a manobra de oposição ao movimento de ambos masseteres, lentificação durante a elevação do palato e disфонia, força muscular comprometida, de igual maneira, nas provas dinâmicas dos músculos «Pectoralis major», «Deltoideus», «Biceps brachii», «Supraspinatus», «Infraspinatus», todos à D, concorrendo com leve amiotrofia e hipotonia nos mesmos territórios. Foram colhidas nessa época (novembro-1987) amostras de sangue para avaliação de enzimas musculares, imunoelctroforese de proteínas, determinação de linfócitos T e subpopulações por anticorpos monoclonais, mioglobina e hemopexina e titulação de anticorpos anti-receptor de acetilcolina (AC-AChR) e antímúsculo esquelético. Todos os resultados encontravam-se dentro dos limites normais de variação, com exceção dos seguintes: mioglobina=resultado positivo, VHS=25 mm na 1ª hora, títulos de AC-AChR e antímúsculo esquelético foram, respectivamente, 163 nM/L e maior ou igual a 180 U. Na mesma ocasião foi indicada EMG, cujos achados neurofisiológicos foram: (a) velocidades de condução motora e sensitiva normais; (b) resposta muscular normal durante a estimulação nervosa repetitiva no músculo «Abductor digiti minimi» à D; (c) resposta de-

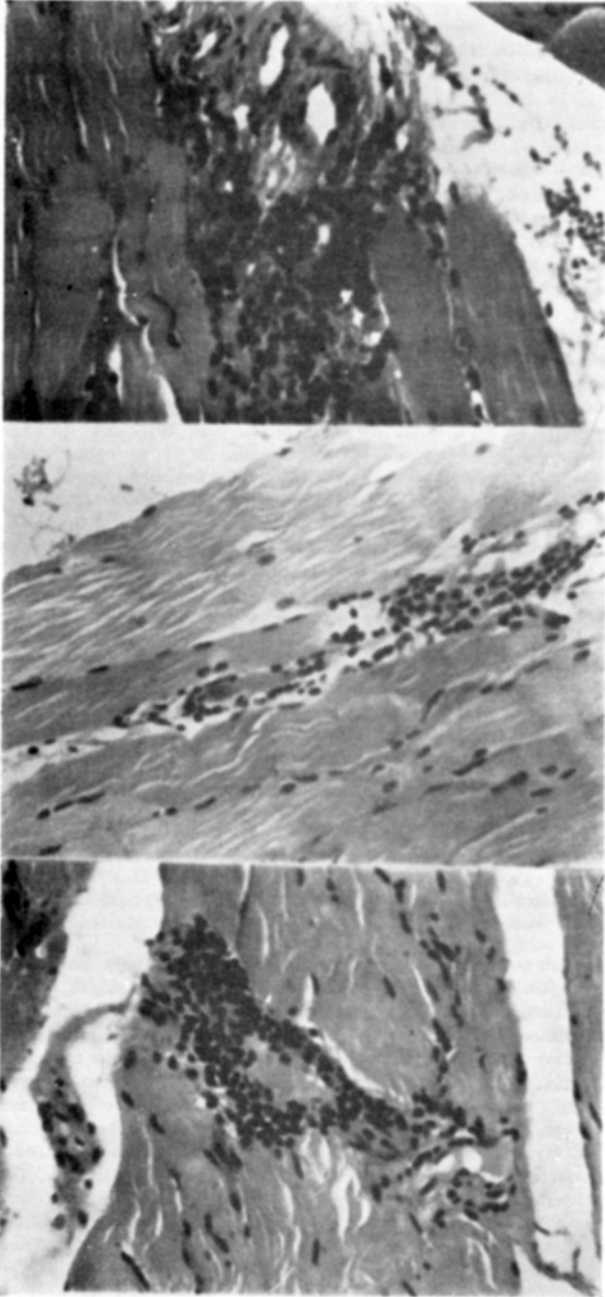


Fig. 1 — Caso LPF. Aspectos histológicos da biópsia muscular (A, no alto; B, no meio; C, em baixo): descrição no texto.

crescente durante a estimulação nervosa repetitiva no músculo «Orbicularis oculi» à D (Fig. 2A) e normal após a ministração intravenosa de 10 mg de cloreto de edrofônio (Fig. 2B) (d) presença de ondas polifásicas (através de agulha concêntrica) de baixa voltagem nos músculos «Deltóideus», «Biceps brachii», «Extensor digitorum», «Abductor pollicis brevis», «Tibialis anticus» e «Vastus medialis» à D e «Biceps», «Vastus medialis», «Gastrocnemius» e «Tibialis anticus» à E (Fig. 2C e 2D).

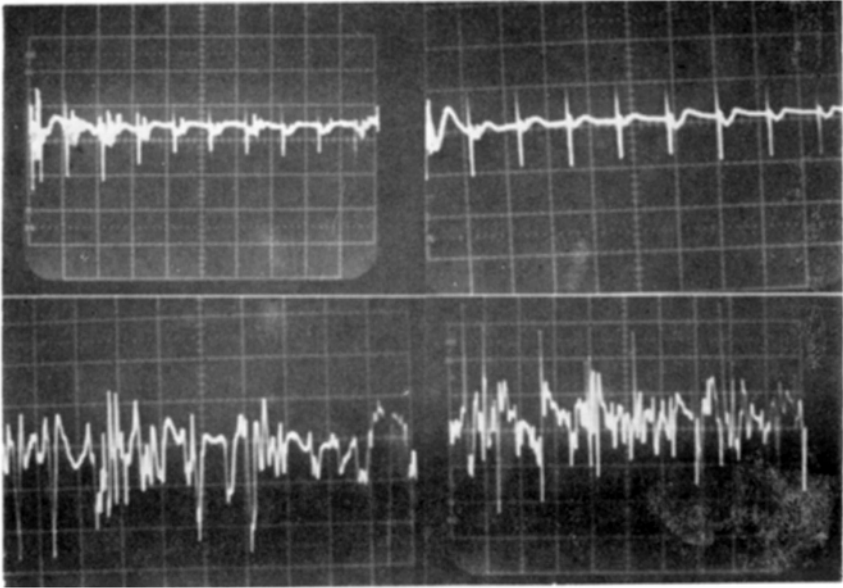


Fig. 2 — Caso LPF. Exame eletromiográfico (A, no alto à esquerda; B, no alto à direita; C, em baixo à esquerda; D, em baixo à direita): descrição no texto.

Após a EMG reiniciamos brometo de piridostigmina na dose de 150 mg/dia associado à prednisona, cuja dose foi elevada para 30 mg/dia. No entanto, houve persistência de certo grau de disfagia e prejuízo da mastigação. Em dezembro-1987, submetemos o paciente a cintilografia muscular com 99m Tecnésio-pirofosfato que demonstrou distribuição regular do material radioativo em ambos os membros inferiores, além de ausência de aumento de fixação do radiotraçador em partes moles. A tomografia computadorizada (TC) do tórax acusou presença do timo, com espessura de cerca de 13 mm em seu lobo E e existência de calcificações em seu lobo D (Fig. 3A). Finalizamos a investigação do caso com a realização de uma segunda biópsia muscular («Deltóideus E») com estudo histoquímico. O diagnóstico foi de amiotrofia neurogênica, com a ressalva de que a presença de linforragias e sacos nucleares segmentares seria sugestiva de miastenia grave. Cabe aqui salientar que a histopatologia foi realizada na vigência de corticoterapia.

Diante de todos os dados relatados, indicamos realização de timectomia, cirurgia que transcorreu sem anormalidades e realizada através de esternotomia (Fig. 3B). O exame anátomo-patológico foi conclusivo de timoma benigno de predominância epitelial (Figs. 4A e 4B). Em janeiro-1988, efetuou-se nova avaliação neurológica, que revelou discreta paresia do «Biceps brachii», «Suprasspinatus», «Deltóideus», «Infrasspinatus» e «Pectoralis major» à D, com atrofia concomitante de pequena monta e leve hipotonia. A musculatura innervada pelos nervos cranianos, assim como o restante do exame, não acusou anormalidades. Complementamos o estudo do enfermo enviando amostras de seu sangue para o Instituto Lavoisier (São Paulo), com a finalidade de realização da tipagem dos antígenos de histocompatibilidade (HLA). Tal estudo, entretanto, não foi efetuado por dois motivos: (a) o número de células obtido não foi suficiente para realizar o teste; (b) além disso, a viabilidade celular não era adequada (em torno de 50%). A análise foi repetida por duas vezes, não sendo obtido sucesso. Nenhuma explicação técnica nos foi dada para justificar a ocorrência de tal fenômeno.

No presente momento (outubro-1989), o enfermo apresenta-se sem qualquer queixa e com exame neurológico normal. Encontra-se em uso de prednisona (5 mg em dias alternados).

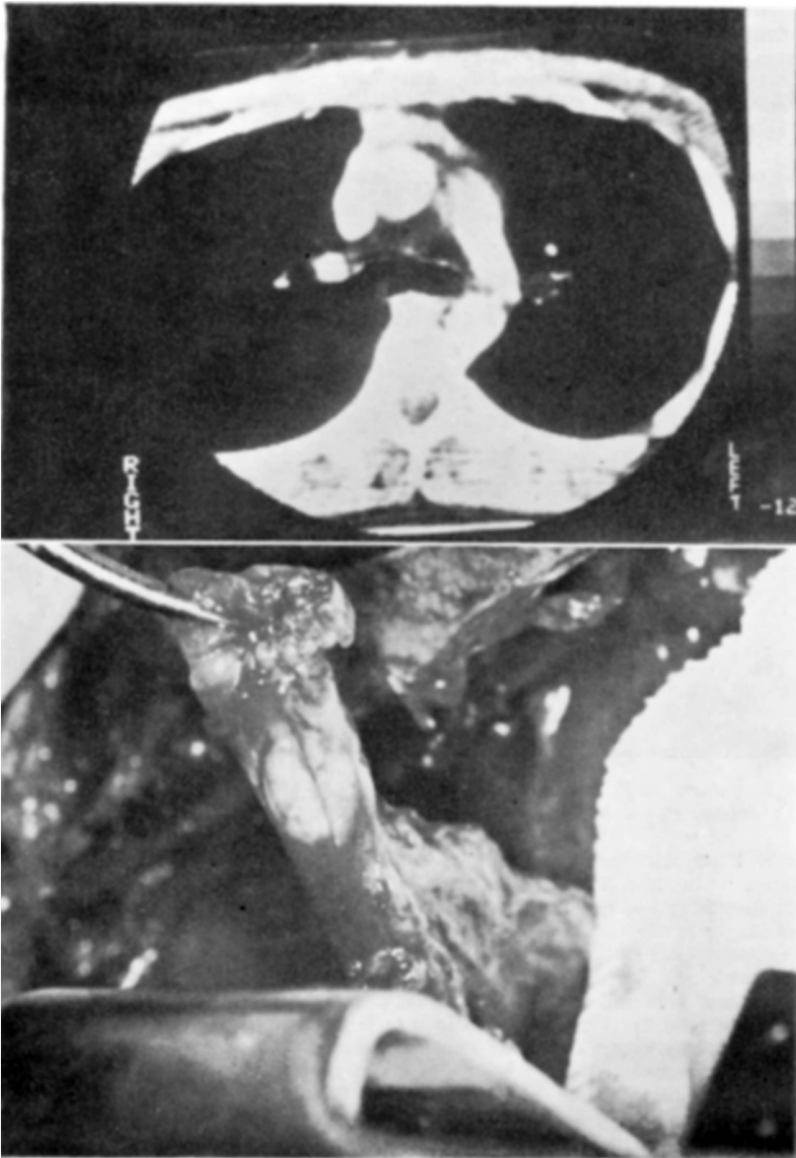


Fig. 3 — Caso LPF. Aspecto da tomografia computadorizada do tórax (A, no alto) e da timectomia (B, em baixo): descrição no texto.

COMENTÁRIOS

Polimiosite apresenta-se, caracteristicamente, com fraqueza simétrica de cinturas escapular e pélvica, além de envolvimento freqüente da musculatura flexora cervical. Disfagia, dor e/ou sensibilidade muscular associadas a alterações cutâneas são comuns. Acometimento da musculatura respiratória também pode ser observado¹³. Inexiste critério absolutamente definido para o diagnóstico de polimiosite, a exemplo do que existe para doença reumática (critérios de Jones) e artrite reumatóide (critérios da Associação Americana de Reumatismo). Vez por outra, diagnóstico da doença em questão é estabelecido na ausência de elevação das enzimas musculares séricas, fato inclusive documentado por Marchiori et al.¹⁶, quando da análise de 63 pacientes

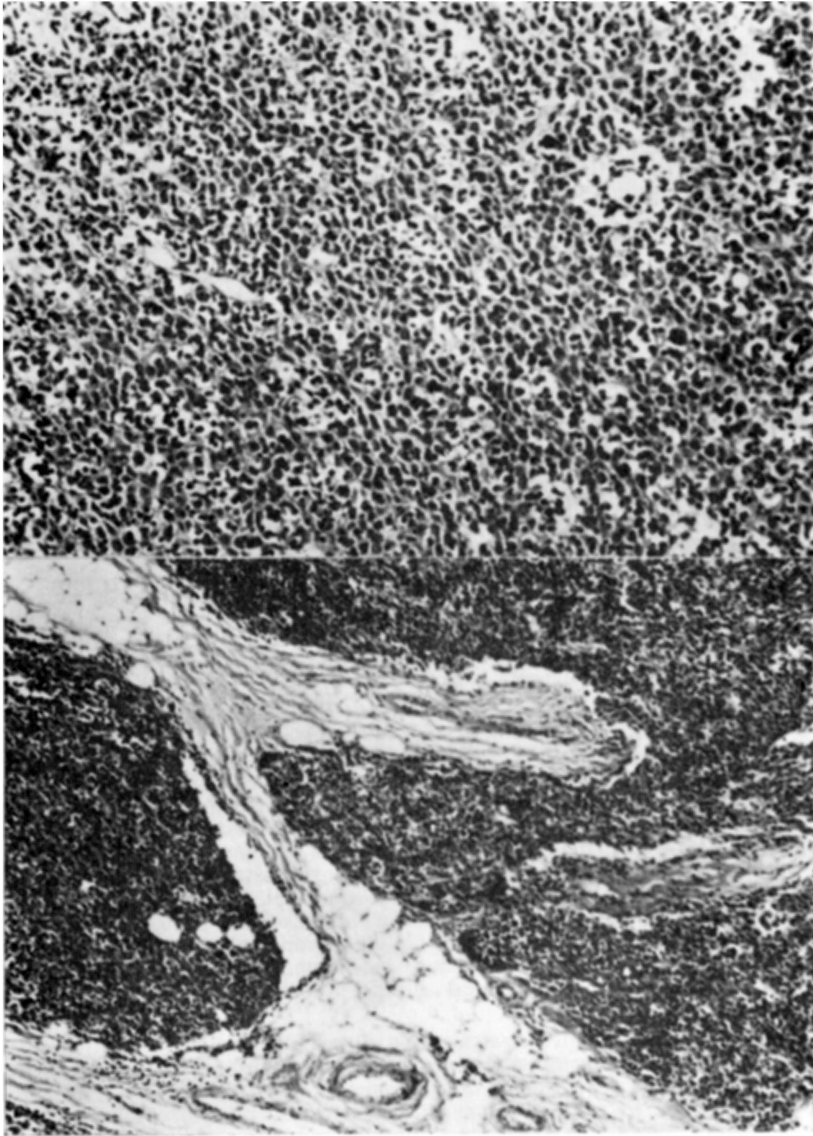


Fig. 4 — Caso LPF. Aspectos histológicos do timoma (A, no alto; B, em baixo): descrição no texto.

com dermatopolimiosite, dos quais 16 evoluíram com enzimas persistentemente normais, biópsias musculares ou EMG normais ou combinação dos elementos acima descritos. Existem, no entanto, 4 maiores critérios que nos auxiliam na definição do diagnóstico de polimiosite⁵, sendo eles: (a) padrão de fraqueza muscular típico; (b) EMG sugestiva; (c) biópsia muscular; (d) elevação de enzimas musculares séricas. O diagnóstico definitivo de polimiosite é feito quando os 4 critérios estão presentes, provável quando da presença de três e possível em vigência de dois.

A moléstia em discussão, de forma ocasional, pode ser mais seletiva, mimetizando, por exemplo, a distrofia fascioescapuloumeral¹³. Formas assimétricas de apresentação também são, ocasionalmente, reconhecidas¹³. Existem ainda situações em que dor e massa muscular inflamatória, caracterizando miosite focal, subseqüentemente

evoluem para polimiosite generalizada¹³. Fraqueza muscular de predomínio distal e oftalmoplegia são também descritas⁵. Por essas afirmações, verificamos que o enfermo, objeto deste estudo, teve o diagnóstico de polimiosite feito com muito retardo, graças à apresentação inabitual da doença. Evidenciamos que a generalização do quadro teve início após 5 meses de evolução da enfermidade assumindo, então, padrão típico, culminando com insuficiência respiratória aguda. Diante de quadro clínico de extrema dramaticidade, achamos prudente a realização do teste da prostigmina, cujo resultado foi negativo. Contudo, é conhecida a ocorrência de respostas falso-positivas aos anticolinesterásicos na vigência de polimiosite^{3,10,11,20}, dificultando algumas vezes o diagnóstico diferencial entre esta e a miastenia grave. Da mesma forma, resultados negativos com as mesmas drogas na miastenia não são mencionados na literatura. O que existe relatado são respostas de natureza variável ou pobre aos agonistas colinérgicos em situações como miastenia com miopatia tardia e miastenia com polimiosite tardia¹⁰. Seguramente não era o caso do enfermo, pois inexisteriam atrofia muscular clinicamente expressivas bem como paresia da musculatura extraocular em junho-1985.

É relatada a existência de timoma em associação tanto com polimiosite²⁰ quanto com miastenia grave. Por ocasião de tais associações, a resposta aos anticolinesterásicos e corticosteróides é pouco satisfatória, ao contrário do que foi evidenciado, pelo menos a princípio, no presente caso. Segundo Schwab e Perlo²², a ocorrência de respostas falso-positivas com o cloreto de edrofônio e prostigmina poderiam ser explicadas em função da presença de músculos, nervos periféricos e neurônios motores lesados, o que propiciaria potencialização do efeito dos anticolinesterásicos em termos de contração muscular. De acordo com os mesmos autores, quando a droga foi investigada por Randall, pensava-se que ela atuaria diretamente em nível de junção mioneural com efeito anticolinesterásico insignificante. Posteriormente, esta hipótese foi contestada, embora admita-se que o edrofônio possa ter ação direta na contração muscular.

Outros dados na história que corroboraram o diagnóstico de polimiosite eram a existência de hipertermia e VHS elevada, pois foi afastada a concomitância de processo infeccioso por exame clínico, radiografia do tórax, hemograma, exame de urina, urinocultura e hemoculturas. Além disso, existia relato de dor e desconforto nos músculos do ombro e braço direitos, bem como em ambas as panturrilhas. Favorecendo o diagnóstico de polimiosite tinhamos os seguintes elementos: (a) padrão clínico evolutivo da doença; (b) presença de febre e VHS elevada; (c) dor e desconforto musculares; (d) padrão eletromiográfico de miopatia (maio-1984); (e) teste farmacológico negativo; (f) biópsia muscular compatível a polimiosite; (g) elevação, apesar de discreta, das enzimas musculares séricas; (h) resposta exuberante ao corticosteroide. Após 16 meses de acompanhamento ambulatorial, com avaliações laboratoriais seriadas normais, o enfermo apresentou queixas de fraqueza flutuante na musculatura extraocular, a despeito do uso de 25 mg/dia de prednisona. Com a positividade do teste pelo cloreto de edrofônio, estávamos em situação de difícil diagnóstico; tratar-se-ia de polimiosite de apresentação atípica?; polimiosite e miastenia grave concomitantes?

Quando do início da investigação mais detalhada, a VHS estava discretamente elevada, as enzimas musculares séricas persistiam normais, embora o nível sérico de mioglobina, indicador específico de destruição muscular, se mostrasse elevado. Askmark et al.², pelo estudo de 85 pacientes com sintomas musculares, observaram níveis elevados de mioglobina sérica em 93% dos enfermos com miopatia miogênica, 54% com miastenia grave e em 50% dos pacientes com miopatia neurogênica. Dentre os pacientes miastênicos estudados, níveis séricos elevados de mioglobina foram evidenciados nos casos de doença com maior severidade clínica (tipos IIb, III e IV da classificação de Osserman) e na vigência de elevadas titulações de AC-AChr. No caso aqui descrito, o quadro clínico sugeria existência de miastenia óculo-oro-faríngea. Para nossa surpresa, o nível sérico de hemopexina era normal pois, segundo Engel e Foidart-Dessalle⁸, esta glicoproteína pode ser considerada como índice de doença neuromuscular. Elevações de hemopexina foram demonstradas na distrofia muscular do tipo Duchenne, polimiosite-dermatomiosite e miastenia grave. É citada por Lisak e Zweiman¹⁵ a possibilidade de detecção de uma série de anormalidades nos níveis de imunoglobulinas séricas na miastenia grave, polimiosite e dermatomiosite. Segundo os mesmos autores, casos isolados de gamapatia monoclonal foram descritos na miastenia grave e polimiosite, assim como hipogamaglobulinemia foi documentada em dois pacientes com timoma e miastenia grave. Com o objetivo de rastrear tais alterações, foi realizada imunoeletróforese de proteínas séricas que se evidenciou normal no caso ora publicado. Objetivando confirmar os achados de Kornfeld et al.¹², que

postulam inexistência de prejuízo da imunidade celular em miastênicos timectomizados ou não, procedemos a determinação do estudo dos linfócitos T e subpopulações por anticorpos monoclonais que não revelou anormalidades. Lisak e Zweiman¹⁴ estendem tal afirmação em relação à polimiosite e dermatomiosite.

A EMG realizada em novembro-1987 mostrava padrão de extremo interesse. Como já tivemos oportunidade de relatar, o citado exame possibilitou registrar a presença de ondas polifásicas de baixa voltagem nos músculos apendiculares, enquanto a estimulação nervosa repetitiva demonstrou padrão miastênico. Constatamos, portanto, a existência de dois padrões eletromiográficos ou seja, um tipicamente miopático e outro caracteristicamente miastênico, logo, a coexistência de polimiosite e miastenia grave. De acordo com a classificação proposta por Johns et al.¹⁰, o enfermo pertenceria ao grupo «C». Neste último, as duas doenças podem coexistir por semanas, meses ou anos ou, ainda, os sintomas miastênicos predominam por semanas ou meses, sendo intermitentemente «substituídos» por aspectos clínicos de polimiosite, posteriormente pelos de miastenia e assim sucessivamente. Johns et al.¹⁰ tiveram oportunidade de acompanhar 14 pacientes com os citados aspectos, caracterizando a chamada polimiosite miastênica. Após realização da EMG, reinstituímos a medicação anticolinésterásica associada à prednisona. Ao contrário da excelente resposta obtida com a mesma medicação em novembro-1986, nesta ocasião observamos persistência de certo grau de disfagia e prejuízo da mastigação. Todavia, a ptose palpebral e a diplopia desapareceram por completo. Esse tipo de resposta nos fez pensar nas possibilidades que se seguem. (a) Interação adversa entre prednisona e piridostigmina, fato relatado por Engel⁶ e Engel et al.⁷. Segundo eles, acentuada piora da fraqueza muscular foi observada com o uso associado das duas drogas. Esta hipótese nos pareceu improvável, pois essa mesma associação medicamentosa, em passado recente, resultou em melhora espetacular dos sintomas. (b) Resistência clínica à medicação anticolinésterásica, fenômeno documentado com frequência¹. Esta hipótese também não nos pareceu atraente pois, apesar do paciente apresentar título sérico de AC-AChR expressivamente elevado, fez ele uso de medicação anticolinésterásica de forma contínua, por curto período e em baixas doses, não justificando alterações estruturais significativas em placa motora terminal. (c) Uma terceira hipótese obrigatória, mesmo levando em consideração a pouca idade do enfermo, foi a possibilidade de coexistência de timoma, o que explicaria plenamente a pobre resposta à medicação. Outro dado que nos fez pensar em timoma foi a detecção de título sérico elevado de anticorpo antimúsculo esquelético^{18,24}. Segundo Papatestas et al.¹⁹, timoma representa estágio tardio de processo em que as manifestações precoces são hiperplasia e formação de folículos germinativos. Nada impediria, portanto, que a boa resposta observada, a princípio, aos anticolinésterásicos fosse justificada pela presença exclusiva de hiperplasia tímica. Com o passar do tempo, teria ocorrido transformação neoplásica do epitélio tímico anormal, com conseqüente prejuízo da eficácia terapêutica.

Fundamentados em estudo realizado por Messina et al.¹⁷, indicamos realização de cintigrafia muscular com ^{99m}Tecnésio-pirofosfato. Nenhuma anormalidade no entanto foi detectada, seguramente em função do uso de corticosteroide, droga que já vinha sendo ministrada há 30 meses. Para confirmarmos a presença de timoma, realizamos TC do tórax, que acusou persistência tímica, tendo sido indicada timectomia.

Papatestas et al.¹⁹ estudaram 185 pacientes com miastenia grave no período compreendido entre 1941 e 1969: 111 apresentavam miastenia não timomatosa e 74, miastenia com timoma. Todos foram submetidos a timectomia. Os autores concluíram que 50% dos enfermos que obtiveram remissão com timectomia atingiram tal estágio em dois ou mais anos, sendo o intervalo de tempo para o início de remissão dos sintomas diretamente relacionado com a atividade dos centros germinativos. O percentual de pacientes em remissão tendeu a aumentar com cada ano de pós-operatório consecutivo e 90% daqueles com 5 anos de seguimento encontravam-se em remissão ou com significativa melhora. Essa experimentação é consistente com a hipótese de que várias doenças de caráter autoimune sejam secundárias à proliferação de clones anormais de linfócitos imunocompetentes em centros germinativos tímicos. Além disso, os resultados obtidos sugerem que a timectomia determina ocorrência de remissão estável, pela eliminação das citadas estruturas. Entretanto, o efeito é tardio, pois a vida média desses pequenos linfócitos tende a ser longa¹⁹.

Com base nos dados apresentados em nossa observação de 52 meses, concluímos que o caso em apreço assume conotação de extrema raridade, levando-se em consideração que, dentre os 25 casos publicados, somente 4 eram do sexo masculino e todos tinham mais de 50 anos de idade. Essas afirmações nos permitem considerar que seja o primeiro relato da síndrome com essas características na literatura.

REFERÊNCIAS

1. Ashizawa T, Elias SB, Appel SH — The interaction of myasthenic immunoglobulins and cholinergic agonists on acetylcholine receptors (AChRs) of rat myotubes. *Neurology* 30:388, 1980.
2. Askmark H, Osterman PO, Roxin LE, Venge P — Radioimmunoassay of serum myoglobin in neuromuscular diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 44:68, 1981.
3. Barraquer-Ecaldas MML, Serra JP, Salisachs-Rowe P — Polymyosite chronique nodulaire focale avec syndrome myasthénique. *Rev Neurol* 113:69, 1965.
4. Behan WMH, Behan PO, Dick HA — HLA-B8 in polymyositis. *N Engl J Med* 298:1260, 1978.
5. Bohan A, Feter JB — Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292:344, 1975.
6. Engel WK — Myasthenia gravis, corticosteroids, anticholinesterases. *Ann N Y Acad Sci* 274:623, 1976.
7. Engel WK, Festoff BW, Patten BM, Swerdlow ML, Newhall HH, Thompson MD — Myasthenia gravis. *Ann Intern Med* 81:225, 1974.
8. Engel WK, Foidart-Dessalle M — Elevations of hemopexin levels in neuromuscular disease. *Arch Neurol* 35:577, 1978.
9. Engel WK, Lichter AS, Dalakas MC — Splenic and total-body irradiation treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 377:744, 1981.
10. Johns TR, Crowley WJ, Miller JQ, Campa JF — The syndrome of myasthenia and polymyositis with comments on therapy. *Ann N Y Acad Sci* 183:64, 1971.
11. Klein JJ, Cottlieb AJ, Mones RJ, Appel SH, Osserman KE — Thymoma and polymyositis. Onset of myasthenia gravis after thymectomy: report of two cases. *Arch Intern Med* 113:192, 1964.
12. Kornfeld P, Siegal S, Weiner LB, Osserman KE — Studies in myasthenia gravis: immunologic response in thymectomized and nonthymectomized patients. *Ann Intern Med* 63:416, 1965.
13. Lederman RJ, Salanga VD, Wilbourn AJ, Hanson MR, Dudley AW — Focal inflammatory myopathy. *Muscle & Nerve* 7:142, 1984.
14. Lisak RP, Zweiman B — Mitogen and muscle extract induced in vitro proliferative responses in myasthenia gravis, dermatomyositis, and polymyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 38:521, 1975.
15. Lisak RP, Zweiman B — Serum immunoglobulin levels in myasthenia gravis, polymyositis, and dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 39:34, 1976.
16. Marchiori PE, Hirata MTA, Scaff M, Oliveira RM, Cossermeli W, Levy JA, Assis JL — Dermatopolimiosite: avaliação de 63 pacientes. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 45:137, 1987.
17. Messina C, Bonanno N, Baldare S, Vita G — Muscle uptake of muscular disorders: a 99m technetium pyrophosphate in patients neuronquantitative study. *J. Neurol Sci* 53:1, 1982.
18. Oosterhuis HJGH, Bethlem J, Feltkamp TEW — Muscle pathology, thymoma, and immunological abnormalities in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 31:460, 1968.
19. Papatestas AE, Apert LI, Osserman KE, Osserman RS, Kark AE — Studies in myasthenia gravis: effects of thymectomy results on 185 patients with nonthymomatous and thymomatous myasthenia gravis, 1941-1969. *Am J Med* 50:465, 1971.
20. Paterson JH, Churchill-Davidson HC — Discussion on myasthenia. *Proc Roy Soc Med* 49:789, 1956.
21. Pestronk A, Drachman DB — Polymyositis: reduction of acetylcholine receptors in skeletal muscle. *Muscle & Nerve* 8:233, 1985.
22. Schwab RS, Perlo VP — Syndromes simulating myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 135:350, 1966.
23. Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pépin JM — The spectrum of diseases associated with thymoma, coincidence or syndrome? *Arch Intern Med* 134:374, 1974.
24. Strauss AJL, Snell KC, Duntley BJ, Soban EJ, Stewart HL — Spontaneous thymoma, polymyositis, and serum autoantibodies to striated muscle in the rodent, subgenus *Praomys* (*Mastomys*) *natalensis*: similarities to thymoma with myasthenia gravis in man. *Lancet* 1:1126, 1968.
25. Weiller PJ, Durand JM, Prince-Zucchelli MA, Cross D, Pouget J, Pelissier JF, Mongin M — L'association polymyosite, myasthénie, thymome: un cas et revue de la littérature. *Ann Med Interne* 135:299, 1984.