

Lúpus Eritematoso Sistêmico com fraqueza muscular por Miastenia Gravis

Sâmia Araújo de Sousa Studart¹, Cleonísio Leite Rodrigues²,
Carol Barroso Soares³, Maria Roseli Monteiro Callado⁴, Walber Pinto Vieira⁵

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e a Miastenia Gravis (MG) são doenças autoimunes cuja associação em um mesmo paciente é raramente descrita. Essas patologias compartilham algumas características como acometimento de mulheres jovens, positividade para anticorpos antinucleares, evolução em períodos de exacerbações e remissões. O presente relato de caso analisa as possíveis hipóteses diagnósticas para um quadro clínico de ptose palpebral e fraqueza muscular proximal em uma paciente portadora de lúpus recente que evoluiu com MG associada.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, miastenia gravis, doenças musculares, autoimunidade.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(3):289-94] ©Elsevier Editora Ltda

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e apresentação clínica variável que evolui em períodos de remissões e exacerbações. Acomete principalmente mulheres jovens, na proporção de nove a dez mulheres para um homem, com prevalência variando entre 14 e 50/100.000 habitantes de acordo com as características demográficas de cada região.¹

A miastenia gravis (MG) é um distúrbio neuromuscular caracterizado por fadigabilidade e fraqueza proximal da musculatura esquelética. É desencadeada pela destruição imuno-humoral dos receptores de acetilcolina nas junções neuromusculares. A prevalência é de 1/7.500 indivíduos, acometendo principalmente o sexo feminino, com um pico de incidência entre a segunda e a terceira década de vida. Na eletroneuromiografia (ENMG) evidencia-se a presença de um decremento significativo, maior que 10%, na amplitude dos potenciais evocados motores na prova de estimulação repetitiva em baixa frequência (3 Hz). O anticorpo antirreceptor de acetilcolina é detectado no plasma em aproximadamente 80% dos pacientes.² De 5% a 30% dos pacientes com MG apresentam outra patologia autoimune, sendo a mais comum a tireoidite

de Hashimoto, seguida pela doença de Basedow Graves, artrite reumatoide e LES.^{3,4} Outras doenças menos frequentes são a polimiosite, síndrome de Sjören e esclerodermia.⁵

O lúpus e a MG compartilham algumas características: patogênese relacionada à autoimunidade, acometimento de mulheres jovens, evolução em exacerbações e remissões, positividade para anticorpos antinucleares.^{6,7} A prevalência de LES em pacientes com MG oscila entre 2,2% e 8,3%, entretanto, a prevalência entre os pacientes lúpicos que desenvolvem MG permanece desconhecida.^{5,8} Essa estatística pode ser maior, pois o uso de imunossuppressores no tratamento da MG pode mascarar o desenvolvimento do LES.^{3,9}

Este trabalho tem por objetivo relatar um caso de MG em paciente com diagnóstico prévio de LES de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 18 anos, admitida com quadro de adinamia e fraqueza muscular, principalmente em membros inferiores, de caráter intermitente, iniciado há 2 meses, associado a episódios de diplopia, dor mandibular, parestesias periorais e lentificação da fala. Portadora de LES há 6 meses, com

Recebido em 17/4/2010. Aprovado, após revisão, em 24/1/2011. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse. Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Ceará.

1. Médica-residente do Serviço de Reumatologia do HGF

2. Preceptor da residência de Neurologia do HGF; Neurologista Especialista em Eletroneuromiografia pela Faculdade de Medicina da USP

3. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará; Acadêmica de Medicina interna do Serviço de Reumatologia do HGF

4. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP; Preceptora da Residência Médica de Reumatologia do HGF

5. Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Ceará; Chefe do Serviço de Reumatologia do HGF

Correspondência para: Sâmia Araújo de Sousa Studart. Rua Thomaz Pompeu, 570, Apartamento 902, Meireles. CEP: 60160-080. Fortaleza, CE. Telefone: (085) 9670-1115/ (085) 8803-9291/ (085) 3087-6823. E-mail: samiasousa@yahoo.com.br

quadro inicial de fotossensibilidade, *rash* malar, úlceras orais, artrite, linfopenia e anticorpo antinúcleo (FAN) positivo, desenvolveu após 2 meses do diagnóstico quadro de psicose grave associada a convulsões tonicoclônicas generalizadas. Apresentava-se em bom estado geral e orientada, com exame neurológico demonstrando alteração do III par craniano, com ptose palpebral incompleta bilateral, fraqueza proximal em cintura pélvica de caráter flutuante, alteração da marcha com dificuldade para deambulação pé ante pé, com hesitação e base alargada. Estava em uso de prednisona (40 mg/dia), cloroquina (250 mg/dia), ácido valproico (500 mg/dia), carbonato de cálcio (1 g/dia) e pulsoterapia mensal com ciclofosfamida (750 mg), no terceiro ciclo. Exames laboratoriais: velocidade de hemossedimentação 27 mm, linfócitos 866/mm³, C3 84,6 mg/dL (VR: 90-180 mg/dL), desidrogenase láctica (LDH) 515U/L (VR: 230-460U/L), hipergamaglobulinemia policlonal, FAN nuclear e citoplasmático pontilhado fino 1:1280, anti-SSA (Ro) positivo, anti-DNA negativo. Sorologias para hepatites, HIV, CMV, HTLV, toxoplasmose e sífilis negativas. Função renal, hepática, tireoidiana, eletrólitos e enzimas musculares normais. Na conduta terapêutica optou-se pela suspensão da cloroquina e redução paulatina da prednisona para 15 mg/dia, na intenção de reduzir os efeitos miopáticos dessas drogas. Após 2 semanas, a paciente persistia sem melhora clínica. O exame de ENMG demonstrou a presença de miopatia crônica de moderada intensidade, acometendo a porção proximal dos quatro membros. Na prova de estimulação repetitiva evidenciou-se a presença de fadigabilidade anormal e precoce nos músculos proximais dos membros, sugerindo acometimento no nível pós-sináptico da junção neuromuscular, caracterizando um quadro miastênico generalizado (Figura 1); tomografia computadorizada de tórax sem anormalidades em mediastino anterior e pesquisa de anticorpos contra o receptor de acetilcolina negativa. O teste com edrofônio endovenoso (teste do Tensilon) foi considerado desnecessário após as características da ENMG, optando-se pela prova terapêutica com piridostigmina (60 mg/dia inicialmente) com melhora significativa da ptose palpebral após 48 horas. A partir do terceiro dia, a paciente realizava movimentos de subir degraus, sentar-se e levantar-se sem auxílio, tendo recebido alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

As miopatias no LES podem fazer parte do quadro clínico da doença ou estar associadas a outras patologias autoimunes, principalmente as doenças da tireoide, polimiosite, dermatopolimiosite e, raramente, MG; alterações iônicas e a miotoxicidade

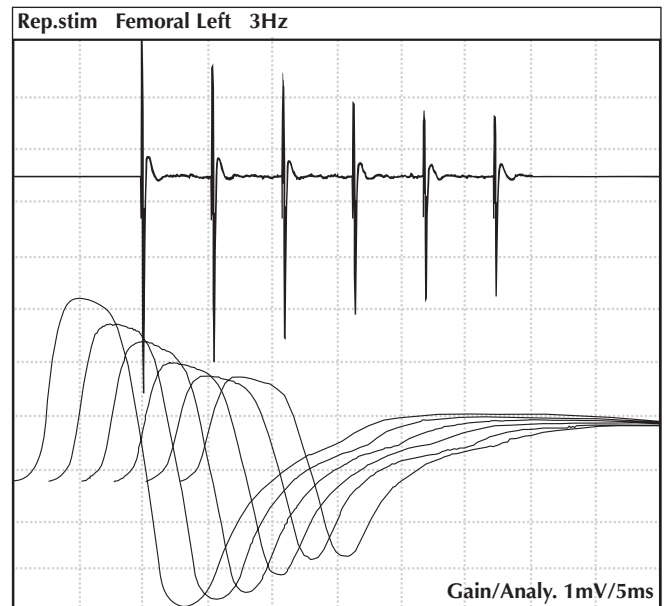


Figura 1

Eletroneuromiografia - Estimulação nervosa repetitiva em baixa frequência (3 Hz) realizada no nervo femoral esquerdo com captação no músculo reto femoral. Presença de uma resposta decremental significativa, maior que 10%, após o primeiro estímulo.

por drogas utilizadas no tratamento também são referidas como causa de diminuição da força muscular no LES. Na propedêutica diagnóstica do presente relato iniciou-se a investigação direcionada para as hipóteses clínicas que ocorrem com maior frequência: miosite lúpica e miotoxicidade por drogas.

A miosite lúpica manifesta-se em 5% a 10% dos doentes pela redução da força muscular proximal, elevação das enzimas musculares e achados eletroneuromiográficos semelhantes aos das miopatias inflamatórias.⁵ Esta paciente não apresentou alterações enzimáticas e a ENMG foi compatível com MG.

O uso de cloroquina sugeria uma possível miotoxicidade por droga. Os antimaláricos atuam como neuromiotoxinas afetando o sistema nervoso, além da musculatura estriada.^{10,11} Caracteriza-se por um acometimento simétrico e proximal, com ENMG evidenciando tipicamente sinais de instabilidade de membrana e potenciais miopáticos proximais. Casado *et al.* avaliaram o desenvolvimento de miopatia em 119 pacientes lúpicos, usuários de antimaláricos por 3 anos, encontrando uma prevalência acumulada de 12,6%.¹⁰ Sintomas oculares foram descritos em apenas três pacientes, com persistência do quadro após 10 anos da suspensão da droga em um relato.^{12,13,14} Os níveis de CPK e aldolase são normais, porém os de LDH, enzima mais sensível para este acometimento, encontram-se

elevados.¹⁰ A biópsia diagnóstica evidencia miopatia vacuolar na microscopia óptica e corpos curvilíneos característicos na eletrônica.^{5,10,11} O tratamento consiste na retirada do fármaco, com regressão dos sintomas em poucos dias. A paciente persistiu sem melhora clínica após 2 semanas da retirada desse fármaco.

A miopatia por esteroides ocorre em 2% a 21% dos usuários por longos períodos, sendo mais comum com os corticosteroides fluorados (triancinolona, dexametasona e betametasona).^{5,15} Sua patogênese é desconhecida, observando-se apenas uma atrofia seletiva inespecífica das fibras do tipo IIB² na biópsia muscular. Clinicamente manifesta-se com fraqueza muscular progressiva proximal nos membros inferiores, evoluindo para os quatro membros, poupando os músculos faciais e esfinterianos. As enzimas musculares são normais. A ENMG evidencia um aumento de potenciais de fibras Ic e polifásicos curtos, redução de potenciais de ação de unidade motora de fibras II, ausências de fibrilações e ondas positivas no repouso muscular.¹⁵ O tratamento consiste na redução ou suspensão da medicação, com regressão dos sintomas em semanas ou meses.

A presença de manifestações oculares, o uso de corticosteroide por apenas 6 meses, a manutenção do quadro miastênico após a suspensão da cloroquina e o resultado da ENMG compatível com MG, apesar da pesquisa negativa do antirreceptor de acetilcolina, fundamentaram o uso dos anticolinesterásicos no caso relatado, sendo obtida uma excelente resposta clínica. A associação de LES e MG, embora rara, deve ser pesquisada nos casos de diminuição da força muscular e fadigabilidade nos pacientes lúpicos.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF *et al.* Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2008; 48(4):196-207.
2. Drachman DB. Miastenia gravis e outras doenças da junção neuromuscular. *In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.). Harrison Tratado de Medicina Interna, 15ª ed.* Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002.
3. Aracena RC. Coexistencia de miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico es más frecuente que lo que pensábamos? *Rev Med Chile* 2006; 134:1203-5.
4. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E *et al.* Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population based-study. *Acta Neurol Scand* 1995; 9:192-5.
5. Vinagre F, Santos MJ, Silva JC. Lúpus eritematoso sistémico e fraqueza muscular. *Acta Reum Port* 2006; 31:167-72.
6. Bhinder S, Majithia V, Harisdangkul V. Miasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: truly associated or coincidental-two case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2006; 25:555-6.
7. Hrycek A. Systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119(9):582-4.
8. Carvalho MF, Abrahao TCM, Assaj M. Lúpus eritematoso sistémico associado à miastenia gravis. *Arq neuropsiquiatria* 1998; 56(7):137-40.
9. Sthoeger Z, Neiman A, Elbirt D, Zinger H, Magen E, Burstein R *et al.* High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study. *Am J Med Sci* 2006; 331(1):4-9.
10. Casado E, Gratacós J, Tolosa C, Martinez JM, Ojanguren I, Ariza A *et al.* Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann RheumDis* 2006; 65(3):385-90.
11. Gutiérrez SP, Martín JJB, Lara IC, Lebrón CV, Chocan JLC, Arias GM *et al.* Miopatia por cloroquina. *Rev Esp Patol* 2004; 37(3):321-4.
12. Pichon P, Soichot P, Loche D, Chapelon M. Myasthenic syndrome induced by chloroquine poisoning: an unusual clinical form confirmed by ocular involvement. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1984; 84(2):219-22, 225.
13. Sghirlanzoni A, Mantegazza R, Mora M, Pareyson D, Comelio F. Chloroquine myopathy and myasthenia-like syndrome. *Muscle Nerve* 1988; 1(2):114-9.
14. De Bleecker J, De Reuck J, Quatacker J, Meire F. Persisting chloroquine-induced myasthenia? *Acta Clin Belg* 1991; 46(6):401-6.
15. Carvalho FN, Dias RJS, Carneiro AP. Miopatia por corticosteroide. *Acta Fisiátr* 2004; 11(1):39-42.