

# DOENÇAS E SÍNDROMES ASSOCIADAS À MIASTENIA GRAVE EM UM GRUPO DE 304 PACIENTES

*J. LAMARTINE DE ASSIS \**  
*PAULO E. MARCHIORI \*\*\**  
*ANTONIO A. ZAMBON \*\*\**  
*MILBERTO SCAFF \*\**

A partir de meados da década de 50 o interesse dos pesquisadores se voltou para aspectos epidemiológicos e imunológicos da miastenia grave (MG). Nessa primeira fase da evolução dos conhecimentos sobre a patogênese da doença, os estudos com base epidemiológica e imunológica iniciados quase concomitantemente por Simpson<sup>26</sup> e outros autores<sup>12, 16, 29</sup> levantaram a hipótese auto-imune. Desde então apareceram numerosos registros de doenças e síndromes associadas com MG, em particular as de natureza auto-imune<sup>1, 4, 6, 17, 18, 28, 31</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito levantamento de doenças associadas com MG em um grupo de 304 pacientes miastênicos, a grande maioria dos quais examinados e acompanhados na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP. Os casos de associações com doenças auto-imunes e outras pertencentes ao grupo em estudo são apresentados na tabela 1. Foi feito estudo comparativo entre os casos presentes e os de outros autores.

## RESULTADOS

A associação de MG com timoma ocorreu em 17 pacientes (5,5%): em três a MG apareceu após a cirurgia (dois meses em dois pacientes e três anos em outro); um paciente desenvolveu pênfigo foliáceo; em 13 pacientes a MG foi a manifestação inicial.

A associação com disfunção tireoidiana ocorreu em 10 pacientes (3,3%): em 9 havia hipertireoidismo (3,0%) e em um (0,3%) hipotireoidismo. O hipertireoidismo antecedeu a MG em 44% dos casos, foi simultâneo em 33% e sucedeu o início da sintomatologia miastênica em 22%. Em um paciente não ficou esclarecida a época em que se iniciou a disfunção tireoidiana.

A associação com doença reumatóide (DR) ocorreu em seis pacientes (2%): em um paciente do sexo feminino as manifestações articulares apareceram cerca de 20

---

Trabalho realizado no Serviço de Clínica Neurológica da Divisão de Neurologia do Departamento de Neuropsiquiatria (Prof. Dr. Horácio Martins Canelas) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): \* Professor Adjunto; \*\* Professor Livre Docente; \*\*\* Médico Assistente do Hospital das Clínicas, FMUSP.

Doenças e síndromes	Pacientes (número)	%
Timoma	17	5,7
Tireopatia	15	5,0
hipertireoidismo	9	3,0
hipotireoidismo	1	0,3
Artrite reumatóide	6	2,0
Polimiosite	2	0,6
Escleroderma *	2	0,6
Síndrome de Sjogren	2	0,6
Esclerose múltipla	1	0,3
Miocardite e retite crônica	1	0,3
Síndrome de Raynaud	1	0,3
Pênfigo foliáceo **	1	0,3
Vitiligo ***	1	0,3
Pneumonite intersticial	1	0,3
Miocardite e retite crônica ****	1	0,3
Total	51	16,7

*Tabela 1 — Doenças e síndromes associadas a miastenia grave em série de 304 pacientes. Legenda: \* dois casos de esclerose sistêmica progressiva, sendo um associado a polimiosite: ambos desenvolveram síndrome miastênica após uso de D-penicilina; \*\* um caso de pênfigo foliáceo associado a timoma; \*\*\* vitiligo associado a hipertireoidismo e paralisia periódica; \*\*\*\* achado de necrópsia.*

anos após remissão completa da MG e se mantém até o momento; em outro, também do sexo feminino, ocorreu evolução similar, porém, após período mais curto de remissão da MG.

Dois pacientes com escleroderma desenvolveram síndrome miastênica (SMG) após uso prolongado de D-penicilamina. Uma mulher de 52 anos de idade com síndrome de Sjögren iniciada há seis anos apresentou, recentemente, sintomas de MG. Outra mulher com 39 anos de idade com síndrome seca há dois anos, começou a manifestar sintomas miastênicos um ano depois; em ambas foi confirmada MG. Uma mulher de 38 anos de idade desenvolveu, simultaneamente, esclerose múltipla e MG. Um homem com 28 anos de idade exibiu associação de MG com polimiosite e a imunossupressão com prednisona foi seguida de melhora importante de ambas as doenças. O exame necroscópico de uma criança de três anos de idade com MG, iniciada aos dois anos, mostrou miocardite inespecífica e retite crônica. Uma paciente com 35 anos de idade apresentou, após um ano do início da MG, fenômeno de Raynaud que persiste até o momento. Foram registrados três casos de associações múltiplas: um homem de 24 anos de idade com vitiligo progressivo, que se iniciou há seis anos, apresentou hipertireoidismo e, simultaneamente, crises repetidas de paralisia periódica; quatro meses depois o paciente desenvolveu MG; uma mulher com 76 anos de idade, com MG e timoma, foi submetida à imunossupressão com prednisona e radioterapia da região tímica (3000r) com melhora importante dos sintomas; três anos após o início da MG e dois anos depois do tratamento, apareceu pênfigo foliáceo; um homem

com 52 anos de idade, com escleroderma e polimiosite, apresentou síndrome miastênica após uso prolongado de D-penicilamina.

#### COMENTARIOS

Os pacientes com MG são considerados como tendo maior incidência de associações com certas doenças ou síndromes, em particular as mediadas imunologicamente <sup>1, 4, 6, 11, 18-28</sup>. Para Simpson <sup>27, 28</sup>, as tireopatias, artrite reumatóide e anemia perniciosa foram observadas mais frequentemente em seus pacientes miastênicos do que seria aceito como mera coincidência, fato confirmado por outros <sup>18-21, 23</sup>. A dificuldade maior é a avaliação da incidência da MG e outras afecções consideradas como auto-imunes na população. Apesar dessa dificuldade e das pesquisas serem realizadas em centros para onde convergem maior número de pacientes com MG, o que poderia falsear as estimativas, existe um consenso quanto a incidência de certas doenças como tireopatias, em particular o hipertireoidismo. Persistem, contudo, algumas controvérsias a respeito de associações com outras doenças auto-imunes, como o lupus eritematoso <sup>11</sup>. Não obstante a falta de estudos estatísticos adequados parece que muitas dessas associações, por vezes múltiplas em um mesmo paciente <sup>3, 4, 6, 11, 22, 24, 25</sup> apoiam a patogenia imunológica da MG. Este fato é reforçado pela presença, em cerca de 40% dos soros miastênicos, de extensa gama de auto-anticorpos <sup>1, 5-7, 9, 13, 20, 24, 27</sup> além do anticorpo antirreceptor de acetilcolina encontrado em cerca de 90% de soros miastênicos humanos <sup>2, 8, 10, 11, 17</sup>.

No grupo presente, os timomas e tireopatias foram as doenças mais frequentemente associadas à MG (5-6%). Nos pacientes timomatosos a MG foi a manifestação inicial ocorrendo em 76,4% dos casos. No grupo das tireopatias ocorreu predomínio franco do hipertireoidismo (3,0%) sobre o hipotireoidismo (0,3%), o que também está de acordo com outros autores <sup>21-23, 27, 28, 31</sup>. Na maioria dos casos (44%) a MG sucedeu o hipertireoidismo por períodos variáveis de tempo, o que está em desacordo com a literatura, e poucas vezes coincidiu haver melhora da sintomatologia miastênica com a normalização da função tireoidiana. O início simultâneo das duas doenças ocorreu em 33% dos casos o que se aproxima do observado por outros <sup>14, 23</sup>. Apenas em um caso o hipertireoidismo era parte de associações múltiplas (MG, vitiligo e paralisia periódica). Trata-se de associação muito rara, não existindo na literatura compulsada caso semelhante; apenas uma publicação, até o momento, faz referência à associação vitiligo, MG e hipertireoidismo <sup>4</sup>. A associação com doença reumatóide aparece em seguida, mas em porcentagem bem inferior (2%) às duas primeiras. Neste particular a série presente se comporta de modo semelhante a outras séries publicadas <sup>18, 19, 21, 27, 31</sup>. A participação das demais doenças e síndromes foi pouco significativa, estando abaixo de 1%. O escleroderma e a polimiosite compareceram com 0,6% cada, sendo de notar que na primeira a D-penicilamina induziu o desenvolvimento de síndrome miastênica, tanto num caso isolado de escleroderma como em outro associado com polimiosite. Fato digno de registro na série presente foi o achado pós-morte, em uma criança miastênica, de miocardite e retite crônica.

## RESUMO

Foram realizados estudos epidemiológico e clínico de doenças e síndromes associadas em um grupo de 304 pacientes miastênicos. Foram apresentadas projeções comparativas entre os casos presentes e os de outros autores.

## SUMMARY

*Myasthenia gravis and both syndromes and diseases associated in a group of 304 patients.*

Epidemiologic and clinic studies of both diseases and syndromes associated in a group of 304 myasthenic patients were made. A comparative projection between the present cases and those of other authors was presented.

## REFERÊNCIAS

1. ADNER, M. M.; SHERMAN, J. D.; ISE, C.; SCHWAB, R. S. & DAMESHEK, W. A. — An immunologic survey of 48 patients with myasthenia gravis. *New Engl. J. Med.* 271:1327, 1964.
2. AHARONOV, A.; ABRAMSKY, O.; TARRAB-HAZDAI, R. & FUCHS, S. — Humoral antibodies to acetylcholine receptor in patients with myasthenia gravis. *Lancet* 1:340, 1975.
3. BOSCH, E. P.; REITH, P. E. & GRANNER, D. K. — Myasthenia gravis and Schmidt syndrome. *Neurology (Minneapolis)* 27:1179, 1977.
4. BOUDIN, C.; LHUILLIER, M.; SHAISSON, G.; PATRI, B. & GIRAULT, F. — Myasthenia, vitiligo, maladie de Basedow. *Ann. Méd. int.* 123:861, 1972.
5. GELD, H. VAN DER; FELTKAMP, T. E. W.; LOGHEM, J. J. VAN DER; OOSTERHUIS, H. J.G.H. & BIEMOND, A. — Multiple antibody production in myasthenia gravis. *Lancet* 2:373, 1963.
6. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I.; CHORZELSKI, T. & STRUGALSKA, H. — Three year observation of a myasthenic syndrome with other autoimmune syndromes in a patient with thymoma. *J. neurol. Sci.* 9:273, 1969.
7. KORNGUTH, S. E.; HANSON, J. C. & CHUN, R. W. M. — Antineuronal antibodies in patients having myasthenia gravis. *Neurology (Minneapolis)* 20:749, 1970.
8. LEFVERT, A. K.; BERSTRÖM, K.; MATELL, G.; OSTERMAN, P. O. & PISHANER, R. — Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: clinical usefulness and pathogenic implications. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 41:394, 1978.
9. LEONE, G.; TONALI, P.; TAVIANE, A. & LOVASTE, A. G. — Platelet autoantibodies in myasthenia gravis. *New Engl. J. Med.* 297:1402, 1977.
10. LINDSTROM, J. M.; SEYBOLD, M. E.; LENNON, V. A.; WHITTINGHAM, S. & DUANE, D. D. — Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology (Minneapolis)* 26:1054, 1976.
11. LISAK, R. P. & BARCHI, R. L. — *Myasthenia Gravis*. Saunders, Philadelphia, 1982.
12. MARSHALL, A. H. E. — Experimental thymic lesions resembling those of myasthenia gravis. *Lancet* 1:1030, 1961.
13. McFARLIN, D. E. — Myasthenia gravis. In M. Samter (ed.) — *Immunological Diseases*. Little-Brown, Boston, 1978, pg. 1383.
14. MILLIKAN, C. K. & HAINES, S. F. — The thyroid gland in relation to neuromuscular disease. *Arch. int. Med.* 92:5, 1953.

15. NAMBA, T.; NAKATA, Y. & GROB, D. — The role of humoral and cellular immune factors in neuromuscular block in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 274:493, 1976.
16. NASTUK, W. L.; STRAUSS, A. J. L. & OSSERMAN, K. E. — Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *Amer. J. Med.* 26:394, 1959.
17. ODA, K.; GOTO, I.; KUROIWA, Y.; ONOUE, K. & ITO, Y. — Myasthenia gravis: antibodies to acetylcholine receptor with human and rat antigens. *Neurology (NY)* 30:543, 1980.
18. OOSTERHUIS, H. J. G. H. — Studies in myasthenia gravis: a clinical study of 180 patients. *J. neurol. Sci.* 1:512, 1964.
19. OOSTERHUIS, H. J. G. H. & HAAS, W. H. D. — Rheumatic diseases in patients with myasthenia gravis. An epidemiological and clinical investigation. *Acta neurol. scand.* 44:219, 1968.
20. OSSERMAN, K. E.; TSAIRIS, P. & WEINER, L. B. — Myasthenia gravis and thyroid disease: clinical and immunologic correlation. *J. Mt. Sinai Hosp.* 34:469, 1967.
21. OSSERMAN, K. E. — Myasthenia Gravis. Grune and Stratton, New York, 1958.
22. REZNIK, M. — Deux cas de syndrome myasthénique avec thymome, polymyosite, myocardite et thyroidite. *J. neurol. Sci.* 22:341, 1974.
23. ROWLAND, L. P. — Myasthenia gravis. In E. S. Goldensohn & S. H. Appel — *Scientific Approaches to Clinical Neurology*. Lea & Febiger, 1977, pg. 1018.
24. SAGAR, H. J.; GELSTHORPE, K.; WARD-MIFORD, A. & DAVIES-JONES, G. A. B. — Clinical and immunological associations in myasthenia gravis. I: auto-antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 43:967, 1980.
25. SAMMAN, P. D. — Ulcerative colitis, myasthenia gravis, atypical lichen planus, alopecia areata, vitiligo. *Proc. roy. Soc. Med.* 67:195, 1974.
26. SIMPSON, J. A. — Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scott. med. J.* 5:419, 1960.
27. SIMPSON, J. A. — Myasthenia gravis as an autoimmune disease: clinical aspects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135:506, 1966.
28. SIMPSON, J. F.; WESTERBERG, M. R. & MAGER, K. R. — Myasthenia gravis. An analysis of 295 cases. *Acta neurol. scand.* 42 (suppl. 23), 1966.
29. STRAUSS, A. J. L.; SEEGAL, B. C.; HSU, K. C.; BURHOLDER, P. M.; NASTUK, W. L. & OSSERMAN, K. E. — Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Proc. Soc. exp. Biol.* 105:184, 1960.
30. WHITTINGHAM, S. & MACKAY, I. R. — The pemphigus antibody and immunopathies affecting the thymus. *Brit. J. Derm.* 84:1, 1971.
31. WOLF, M. S.; ROWLAND, P. L.; SCHOTLAND, L. D.; MCKINNEY, S. A.; HOEFER, A. F. P. & ARANOW Jr., H. — Myasthenia as an autoimmune disease: clinical aspects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135:517, 1966.

*Clinica Neurológica, FMUSP — Caixa Postal 3461 — 01000, São Paulo, SP — Brasil.*