

RELATO DE CASO



Miastenia Gravis e Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert: Semelhanças Clínicas, Diferentes Doenças - Relato de Casos

Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: Clinical Similarities, Different Diseases – Two Case Reports

Eduardo de Oliveira Costa¹, Brenda Francisca Cardoso Brito¹, Paulo S. de Melo^{1*}, Camila Maria Barreto Ribeiro¹, Victor Xavier da Silva¹, Adriana Alves Rapp¹, Filipe Nolasco de Souza e Silva¹, Marcel Leal Ribeiro¹, Pedro Antônio Pereira de Jesus¹
¹Serviço de Neurologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa Bahia; Salvador, Bahia Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Paulo S. de Melo
melospaulo@gmail.com

Received: June 15, 2024

Revised: August 2, 2024

Accepted: August 22, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of author's initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author has declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

As síndromes miastênicas são doenças decorrentes de distúrbios imunológicos na junção neuromuscular. O principal sintoma é a fraqueza flutuante e fatigável da musculatura estriada esquelética causada pela menor atividade de acetilcolina na fenda sináptica. Neste contexto, há duas doenças que se destacam pela similaridade clínica e fisiopatologia: a Miastenia Gravis (MG) e a Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert (ELMS). Vale enfatizar que muito embora ambas as doenças cursem com fraqueza muscular, há diferenças importantes a serem consideradas. Primeiro, a MG é um distúrbio da membrana pós-sináptica causada por anticorpos contra o receptor de acetilcolina (AChR), causando prejuízo na transmissão do impulso neuromuscular. Por outro lado, a ELMS é um distúrbio da membrana pré-sináptica causada por anticorpos contra os canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo P/Q (VGCC) responsáveis pela liberação de acetilcolina na placa neuromuscular após a despolarização dos nervos. Além disso, a ELMS geralmente decorre de resposta imune mediada por algum câncer, enquanto a MG pode envolver tumores não cancerosos ou problemas com a glândula timo. Clinicamente, a ELMS tende a envolver fraqueza nos membros, enquanto a MG afeta principalmente os músculos da face e do pescoço. Há também marcadores séricos distintos e diferenças eletrofisiológicas importantes, diametralmente opostas. Este artigo descreve dois relatos de casos que são desafios diagnósticos por sua forma de apresentação e enfatiza que a exacerbação grave tratada adequadamente traz benefícios rápidos, tirando o paciente do risco de parada respiratória. Por serem doenças raras, esforços devem ser aplicados para disseminar o conhecimento sobre a prevalência, epidemiologia e manifestações clínicas a fim de estabelecer um diagnóstico preciso, tratamento adequado e desfechos que impactem positivamente na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Síndrome Miastênica; Miastenia Gravis; Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton; Distúrbios da Junção Neuromuscular; Síndrome Paraneoplásica.

The myasthenic syndromes are immunological disorders of the neuromuscular junction. The main symptom is fluctuating and fatigable weakness of the striated muscles

Abreviações

IRpA: Insuficiência respiratória aguda; MMSS: Membros superiores; MMII: Membros inferiores; MG: miastenia gravis; FAN: anticorpo antinuclear; LEMS: síndrome miastênica de Eaton-Lambert; JNM: junção neuromuscular.

due to the reduction of acetylcholine activity in the synaptic cleft. In this sense, there are two main diseases that share common physiopathology and clinical symptoms: Myasthenia Gravis (MG) and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS). It is worth to mention that, besides both conditions involve muscle weakness, there are important differences between them. First, MG is a disorder of the post synaptic membrane inflected by antibodies against the acetylcholine receptor (AChR), leading to a disturbance in the transmission in the neuromuscular impulse. On the other hand, LEMS is characterized by the impairment of the presynaptic membrane due to type P/Q voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies that are responsible for the acetylcholine releasing in the neuromuscular junction after nerve depolarization. Second, generally the LEMS involves an immune response mediated by some cancer, while the MG can be triggered by some non-cancerous tumors or problems in the thymus. Clinically, the LEMS manifests as limb weakness, while the MG affects mainly the face and neck muscles. Furthermore, there are serum biomarkers and electrophysiological important differences that are explored further on this paper. This article describes two case reports that are diagnostic challenges because of these clinical presentations and highlight that the severe exacerbation when treated properly can lead to quick benefits, decreasing the risks of extreme outcomes, as cardiorespiratory arrest. Since they are rare diseases, an effort should be applied to disseminate the knowledge about prevalence, epidemiology and clinical manifestations, aiming to establish the precise diagnosis, treatment and ensure better outcomes that positively affect the patients' quality of life and survival.

Keywords: Myasthenic Syndrome; Myasthenia Gravis, Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome; Neuromuscular Junction Disorders; Paraneoplastic Syndromes.

Relato de Caso 1

Dados da paciente: mulher, 78 anos, natural de Salvador, Bahia; história clínica: diagnóstico de doença de Parkinson há 8 anos do diagnóstico, em uso de dose inicial de levodopa/benserazida. Familiares descreveram que, 15 dias antes da admissão, a paciente apresentou queda brusca de cabeça, desconforto generalizado inespecífico e fraqueza levando à incapacidade de deambular. Na admissão, a paciente apresentou dispneia e piora do mal-estar, sendo então submetida à intubação orotraqueal por insuficiência respiratória aguda (IRpA). Nos dias seguintes, a paciente evoluiu com insucesso no processo de extubação. Exame físico: fraqueza muscular flácida cervical, de membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII) proximais, porém com hiperreflexia e rigidez cervical. Investigação: eletroneuromiografia revelou disfunção da junção neuromuscular em músculos dos MMSS proximais e região bulbar com padrão decremental. Testes reumatológicos inespecíficos, anticorpo antinuclear (FAN), autoanticorpo perinuclear e anticorpo antirreceptor de tireotropina foram positivos. O anticorpo antirreceptor de acetilcolina também teve análise positiva. Diagnóstico: miastenia gravis (MG). Tratamento: imunoglobulina intravenosa (IVIg)

por cinco dias, glicocorticoides e piridostigmina. Resultado: o paciente apresentou melhora gradual e significativa na força muscular e foi removido da ventilação mecânica após o tratamento.

Relato de Caso 2

Dados da paciente: mulher, 64 anos, natural de Salvador, Bahia; história clínica: transtorno do humor depressivo há 1 ano, passado de tabagismo (19 anos-maço), sem outras morbidades. Paciente descreve que, há 03 semanas da admissão, cursou com parestesia tipo queimação e fraqueza de membros inferiores, evoluindo com dificuldade de deambulação, além de sensação de boca seca. Relata que, anterior ao início dos sintomas, apresentou faringite autolimitada e perda de peso significativa (14 kg em 6 semanas). Paciente evoluiu com disfonia, disfagia, piora da fraqueza muscular e dessaturação, sendo intubada por IRpA tipo 2. Exame físico admissional: fraqueza muscular proximal, pior em membros inferiores, porém com reflexos globalmente preservados. Investigação: FAN positivo (1/320), enzimas musculares, provas inflamatórias e demais testes reumatológicos normais. Estudos do líquido cefalorraquidiano sem dissociação proteico-citológica. Ressonância nuclear magnética do

neuro-eixo sem alterações, exceto por achado de lesão nodular localizada no corpo vertebral de S1, suspeita para acometimento neoplásico. Rastreio oncológico encontra volumosa formação expansiva sólida peri-hilar em pulmão esquerdo. Biópsia transbrônquica: neoplasia de pulmão de pequenas células. Eletroneuromiografia com disfunção da junção neuromuscular pré-sináptica nos quatro membros e teste de estimulação repetitiva apresentando padrão incremental significativo. Diagnóstico: Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert (LEMS). Tratamento: IVIg por cinco dias. Resultado: a paciente apresentou melhora gradual na força muscular e foi removida da ventilação mecânica, seguindo com quimioterapia citotóxica com carboplatina e etoposídeo.

Discussão

A MG é uma doença autoimune mediada por anticorpos que tem como alvo proteínas da membrana pós-sináptica da junção neuromuscular (JNM).¹ O diagnóstico é desafiador, principalmente em casos atípicos. É uma condição incomum que ocorre no início da 2^o/3^o décadas em mulheres e na 6^o a 8^o décadas em homens.² As manifestações clínicas típicas são ptose ocular (90%) e diplopia, sintomas bulbares como disartria, disfagia e aparência inexpressiva (15%), fraqueza proximal dos membros (<5%), pescoço caído (incomum), insuficiência respiratória isolada (rara) e fraqueza distal dos membros (rara), geralmente seguida de arreflexia.³⁻⁵ Várias etapas podem ser realizadas para corroborar essa condição, como testes clínicos (compressa palpebral com gelo) e farmacológicos (teste do edrofônio), sorológicos (receptor de acetilcolina, anticorpos MuSK e LRP4) e eletrofisiológicos.¹

Diagnóstico diferencial da MG; a LEMS é uma doença neuromuscular autoimune ainda mais rara (prevalência de 2,6 casos em 1 milhão) que afeta a membrana pré-sináptica da JNM.⁶ Ocorre como um distúrbio paraneoplásico (60% dos casos) ou sem associação com câncer como

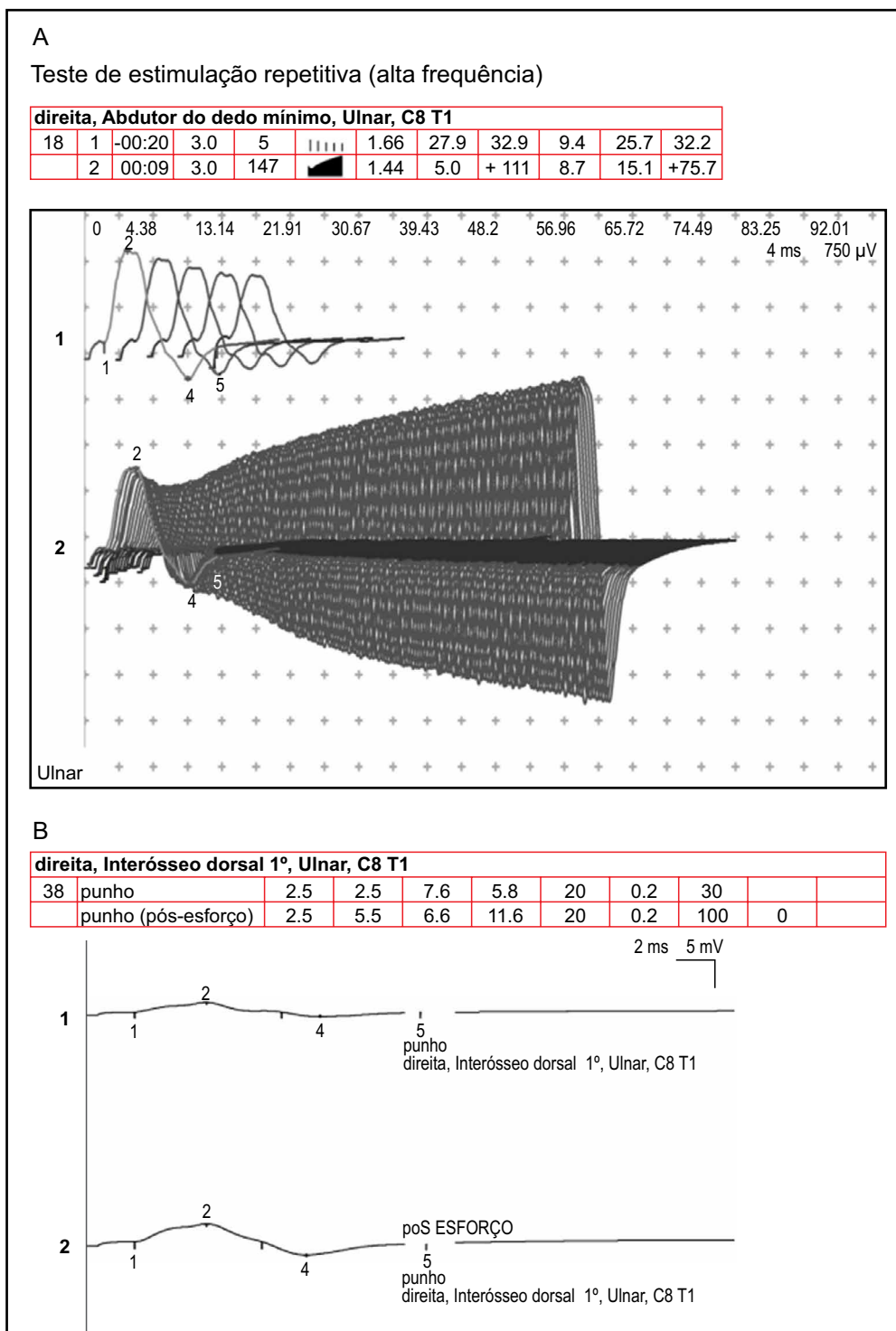
parte de uma doença autoimune (por exemplo, em associação com diabetes mellitus tipo 1 ou distúrbios da tireoide) e ainda possivelmente como evento adverso a fármacos (toxicidade associada ao inibidor de *checkpoint* tem sido descrita).⁷ Na forma paraneoplásica, a idade média de início é de 60 anos e a maioria dos pacientes são homens.⁸ Na forma não associada a tumor, a maioria dos pacientes é do sexo feminino, com pico de incidência em torno de 35 anos e um segundo pico maior aos 60 anos.⁸

O início dos sintomas é geralmente insidioso, porém ocasionalmente é subagudo ou agudo especialmente quando acompanhado do câncer.⁶

Os sintomas mais comuns são fraqueza nos membros inferiores (60%), fraqueza generalizada (18%), boca seca (5%), fraqueza nos membros superiores (4%). Ptose ocular e diplopia (4%) são menos marcantes do que o observado na MG.⁸ Além disso, a fraqueza normalmente se espalha de proximal a distal e caudal-cranial, atingindo finalmente a região oculobulbar.⁶

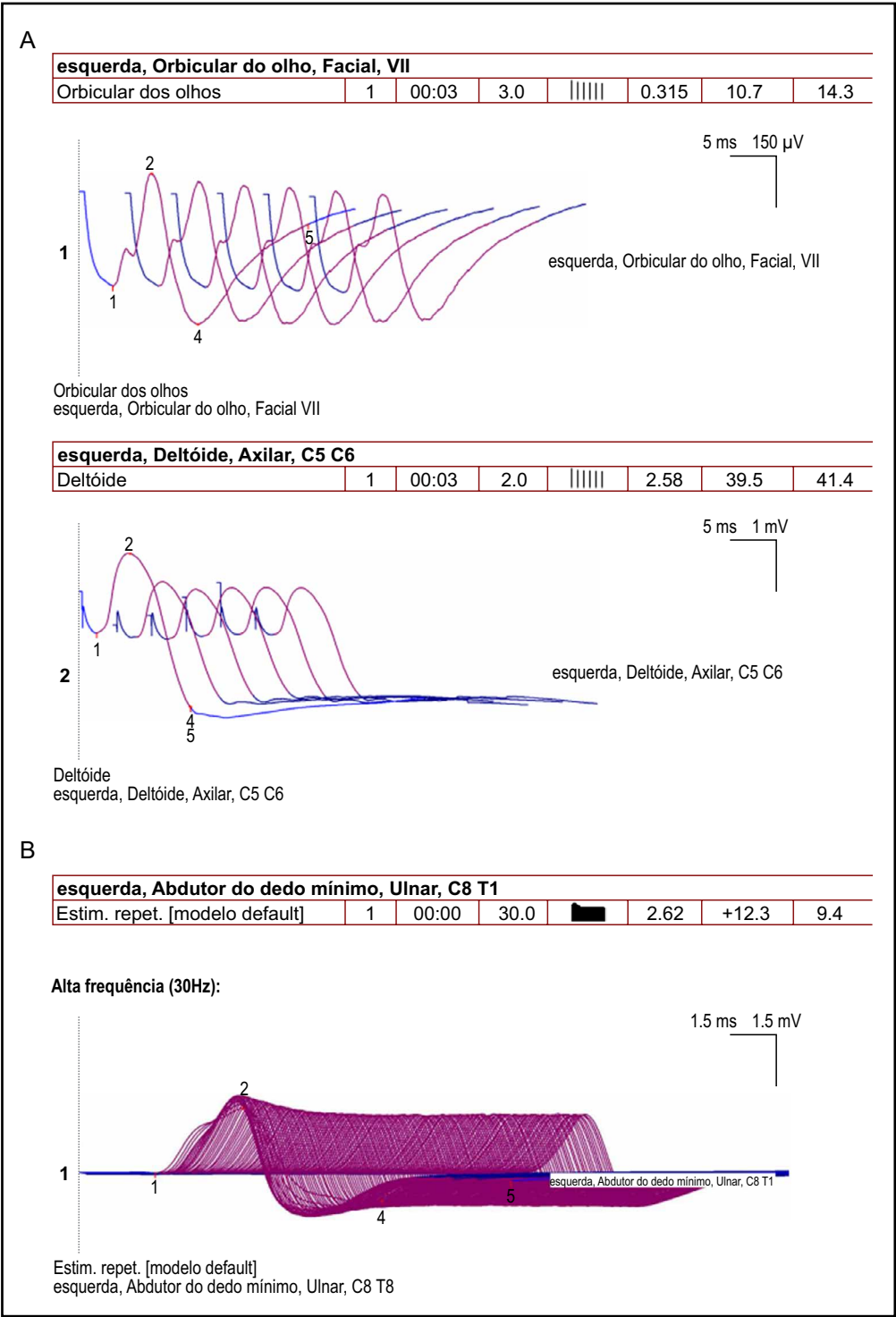
Isso contrasta com a MG, na qual a fraqueza normalmente tem sentido crânio-caudal.⁹ Existem critérios eletrofisiológicos para a LEMS e, ao contrário da MG, os pacientes demonstram, tanto clínica quanto eletrofisiologicamente, facilitação muscular após o exercício - o que é chamado de resposta incremental (Figura 1), em contraste com a MG, que é decremental (Figura 2). Ademais, anticorpos séricos contra canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo P/Q (VGCC) são positivos.¹ As opções de tratamentos sintomáticos em longo prazo de ambas as doenças incluem agentes que aumentam a transmissão neuromuscular e imunomoduladores. Com raras exceções, todos os pacientes com MG e timoma devem ser submetidos a timectomia.¹⁰

Na MG sem diagnóstico de timoma, porém com presença de anticorpo anti-acetilcolina, a timectomia também deve ser considerada.^{1,10} Na LEMS, o tratamento sintomático mais eficaz é com a 3,4-diaminopiridina através do bloqueio dos VGCC, permitindo aumento da liberação de acetilcolina.^{1,6} Nos casos graves de ambas as doenças, como os

Figura 1. Eletroneuromiografia com padrão incremental visto na Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert.

A. Teste de estimulação repetitiva de alta frequência (30Hz) apresentando resposta incremental significativa (maior que 100%) na eletroneuromiografia da paciente do caso 2. B. Teste após esforço curto também apresenta resposta incremental significativa (maior que 100% - B1 antes do teste, B2 após o teste).

Figura 2. Eletroneuromiografia com padrão decremental visto na Miastenia Gravis.



A. Teste de estimulação nervosa repetitiva de baixa frequência (2-3Hz) evidenciou decremento patológico nos músculos orbicular do olho (A1 - 10,7%) e deltoide (A2 - 39,5%). B. Estimulação nervosa repetitiva de alta frequência (30Hz) não evidenciou padrão incremental no músculo abdutor do dedo mínimo à esquerda.

que evoluem para insuficiência respiratória, IVIg, corticoide ou plasmaférese são as terapias de eleição.^{1,6,10}. Infelizmente, o prognóstico para a LEMS paraneoplásica é reservado e determinado pelo tipo de câncer subjacente.⁶

Conclusão

Esforços devem ser aplicados para disseminar o conhecimento sobre a prevalência, epidemiologia e manifestações clínicas das síndromes miastênicas e para permitir os testes mais importantes no diagnóstico, como a eletroneuromiografia e os autoanticorpos envolvidos. Por serem doenças raras, um limiar baixo de suspeita clínica é necessário para diagnosticar, e qualquer combinação de fraqueza muscular, ptose e alteração dos músculos orofaríngeos com ou sem insuficiência respiratória deve atentar fortemente para o diagnóstico.

Referências

1. Pascuzzi RM, Bodkin CL. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: new developments in diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:3001-22.
2. Rahman MM, Islam MR, Dhar PS. Myasthenia gravis in current status: epidemiology, types, etiology, pathophysiology, symptoms, diagnostic tests, prevention, treatment, and complications - correspondence. *Int J Surg*. 2023;109(2):178-80.
3. Jianu C, Jianu S, Barsan C. Clinical Presentation of Myasthenia Gravis. In: Nima R, editor. *Thymus*. Rijeka: IntechOpen; 2019. p. Ch. 8.
4. Rezanian K, Goldenberg FD, White S. Neuromuscular disorders and acute respiratory failure: diagnosis and management. *Neurol Clin*. 2012;30(1):161-85, viii.
5. Cao ML, Qin YX, Shao N, Zhang CY, Deng LL, Xu XR et al. Delayed diagnosis of distal myasthenia gravis: a case report. *J Med Case Rep*. 2024;18(1):550.
6. Raja SM. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Botulism. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28(6):1596-614.
7. Guidon AC. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, Botulism, and Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myasthenia Gravis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(6):1785-806.
8. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin*. 2018;36(2):379-94.
9. Estephan EP, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(5 Suppl 1):257-65.
10. Hehir MKI, Li Y. Diagnosis and Management of Myasthenia Gravis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2022;28(6):1615-42.