

## MIASTENIA GRAVE FAMILIAR

### RELATO DE CASO EM GÊMEAS IDÊNTICAS

ELZA DIAS-TOSTA \* — MARIA DE FATIMA MACHADO AGUIAR \*\*  
HAMILTON BARBOSA \*\* — SUZETE SILVA LEME VILELA \*\*

---

**RESUMO** — Trata-se do sétimo relato da literatura mundial de casos de miastenia gravis em gêmeos homozigóticos em que ambos são acometidos. O homozigotismo foi provado com certeza por estudo de HLA e a forma adquirida da doença foi provada por determinação de níveis elevados de anticorpos anti-receptor de acetilcolina, havendo também níveis elevados de anticorpos antimúsculo estriado, sem outras evidências de timoma.

#### **Familial myasthenia gravis: case report in identical twins.**

**SUMMARY** — To the best of our knowledge this is the seventh case report of monozygotic twins both affected by myasthenia gravis (MG). The monozygotism was proven by sex identity, blood group and HLA determinations ('O' Rh+, A2, A19.2, B40, CW3). One paternal aunt was also affected and the three cases have high titles of anti-acetylcholine receptor antibodies and anti-striated muscle antibodies, which indicate an acquired form of MG. After several myasthenic crises the twins are now doing well with corticosteroid therapy. The paternal aunt has a more benign form of MG, with ocular and limb involvement (grade IIa of Osserman) and was submitted to thymectomy. The authors discuss the use of corticosteroid for the infantile form of MG instead of thymectomy, based on the immaturity of the immune system in the young age. The use of other immunosuppressive drugs is not advisable because of potential hazardous development of neoplasms.

---

Apesar dos avanços obtidos no conhecimento sobre a etiopatogenia da miastenia grave (MG), reconhecendo-se imunocomplexos na junção mioneural<sup>9</sup> e até a heterogeneidade dos anticorpos anti-receptores de acetilcolina<sup>23</sup>, persistem controvérsias sobre a doença. O estudo de gêmeos oferece oportunidade ímpar para observar o papel de fatores genéticos e ambientais em qualquer doença<sup>14</sup> e é sabido que esses fatores estão interligados: o genético, na determinação da susceptibilidade individual (talvez ligada a determinados HLA), que responderia à agressão ambiental desenvolvendo a doença autoimune<sup>12</sup>.

É por isso que consideramos justificável o presente registro, mormente por ter sido possível a realização da tipagem HLA, a dosagem de anticorpos (Ac) anti-receptor de acetilcolina (AChR) e antimúsculo estriado. O relato é de especial interesse também por envolver não só duas crianças gêmeas, como a tia paterna. Na literatura nacional existem já relatos de casos de MG familiar em irmãos não gemelares<sup>3,10</sup>.

#### **OBSERVAÇÕES**

Caso 1 — ERCS, admissão em 08-10-86 com 1 ano e 5 meses. Primeira gemelar, prematura, peso 1710 g, quadro respiratório grave iniciado nas primeiras horas de vida (insuficiência respiratória aguda) por membrana hialina, necessitando de assistência respira-

---

\*Neurologista do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), PhD; \*\*Neurologista da Unidade de Pediatria do HBDF.

tória por 10 dias em terapia intensiva (UTI). Apresentava-se hipotônica, hipoativa, com hipoxemia grave, dependente do respirador; ocorreu, como complicação, quadro pneumônico. Apresentou icterícia (por provável imaturidade hepática), necessitando de exsanguino-transfusão às 56 horas de vida. Alta com 31 dias de vida, em boas condições. Bom desenvolvimento neuropsicomotor, vacinações completas; asma brônquica e pneumonia no primeiro ano de vida. Com a idade de 1 ano e 4 meses (agosto/86), apresentou ptose palpebral direita, seguida de estrabismo convergente à esquerda, após quadro de infecção de vias aéreas superiores. Quinze dias após o início do quadro, havia ptose palpebral bilateral, que piorava no decorrer do dia e melhorava após períodos de sono. Não havia fraqueza muscular, alterações da marcha ou deglutição. Exame físico — Distrófica (8200 g), bom estado geral, pálida +/4+; à ausculta pulmonar, broncoespasmo leve; ausculta cardíaca normal; abdome sem visceromegalias. Sistema nervoso: facies miastênica; mímica pobre; ptose palpebral bilateral, com discreto estrabismo convergente à esquerda; pupilas isocóricas e fotorreagentes; força muscular preservada; marcha normal; reflexos superficiais e profundos simétricos, normais; hiperativa; fala normal para a idade; deglutição normal. Exames complementares — Teste com prostigmine (Fig. 1): Positivo. Eletromiografia: Teste de estimulação repetitiva do nervo ulnar direito a 5 c/s antes e após tétano mostrou queda parcial da resposta muscular evocada (cerca de 6%). RX de tórax não evidenciou alterações. Tipagem sanguínea: 'O' Rh



*Fig. 1 — Caso 1 (ERCS). À esquerda, notar a oftalmoplegia. À direita, 5 minutos após uso de prostigmine intramuscular, motilidade ocular normal.*

positivo. HLA: A19.2, B40, CW3. Ac anti AchR: 57 nM/1 (normal até 0,6 nM/1). Ac anti-músculo estriado: 1/640 (normal até 1/20). Evolução — Resposta inicial razoável com piridostigmina, até março/87 quando, durante pneumonia, apresentou insuficiência respiratória aguda, necessitando de assistência respiratória em UTI, com boa evolução. Em abril/87 houve nova piora do quadro bulbar, necessitando de alimentação por sonda nasogástrica. Após resultado do título de anticorpos iniciou-se o uso de corticosteróides na dosagem de 2 mg/kg, observando-se melhora a partir do quarto dia, sendo possível a retirada da sonda no 11º dia, havendo regressão completa do quadro no 30º dia. Ainda não se conseguiu a retirada total do corticosteróide — 5 mg/dias alternados — por recrudescimento da sintomatologia.

Caso 2 — HRCS, atendimento ambulatorial em 05-12-86 com 1 ano e 7 meses. Segunda gemelar, prematura, peso 1300 g, desconforto respiratório compatível a membrana hialina não necessitando, porém, de cuidados intensivos. Ficou internada para ganho ponderal e evoluiu bem do quadro respiratório. Bom desenvolvimento neuropsicomotor, vacinações completas; asma brônquica. Com 1 ano e 6 meses (outubro/86), iniciou-se ptose palpebral bilateral com piora no decorrer do dia. A princípio, não havia relato de fraqueza muscular, alterações da fala ou deglutição. Exame físico — Distrófica (9000 g), bom estado geral, pálida +/4+; ausculta cardiopulmonar normal; abdome sem alterações. Sistema nervoso:

facies miastênica; mímima pobre; ptose palpebral bilateral; pupilas isocóricas e fotorreagentes; marcha normal; força muscular preservada. Reflexos superficiais e profundos simétricos, normais; fala normal para a idade, deglutição sem alterações. Exames complementares — Teste com prostigmine: positivo. Eletromiografia: teste de estimulação repetitiva não mostrou queda significativa da resposta muscular evocada; o registro de atividade muscular (músculos tibial anterior e bíceps) mostrou-se normal. RX de tórax: imagem do timo no mediastino superior, com dimensões normais para a idade. Tipagem sanguínea: 'O' Rh positivo. HLA: A19.2, B40, CW3. Ac anti AchR: 52 nM/1. Ac antimúsculo estriado: 1/320. Evolução — Resposta insatisfatória com piridostigmine. Em fevereiro/87 apresentou crise miastênica, com pneumonia de aspiração e insuficiência respiratória aguda (UTI), com alta em condições satisfatórias. Em março/87 teve nova insuficiência respiratória aguda (IRA), com hemorragia digestiva, aspiração e parada cárdio-respiratória. Recuperou-se com seqüelas neurológicas. Em junho/87, nova internação em IRA, sendo introduzida prednisona (2mg/kg/dia) — após resultado de anticorpos anti AchR — obtendo melhora do quadro miastênico. Com 40 dias iniciou-se a redução da prednisona. Atualmente com 5 mg/dias alternados devido à mesma dificuldade da irmã.

Caso 3 — MIS, internação em 14-01-87, sexo feminino, cor parda, 22 anos, natural do DF. Aos 6 anos notou ptose palpebral esquerda, seguida, no ano seguinte, de ptose palpebral direita e diplopia horizontal bilateral. Somente observou limitação dos movimentos oculares aos 16 anos. Com 20 anos surgiu fraqueza vespertina, fadigabilidade importante, melhora com repouso. Aos 22 anos iniciou disфонia e cansaço ao mastigar. Tem sobrinhas gêmeas com miastenia gravis (casos 1 e 2); vitiligo aos 21 anos; cirurgia de correção de ptose. Exame físico — ptose palpebral bilateral, que se acentua após 15 segundos de olhar vertical; ausência de movimentos oculares de abdução e de elevação; movimentos de adução limitados (pior à esquerda) e também, vertical para baixo (pior à direita); fundo de olho miópico; diparesia facial e disфонia após contar até 100. Exames complementares — Teste com prostigmine: positivo. Teste de estimulação repetitiva do nervo ulnar e eletromiografia de agulha concêntrica em músculo de membro superior e inferior: normal. Biópsia muscular do quadríceps esquerdo: normal. RX simples e tomografia do mediastino: não apresentam evidências de alterações. HLA: A2, A19.2, B40, Y, CW3. Proteínas do soro: proteínas totais 7,6 g/dl, albumina 4,89 g/dl e globulinas alfa-1 5,4% (0,41 g/dl), alfa-2 8,9%, (0,68 g/dl), beta 8,9% (0,68 g/dl), gama 12,5% (0,94 g/dl). T3: 150 mg%; T4: 9 mg%. Evolução — Submetida a timectomia em 20-05-87; permaneceu por 24 horas na UTI e teve alta em 8 dias. Nove meses após a cirurgia foi reduzida a dose de Mestinox e permaneceu com o quadro ocular inalterado.

#### COMENTÁRIOS

O presente relato se refere a duas crianças do sexo feminino, HLA A19.2, B40, CW3<sup>7</sup> e grupos sanguíneos O Rh<sup>+</sup>. Baseados na identidade de sexo, identidade de grupos sanguíneos e de HLA, nós as consideramos gêmeas monozigóticas de acordo com critérios já estabelecidos<sup>18</sup>. Não foram realizados análise cariotípica nem estudo linfocitário, conforme preconizam outros autores<sup>15</sup>. Na literatura mundial estão descritos apenas 6 pares de gêmeos<sup>2,18</sup> com determinação certa de monozigotismo e em que ambos são afetados pela MG sendo, portanto, este o sétimo (Tabela 1). Por outro lado, a história familiar de MG é também bastante rara, mesmo em revisão tão extensa como a que analisa um total de 702 casos com 27 pacientes em 12 famílias<sup>19</sup>. Em nosso relato, a história familiar revela a doença em duas gerações e a transmissão através de herança paterna (Fig. 2).

Na forma familiar infantil transmitida por herança autossômica recessiva não foi encontrada anormalidade nos mecanismos imunológicos<sup>1</sup>. Esses casos seriam formas congênitas, diferentes portanto do presente relato, de acordo com os critérios estabelecidos<sup>9,17</sup> que consideram serem as formas de transmissão genética diferentes das adquiridas, por não terem anticorpos antiAChR, por terem resposta inadequada aos corticosteróides e por serem responsivos apenas aos anticolinesterásicos. Em nosso relato, apesar da evidência de transmissão genética autossômica recessiva com duas gerações afetadas, mesmo haplotipo HLA na tia paterna, nas gêmeas e no pai (este não acometido pela doença), ocorreu presença de nível elevado de anticorpos antiAChR no soro das três pacientes, o que sugere a forma adquirida da doença.

Diz-se que a MG familiar tem início entre a segunda e terceira década, em consonância à maioria dos casos de MG adquirida, o que não ocorreu em nossas pacientes, nas quais o início foi muito mais precoce, usual na miastenia congênita. Por isso, ao invés do critério temporal, preferimos utilizar critérios mais definidos

Autor	Sexo/Idade do início (anos)	Duração do 'follow-up'	≠ em idade de início	Prova relativa de monozigotismo	Músculos afetados
Aler 1966*	F/16	4 anos	2 anos	Adequada	Generalizada
Osbone e Bimcoch 1966*	F/23	1 ano	2 anos	Certa	Generalizada
Herman 1969*	F/4	10 anos	3 anos	Adequada	Oculofacial
McLean e Mckone 1973*	F/Nasc	21 meses	0	Adequada	Oculobulbar
Allen e Kissel 1984*	F/22	11 anos	1 ano	Certa	Generalizada
Murphy e Murphy 1986*	M/17	3 anos	1 ano	Certa	Generalizada
Dias-Tosta et al. 1988*	F/1	20 meses	0	Certa	Oculobulbar

Tabela 1 — Casos de MG em gêmeos monozigóticos em que ambos foram afetados. \* Monozigóticos, os dois gêmeos afetados; Nasc, nascimento.

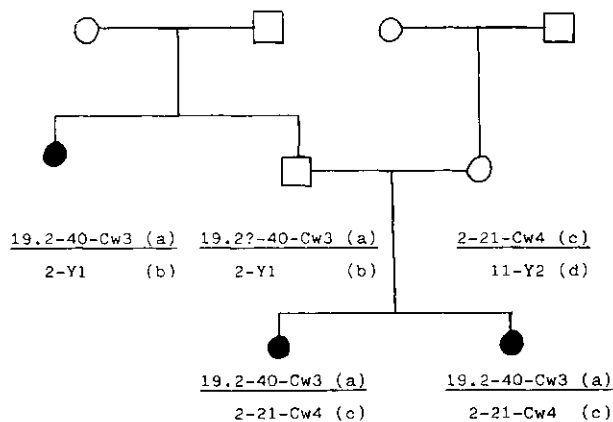


Fig. 2 — Heredograma da família das gêmeas, mostrando a relação da doença com a linhagem paterna.

como a presença de anticorpos antiAChR para classificar como MG familiar, adquirida, à semelhança dos casos da MG juvenil relatados por Roach e col., que estudou 5 casos, iniciados em torno dos três anos e com risco de recorrência familiar<sup>20</sup>. No presente relato, se os níveis altos de anticorpos antiAChR sugerem a natureza autoimune da doença, os níveis de anticorpos antimúsculo estriado sugerem tratar-se de timoma em 84% dos casos<sup>9</sup>. No entanto, ainda que muito raro, ocorrem anticorpos antimúsculo estriado em pacientes jovens e também na ausência de timoma, conforme comentários de Lennon, sendo que a presença de casos falsopositivos na detecção de anticorpos antimúsculo estriado são mais raros ainda<sup>16</sup>.

O tratamento das crianças com corticosteróides foi diferente da timectomia preconizada para a tia, baseado inicialmente no intenso comprometimento do estado geral apresentado por elas, inclusive com crises de insuficiência respiratória. Em crianças, o valor da timectomia é mais discutível que nos adultos devido, em parte, ao fato de que muitas das cirurgias propostas não serem calcadas na análise de anticorpos antiAChR, podendo estar incluídos naquelas séries casos de miastenia congênita<sup>11</sup> sem indicação para cirurgia e pelo fato de não se conhecer com precisão as implicações nocivas da cirurgia a longo prazo<sup>5</sup> nesta faixa etária. Na timectomia em idade precoce, espera-se que se modifique a competência imunológica<sup>4</sup> por diminuição de linfócitos T, tendo sido registrado um caso em que a criança após tal cirurgia ficou com anormalidade nas reações cutâneas de hipersensibilidade tardia<sup>21</sup>. Devido à excelente resposta obtida com o corticosteróide, resolvemos aguardar mais tempo para indicar a cirurgia; no entanto, nossa preocupação cresce devido aos efeitos colaterais do uso prolongado da medicação, já que as tentativas de reduzir a dose foram acompanhadas de recrudescimento da sintomatologia. Também não optamos pelo uso de outros imunossuppressores não esteróides devido ao risco de desenvolvimento de neoplasias, ainda que tenha sido recomendado por determinados autores após utilizarem a timectomia nessa faixa etária<sup>2,4</sup>.

Reforçando a etiologia autoimune da doença há a associação, no presente caso, de asma brônquica nas gêmeas e de vitiligo na tia. Estas doenças são consideradas de natureza imunológica, estando de acordo com o descrito na literatura, que evidencia quadro clínico semelhante na MG familiar com a forma adquirida esporádica<sup>13</sup>.

Em conclusão, a importância na determinação do HLA está na demonstração do monozigotismo e do fator genético influenciante na etiopatogenia dessa doença autoimune e, em nosso caso, mostra que, acompanhando a determinação do HLA, a determinação da MG segue a linhagem paterna. Acreditamos, pois, que o início precoce da doença e a presença de HLA idêntico na linhagem paterna sugiram a influência genética na produção da MG nesta família, conforme também demonstrado em MG autoimune experimental<sup>6</sup>, ainda que para se expressar possa este fator genético necessitar da interação de outros fatores ambientais<sup>8</sup>.

*Agradecimentos* — Dr. Ricardo Manoel Oliveira, do Laboratório de Investigação em Reumatologia do HC da USP, que dosou os anticorpos; Dr. Antônio Vilaça, que tipou o HLA (HDA, Brasília); Dra. Maria Helena Chagas responsável pelos estudos neurofisiológicos (HBDF, Brasília); Dr. Paulo Henrique Costa, que realizou os estudos histoquímicos (Hospital Sarah Kubitschek, Brasília).

#### REFERÊNCIAS

1. Albers JW, Faulkner JA, Dorovini-Zis K, Barald KF, Must RE, Ball RD — Abnormal neuromuscular transmission in an infantile myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 16:28, 1984.
2. Allen N, Kissel P, Pietrasink D, Perlow MJ — Myasthenia gravis in monozygotic twins. *Arch Neurol* 41:994, 1984.
3. Assis LJ, Scaff M — Familiar myasthenia gravis. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 34:215, 1976.
4. Bjerre I, Hallberg A — Myasthenia gravis: immunological studies in a young child treated with thymectomy and immunosuppressive drugs. *Neuropediatrics* 14:106, 1983.
5. Cavanagh NPC — The role of thymectomy in childhood myasthenia. *Develop Med Child Neurol* 22:668, 1980.
6. Christadoss P, Lennon VA, Krco CJ, David CS — Genetic control of experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *J Immunol* 128:1141, 1982.
7. Dausset J, Pla M — HLA. Flammarion, Paris, 1985, pg 80.
8. Dick HM, Behan PO, Simpson JA, Durward WF — The inheritance of HLA antigens in myasthenia gravis. *J Immunogenet* 1:401, 1974.
9. Engel AG — Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. *Ann Neurol* 16:519, 1984.
10. Freitas MRG, Gomes SEG, Cincinatus D, Garcia JMM, Nevares MTM, Hahn MD — Miastenia gravis familiar: registro de dois irmãos. *Arq. Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 43:81, 1985.

11. Gleron MA, Korthals JK — Familial infantile myasthenia gravis: report of three cases with follow-up until adult life. *Arch Neurol* 42:143, 1985.
12. Harati Y, Niakan E, Bergman EW — Childhood dermatomyositis in monozygotic twins. *Neurology* 36:721, 1986.
13. Honeybourne D, Dyer PA, Muhr PD — Familial myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 45:854, 1982.
14. Hrubeg Z, Robrinete CD — The study of human twins in medical research. *N Engl J Med* 310:435, 1984.
15. McLean W, McKone R, Sclem W — Congenital myasthenia gravis in twins. *Arch Neurol* 29:223, 1973.
16. Moore HJ, Woods EL — Myasthenia gravis: associated antibodies in asymptomatic thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:308, 1985.
17. Mora M, Lambert EH, Engel AG — Synaptic vesicle abnormality in familial infantile myasthenia. *Neurology* 37:206, 1987.
18. Murphy J, Murphy SF — Myasthenia gravis in identical twins. *Neurology* 36:78, 1986.
19. Namba T, Brunner NG, Brown SE, Mugurama M, Grob D — Familial myasthenia gravis: report of 27 patients in 12 families. *Arch Neurol* 25:49, 1971.
20. Roach SE, Buono G, McLean WT Jr, Grey Weaver R Jr, Winstons-Sclem NC — Annual Meeting of the Child Neurology Society, 1985, pg 40.
21. Scadding GK, Thomas HC, Havard CWH — The immunological effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Clin Exper Immunol* 36:205, 1979.