

Doenças da Junção Mioneural

Miastenia Gravis (MG)

Epidemiologia

- Incidência: 8 a 30 casos/milhão/ano.
- Prevalência: 150 a 250 casos/milhão.
- Distribuição bimodal: precoce (2ª e 3ª décadas) com predomínio em mulheres e tardia (6ª e 8ª décadas) com leve predomínio em homens.
- Antes dos 18 anos, é chamada de Miastenia Gravis Juvenil, forma clínica que representa 10% dos casos.

Manifestações Clínicas

- Os sintomas iniciam com fraqueza muscular com ou sem sensação subjetiva de fraqueza.
- A fraqueza muscular geralmente se inicia com distribuição oculobulbar cuja principal manifestação é ptose palpebral, que pode ser unilateral ou bilateral, porém sempre é assimétrica.
- A ptose palpebral habitualmente está associada com diplopia, em decorrência da fraqueza da musculatura ocular extrínscica.
- A fraqueza muscular bulbar se apresenta com disartria, disfagia, disфонia ou dificuldade para mastigar.
- O início da fraqueza acometendo musculatura apendicular é raro.
- A fraqueza muscular é flutuante, piorando com exercício e melhorando com repouso.
- Exacerbações da doença ocorrem na vigência de gestação, infecção, problemas emocionais, menstruação e exposição ao calor e sol.
- Fraqueza do músculo estapédio do ouvido interno pode causar hiperacusia.
- O acometimento apendicular tende a ser proximal e assimétrico.
- Em 15% dos pacientes a fraqueza permanece localizada somente na musculatura extra-ocular e em pálpebras.
- Em 85% dos casos a fraqueza se torna generalizada, acometendo membros, diafragma e musculatura extensora do pescoço.
- Se a fraqueza respiratória exige ventilação mecânica, então se diz que o paciente está em crise miastênica.
- Após 5 a 10 anos do início da doença as flutuações são menos comuns, tendo o paciente muitas vezes fraqueza permanente e mesmo atrofia muscular.

Classificação Clínica da MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*)

- I. Forma ocular pura.
- II. Forma generalizada leve.
 - a. Afeta predominantemente membros e/ou musculatura axial.
 - b. Afeta predominantemente musculatura orofaríngea e/ou respiratória.
- III. Forma generalizada moderada.
 - a. Afeta predominantemente membros e/ou musculatura axial.
 - b. Afeta predominantemente musculatura orofaríngea e/ou respiratória.
- IV. Forma generalizada grave.
 - a. Afeta predominantemente membros e/ou musculatura axial.
 - b. Afeta predominantemente musculatura orofaríngea e/ou respiratória.
- V. Intubação, exceto quando empregado durante manejo pós-operatório de rotina.

Classificação Etiológica

- 1) Iatrogênico (induzido por drogas), por exemplo:
 - antibióticos (neomicina, streptomina, gentamicina, tetraciclina)
 - antidepressivos (carbonato de lítio)
 - antiarrítmicos (procainamida, quinidina, beta bloqueadores)
 - anti-epilépticos (fenitoína, trimetadiona)
 - anti-inflamatórios (penicilamina, cloroquina)
 - outros (procaína de magnésio)
- 2) Autoimune
 - Anticorpo anti-receptor de ACH na placa motora.
 - 20% associado a hipotireoidismo.
 - 70% com hiperplasia do timo.
 - 10% com timoma.

Fisiopatologia

- A junção neuromuscular normal de um músculo esquelético consiste de um terminal nervoso motor ou membrana pré-sináptica, que contém mitocôndrias, retículo endoplasmático rugoso e vesículas sinápticas. Cada vesícula contém moléculas do neurotransmissor acetilcolina (AC), caracterizando o quanta, situado na zona ativa. A zona ativa é controlada por canais de cálcio voltagem-dependente. A membrana pós-sináptica é repleta de cristas, em cujos ápices situam-se os receptores de acetilcolina (RAC). A enzima acetilcolina esterase (ACE) situa-se na porção inferior das cristas. A junção entre a membrana pré e pós-sináptica é chamada fenda sináptica.

- O receptor nicotínico de acetilcolina é uma glicoproteína de 250000 Daltons que se projeta através da membrana pós-sináptica e é composta de cinco sub-unidades com aspecto de barril (2 sub-unidades α , 1 sub-unidade β , 1 sub-unidade γ e 1 sub-unidade δ ou ϵ). Os sítios de fixação da AC estão nas sub-unidades α , centradas ao redor dos aminoácidos 192 e 193. O espaço interno do barril é um canal iônico que somente é aberto com a adesão da AC, causando o influxo de sódio e o efluxo de potássio com conseqüente geração de um potencial de ação que se dissemina pela fibra muscular, acarretando a liberação de cálcio das reservas internas e contração muscular.
- Transmissão neuromuscular normal: a) eventos pre-sinápticos (1. Geração de um impulso elétrico; 2. Movimento do impulso ou potencial de ação para os terminais axônicos ou membrana pré-sináptica; 3. Ativação dos canais de cálcio, resultando em um fluxo de cálcio para o terminal nervoso e liberação de AC na fenda sináptica); b) eventos pós-sinápticos (1. Adesão da AC no RAC; 2. Aumento da permeabilidade do canal do receptor para cátion e resultante influxo de cátions; 3. Início do potencial de ação com despolarização da membrana muscular; 4. Hidrólise da AC excessiva pela ACE e recaptação da colina pelo terminal nervoso para produzir mais AC).
- A junção neuromuscular na MG: 1. Diminuição do número de RAC; 2. Alargamento e simplificação das cristas pós-sinápticas; 3. Aumento da fenda sináptica.
- Imunologia: 1. Anticorpos se prendem ao complemento (C3, C9), causando resposta celular inflamatória e destruição de RsACh e da membrana pós-sináptica; 2. Anticorpos bloqueiam os canais de cátion dos receptores e impedem a propagação dos potenciais de ação na membrana muscular.
- A glândula tímica na MG: 1. Timectomia é benéfica no tratamento de pacientes com MG; 2. Anormalidades tais como hiperplasia e timoma ocorrem em pacientes com MG (em 75% dos casos, sendo 85% com hiperplasia tímica e 15% com timoma); 3. Linfócitos T e B da glândula tímica são responsáveis em graus variáveis pela produção de anticorpos; 4. As células mióides da glândula tímica tem em sua superfície RsACh.
- Anticorpos contra RsACh são detectados em aproximadamente 95% dos pacientes com miastenia generalizada, cujos títulos são reduzidos com imunoterapia e timectomia

Exacerbação dos Sintomas

- Estresse físico e emocional, infecções, período menstrual, gravidez, em especial no período puerperal.
- Medicamentos, tais como: antibióticos (aminoglicosídeos, ciprofloxacino, eritromicina, ampicilina), betabloqueadores (propranolol, timolol), lítio, magnésio, procainamida, verapamil, quinidina, cloroquina, prednisona, anticolinérgicos (triexifenidil), bloqueadores neuromusculares (vecurônio, curare), diazepínicos, fenitoína, morfina, lidocaína e gabapentina.

Diagnóstico:

Os testes Farmacológicos inibem as esterases tornando a ACh mais disponível na junção neuromuscular e assim melhorando a transmissão neuromuscular. Os produtos mais utilizados são o edrofônio (Tensilon) e a neostigmina (Prostigmina).

- **Teste do Edrofônio:** Injetar 10 mg (1ml) EV como segue, para evitar sinais de hipersensibilidade (bradicardia severa, broncoespasmo, náusea ou intensa fraqueza). Iniciar com 2mg e esperar 45 segundos, se não houver melhora injetar mais 3mg e esperar 45 segundos; se ainda não melhorar a força muscular injetar os últimos 5mg. A resposta tem início imediato, durando de 4 a 5 minutos, com acentuada melhora da força muscular. Este teste é muito útil para determinar se existe ou não crise colinérgica por iatrogenia (náusea, vômitos, palidez, sudorese, salivação, cólicas, diarreia, miose, bradicardia e priora da fraqueza muscular), pois então a força muscular não melhora com a injeção de edrofônio e inclusive piora. Caso ocorram sinais de hipersensibilidade aplicar 0.5mg de atropina EV.
- **Teste da Neostigmina:** Aplicar 0.5 a 1mg IM, havendo melhora da força muscular após 5 a 15 minutos com duração de 2 a 3 horas. Caso ocorra reação muscarínica (náusea, vômitos, sudorese e salivação) aplicar 0.5mg de atropina EV.

Estudos Eletrofisiológicos

- **Estimulação nervosa repetitiva:** O nervo é estimulado repetitivamente na frequência de 2 HZ, o que produz uma gradual diminuição de amplitude no potencial de ação muscular (decremento). Um decremento maior do que 10% entre o 1^a e o 5^a potencial de ação muscular composto é considerado anormal.
- **Eletromiografia por agulha:** Usado para excluir outras doenças neuromusculares, tais como miopatias inflamatórias ou distrofia muscular.
- **Eletromiografia de fibra única:** Nesta técnica a variabilidade de transmissão de um par de fibras musculares que pertence a uma unidade motora é gravada com leve ativação do músculo. A variabilidade é chamada Jitter (variação do tempo de intervalo de disparo das fibras musculares de uma mesma unidade motora) e é medida em termos de descarga consecutiva média (DCM). Uma DCM maior do que 55µs para o músculo extensor digital comum (o músculo comumente utilizado no teste) é considerado anormal. O teste deve ser realizado quando a estimulação nervosa repetitiva e os títulos de anticorpos são normais.

Testes Sorológicos

- **Anticorpos contra receptor de acetilcolina (AcRach):** É o mais sensível e específico teste para diagnóstico de MG. Os testes sorológicos para

- anticorpo AcRach é positivo em 50% na MG ocular e 80% na MG generalizada (associado a timoma e hiperplasia tímica) Entre 15% e 20% dos pacientes são soronegativos.
- Anticorpos anti músculo estriado (AcMUSK): Os títulos deste anticorpo são geralmente mais altos entre os pacientes idosos com timoma do que nos outros pacientes. Entretanto, a negatividade deste teste não exclui a presença de timoma. Resultados falso-positivo ocorrem em pacientes com carcinoma de pequenas células do pulmão, naqueles que usam penicilamina e nos que sofreram transplante de medula óssea. Este teste é particularmente útil para afastar a possibilidade de timoma nos casos de MG que se iniciam após os 40 anos de idade.

Teste do Gelo

- A aplicação de bolsa de gelo por 3 minutos sobre a pálpebra superior, com intervalo de 10 minutos, para avaliação do olho contralateral. Observa-se aumento da abertura ocular maior que 2 mm, com sensibilidade maior que 80% para MG e especificidade de até 100%.

Diagnósticos diferenciais

- Oftalmoplegia Externa Progressiva Crônica
- Esclerose Lateral Amiotrófica
- Paralisia do nervo oculomotor
- Sd. de Horner
- Distrofia Oculofaríngea
- Distrofia Miotônica
- Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert
- Paralisia Periódica
- Polimiosite - Dermatomiosite
- Sd. Guillain-Barré
- Botulismo

Tratamento da Miastenia Gravis:

Terapia Sintomática

Inibidores de curta ação da colinesterase (Piridostigmina - Mestinon): Tabletes de 60mg com meia vida de 2 a 3 horas e que devem ser dados a cada 3 ou 4 horas, ocorrendo o início do efeito após 60 a 90 minutos da ingestão do medicamento. Considerar sempre a possibilidade de crise colinérgica em doses excessivas. Fazer a prescrição como segue: 1 cp VO 8h, ½ cp VO 12h, 1cp VO 16h, ½ cp VO 20h, 1 cp VO 24h, ½ cp VO 4h.

Terapia Imunossupressora

Corticosteróides: Atuam pelos seguintes mecanismos: 1^a) reduz o título de anticorpos anti RAC; 2^a) melhora a transmissão neuromuscular; 3^a) reduzem resposta inflamatória, estabilizam a membrana pós-sináptica e favorecem a produção de RAC. Alguns dos principais efeitos colaterais do uso de corticosteróides são: obesidade, acne, hirsutismo, osteoporose, catarata, hipertensão, hiperglicemia, miopatia pelo uso de esteróide, necrose da cabeça do fêmur e fratura de vertebrae por compressão. Antes de iniciar a terapêutica e conveniente realizar PPD e Rx de tórax. Deve ser considerada eventual piora clínica do paciente no início do tratamento (40% dos casos), o que pode exigir internamento. A droga mais comumente utilizada é a Prednisolona, cuja dose inicial na MG generalizada grave é de 60 a 80 mg VO/dia até que ocorra melhora clínica (pode demorar mais de 6 semanas), quando então se mantém a dose inicial por mais 3 a 4 semanas até mudar a administração para dias alternados (p. ex: 60 mg/dia é mudado para 110 mg em dias alternados). A utilização do medicamento em dias alternados é continuada por mais 3 a 4 semanas e então diminuída lentamente (5 a 10mg/mês) até atingir a dose mínima efetiva. Na MG generalizada leve a dose de início é 20 mg/dia com aumento gradual de 5mg a cada 3 dias até que o paciente melhora ou se atinja a dose de 80mg/dia. A dose máxima efetiva é continuada por mais 4 a 6 semanas até ser alterada para esquema em dias alternados e então lentamente diminuída.

Azatioprina (Imuran): É a droga imunossupressora mais comumente utilizada na MG, sendo utilizada para reduzir os efeitos colaterais dos corticosteróides ou quando estes não se demonstram efetivos. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam reação influenza-like (febre, mialgia, mal-estar), sendo que o tempo médio para que o medicamento comece a exercer o seu efeito é de 6 meses. A dose diária deve ser de 2 a 3 mg/kg com dose total máxima de 150 a 200mg/VO/dia. Deve ser realizado controle hematológico periódico. Outras opções são Micofenolato de Mofetila, Metotrexato, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Tacrolimo ou Rituximabe.

Plasmaferese

Produz uma rápida, porém transitória, melhora na MG, por remover anticorpos anti RAC ou outras substâncias imunopatogênicas. Nas crises miastênicas geralmente são necessárias 4 ou 5 sessões de plasmaferese, sendo que a resposta é vista após a segunda ou terceira sessão. Os efeitos colaterais mais comuns são: sibilos, parestesia ao redor da boca, tontura, cefaléia, hipotensão, bradicardia, coagulopatia e infecção.

Imunoglobulina Endovenosa: Possui as mesmas indicações da plasmaferese (crise miastênica, melhora da fraqueza após timectomia e necessidade de

melhorar a franqueza antes da timentomia). A dose adotada é 400mg/kg/dia por 5 dias ou 2g/kg/dia por 2 a 3 dias.

Timectomia

Objetiva induzir remissão de longa duração e redução da dose de imunossupressores, sendo que o benefício da timentomia não é visto por meses ou mesmo anos após o procedimento. Os efeitos benéficos da timentomia são explicados pela remoção de uma fonte antigênica de anticorpos contra RAC e de linfócitos B tímicos. Não se recomenda timentomia antes dos 15 anos e após os 60 anos, por acarretar deficiência imune nos jovens e por haver tecido tímico atrófico nos idosos. Deve-se ainda considerar que muitos pacientes têm a sua fraqueza exacerbada após a timentomia.

Sd. de Lambert-Eaton (LEMS)

A LEMS é uma doença rara que afeta principalmente adultos e provavelmente é subdiagnosticada.

Epidemiologia

- Incidência: 0,5/1.000.000
- Prevalência: 2,3/1.000.000

Manifestações Clínicas

- Acomete inicialmente membros inferiores, com dificuldade de marcha.
- Reflexos tendíneos abolidos ou ausentes.
- Musculatura ocular tende a ser poupada.
- Disautonomia é frequente (ex: xerostomia, constipação, hipotensão ortostática).
- Diplopia e disfagia são incomuns e tardias.
- A recuperação dos reflexos tendinosos profundos hipoativos ou a melhora da força muscular com exercício muscular breve e vigoroso é um aspecto único do LEMS.
- A maioria dos pacientes não apresenta fraqueza muscular respiratória significativa, mas pode ocorrer insuficiência respiratória no final do curso da doença.

Fisiopatologia

- O canal de cálcio voltagem dependente tipo P/Q no terminal nervoso pré-sináptico fornece o influxo de cálcio necessário para a liberação de Ach.
- Existe presença de anticorpo contra a subunidade α_1 do anti-canal de cálcio na membrana pré-sináptica, implicando em menor entrada de cálcio na célula e conseqüente menor despolarização da membrana, com menor liberação dos quanta de Ach pela membrana pré-sináptica.

- 50% dos pacientes possuem câncer e, destes, 80% é câncer pulmonar de pequenas células, diagnosticado em até 2 anos após o início dos sintomas.

Diagnóstico

- A maioria dos pacientes com LEMS tem possuí anticorpos de canal de cálcio controlados por voltagem do tipo P/Q.
- No LEMS, são observados potenciais de ação muscular compostos de baixa amplitude que facilitam após 10 segundos de exercício e mostram uma diminuição nas combinações nervo-músculo distais com estimulação nervosa repetitiva de 3 Hz.

Diagnóstico Diferencial

- O diagnóstico diferencial de LEMS inclui todas as doenças que se apresentam com fraqueza muscular progressiva. Estes incluem doenças musculares inflamatórias, distrofia muscular das cinturas ou miastenia gravis. Quando anormalidades dos nervos cranianos estão presentes, a principal consideração é a miastenia gravis. Doença do neurônio motor, neuropatia motora ou mielopatia são alternativas menos prováveis. Os componentes sensoriais vistos nas polineuropatias ou polirradiculopatias distinguem esses distúrbios da LEMS na maioria dos casos.

Tratamento

- Tratar o câncer subjacente.
- Fosfato de Amifampridina e 3,4-diaminopiridina são as principais terapias sintomáticas para LEMS.
- As terapias imunossupressoras são terapias de segunda ou terceira linha.

Bibliografia

- AULER JÚNIOR, J. O. C; YU, LUIS. Neurologia. 1. ed. Editora Atheneu, 2021.
- CONTINUUM (AAN) – Muscle and Neuromuscular Junction Disorders. Vol.25, No.6, 2018.
- GAGLIARDI, R. J; TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2. ed. Editora GEN Guanabara-Koogan, 2019.