

Neuropatia Periférica (S-M e autonômica)

Peripheral neuropathies

Wilson Marques Junior

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo.

Miastenia Grave

Myasthenia gravis

Anamarli Nucci

Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas – UNICAMP, São Paulo.

A junção neuromuscular (JMN) em mamíferos é uma sinapse química que usa a acetilcolina (ACo) como neurotransmissor. Anormalidades físico-químicas pré-sinápticas, sinápticas e pós-sinápticas influenciam negativamente a eficiência da JMN:

Afecções pré-sinápticas: Congênitas ou genéticas // Adquiridas [autoimune: síndrome de Eaton-Lambert; toxinas: botulismo; drogas].

Afecções sinápticas: Congênitas ou genéticas // Adquiridas.

Afecções pós-sinápticas: Congênitas ou genéticas // Adquiridas [autoimune: miastenia grave; toxinas; drogas].

Miastenia Grave

A MG preenche os requisitos para sua identificação como uma doença autoimune: o alvo antigênico é o receptor nicotínico de ACo, localizado na porção pós-sináptica da JNM, onde se deposita a imunoglobulina G; o anticorpo é conhecido e está presente em cerca de 80 a 90% das formas generalizadas da doença; há reprodução da doença em modelo animal experimental, através do soro do doente miastênico; a redução terapêutica dos anticorpos melhora os sintomas da doença.

A incidência anual de MG tem sido estimada entre 2 a 6 casos em um milhão de habitantes. A prevalência da doença tem aumentado, sendo quatro vezes mais elevada em 1990 que em relação aos anos 50. Fatores decorrentes da melhoria tanto em diagnóstico, quanto em tratamentos são responsáveis pelo fato.

O diagnóstico fundamenta-se na história característica de fraqueza flutuante e de periodicidade curta (24 horas), localizada ou generalizada, reversível parcial ou totalmente com o repouso ou drogas anticolinesterásicas. O exame neuromuscular costuma colocar em evidências a fraqueza. Escores, Protocolo quantificando o déficit motor e escalas funcionais têm sido recomendadas como instrumentos de avaliação, as quais tanto objetivam a intensidade da doença em dado momento, quanto são úteis para seguir evoluções e analisar a eficácia de terapias empregadas, seja na prática clínica ou em pesquisas.

Diagnóstico complementar: 1.) Farmacológico: teste da prostigmina e do edrofônio. A prostigmina é droga inibidora da acetil-colinesterase (ACe) e em consequência aumenta a probabilidade de interação entre o neurotransmissor e seu receptor, melhorando a força muscular e revertendo, parcial ou totalmente, o déficit motor. Efeitos colaterais colinérgicos, muscarínicos, são revertidos pela atropina. Teste da prostigmina falso-positivo e falso-negativo podem ocorrer.

2.) Eletrofisiológico: estimulação nervosa repetitiva e a eletromiografia de fibra única (EMG-FU). A estimulação repetitiva (3 Hz) de nervos distais e proximais dos membros, com decréscimo de amplitude no 4^o ou 5^o potencial de ação muscular composto, acima de 10 %, indica teste positivo. Resultados falso-negativo e falso-positivo devem ser conhecidos. EMG-FU: o teste tem sido relatado como positivo em cerca de 98% dos casos de MG generalizada.

3.) Sorológico: dosagens de anticorpos contra o receptor de ACo (ligador, modulador e bloqueador). Anti-receptor de ACo ligador: 90% de positividade na MG generalizada e 50 % na forma ocular. Cerca de 15 a 20 % dos pacientes com MG generalizada não tem anticorpos anti-receptor de ACo detectáveis, após análise de várias amostragens ⇒ MG soronegativa. Cerca de 30 a 40 % dos pacientes MG soronegativos possuem anticorpos anti-tirosinaquinase músculo específica e outros fatores humorais. O sub-grupo de pacientes MuSK positivos mostra fraqueza localizada predominante (bulbar, facial, língua, faringe) e resposta limitada ao tratamento imunossupressor convencional, podendo ocorrer atrofia dos músculos identificados como fracos.

4.) Imagem: a tomografia computadorizada (TC) de mediastino é fundamental na investigação da MG, considerando-se que a classificação da MG em timomatosa e não

timomatosas tem implicações terapêuticas diversas e prognósticos diferentes. A sensibilidade da TC é de 85 %, a especificidade de 98,7 % e sua acurácia de 95,8 %, no diagnóstico pré-operatório de timoma.

A avaliação de doenças associadas à MG, principalmente aquelas também autoimunes, tem interesse prático e prognóstico.

Uma vez definido o diagnóstico de MG, a classificação da MG em não timomatosa ou timomatosa indica a terapia mais adequada.

Na MG timomatosa tem sido consenso a timectomia, com a retirada mais ampla possível de tecido tímico e da gordura mediastinal. A cirurgia permite a definição histológica da neoplasia e seu estadiamento. Pacientes em estágios III e IV da classificação de Masaoka tiveram sobrevida mínima de 5 anos em 88%, 50% e 70%, respectivamente nos graus III, IVA e IVB, como resposta a abordagem terapêutica multimodal e agressiva (timectomia, quimio e radioterapia). Os pacientes com estadiamento I beneficiam-se da timectomia. Naqueles em estágio II o acréscimo da radioterapia tem sido a conduta padrão em vários serviços, embora autores sugiram a necessidade de estudos melhor controlados, para definição consensual de condutas.

O tratamento da MG não timomatosa baseia-se em sintomáticos (anticolinesterásicos) e imunossupressores. Entre eles, a primeira escolha tem sido a prednisona, com vantagens (rapidamente eficaz em muitos pacientes, droga de manuseio comum entre os médicos, de baixo custo, pode ser usada em associação com outros imunossupressores) e também desvantagens (exige monitoramento clínico-laboratorial constante, tem efeitos colaterais significativos, principalmente se prescrita em longo prazo). Considerar outras medicações: azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, ciclosporina e novas opções terapêuticas emergentes. A timectomia na MG não timomatosa, segundo estudo meta-analítico recente, patrocinado pela Academia Americana de Neurologia, foi demonstrada como eficaz, no sentido de aumentar a probabilidade de remissão ou melhora (nível de evidências qualificadas em classe II).

Intervenções terapêuticas de efeitos mais rápidos são, por vezes, necessárias, como ocorre na crise miastênica ou nas exacerbações da MG que colocam em risco a vida do paciente. Nessas circunstâncias, a plasmáferese e a imunoglobulina intravenosa (400 mg/kg/dia, durante 5 dias) devem ser consideradas. Ambas são terapias de alto custo e tem efeito de duração limitada, entretanto podem ser repetidas. O acesso venoso central, instabilidade hemodinâmica e infecção são fatores limitantes na indicação de plasmáferese. A

agamaglobulinemia A restringe ao uso da imunoglobulina intravenosa. Em nossa experiência a plasmaferese foi considerada eficaz e segura na MG do adulto.

Referências

1. Carandina-Maffeis R, et al. Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis: retrospective study of 26 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62: 391-395.
2. Dumitru D, Amato AA. Neuromuscular junction disorders. In: Dumitru D, Amato AA, Zwarts M (eds.). *Electrodiagnostic medicine*. 2^a ed. 2002, Filadelfia: Hanley & Belfus, 1127-1227.
3. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 7-15.
4. Kesler KA, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: current medical and surgical management. *Semin Neurol* 2004; 24:63-73.
5. Phillips II LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24: 17-20.
6. Sieb JP. Myasthenia gravis: emerging new therapy options. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:303-307.
7. Vernino S, Cheshire WP, Lennon VA. Myasthenia grave with autoimmune autonomic neuropathy. *Auton Neurosci* 2001; 88: 187-192.
8. Vincent A, et al. Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24:125-133.
9. Yonger DS, Engel AG, Sanders DB. Advances in diagnosis, pathogenesis and treatment of myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 48 (supl 5):S1-S80.