LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E FRAQUEZA MUSCULAR

Filipe Vinagre,
Maria José Santos,
José Canas da Silva

Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada

RESUMO

Os autores descrevem o caso de uma jovem de 13 anos, com o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistémico Juvenil, que desenvolve diminuição generalizada da força muscular. A investigação permitiu estabelecer o diagnóstico de Miastenia Gravis. Discutem-se as principais causas de diminuição da força muscular num doente com lúpus.

Palavras Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Miastenia Gravis; Miopatia; Antipalúdicos.

ABSTRACT

We report a case of a 13-year old young girl, with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus and recent onset of muscle weakness. Investigations lead to the diagnosis of Myasthenia Gravis. The most important causes of muscle weakness in lupus patients are discussed.

Key Words: Systemic Lupus Erythematosus; Myasthenia Gravis; Myopathy; Antimalarials.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E FRAQUEZA MUSCULAR

Filipe Vinagre*, Maria José Santos**, José Canas da Silva***

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune multissistémica, cuja prevalência é de cerca de 5 casos por cada 10.000 indivíduos[1]. O LES juvenil representa 15 a 17% dos doentes, com um pico de incidência entre os 10 e os 14 anos. Tal como na idade adulta, existe uma predominância no sexo feminino[2]. Febre, fadiga, emagrecimento, *rash* malar e artrite constituem sintomas frequentes. A diminuição da força muscular pode ser um sintoma do LES, mas também pode surgir como complicação da terapêutica ou como manifestação de doença associada.

Caso Clínico

NSG, sexo feminino, caucásica, 12 anos e 6 meses, estudante do 7º ano de escolaridade, praticante de ciclismo federado, sem antecedentes médicos relevantes, é referenciada à consulta de Reumatologia Pediátrica em Novembro de 2003 por artralgias das articulações metatarsofalângicas, joelhos e pequenas articulações das mãos, de ritmo inflamatório com cerca de 3 semanas de evolução. Estas queixas eram acompanhadas de rigidez matinal e cianose dos dedos das mãos desencadeada pela exposição ao frio.

Objectivamente tinha um bom estado geral, estava apirética, normotensa e normocárdica. Apresentava um *rash* eritematoso da face atingindo a região malar e dorso do nariz, acrocianose dos dedos das mãos e artrite da 5ª interfalângica proximal da mão esquerda e da 3ª e 5ª metatarso-falângica bilateralmente. A palpação abdominal evidenciou ligeira hepatomegália indolor, com bordo hepático rombo, 2 cm abaixo do rebordo costal direito.

* Interno do Internato Complementar de Reumatologia
** Assistente Graduada de Reumatologia
*** Chefe de Serviço de Reumatologia
Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, Almada

Dos exames complementares de diagnóstico solicitados salienta-se: Hemograma com discreta linfopénia (1484 x 10^9/L); VS – 31 mm/h; AST – 60 UI/L; ALT – 88 UI/L; γ-GT – 38 UI/L; função renal e sedimento urinário sem alterações; aumento da alfa-1 e gamaglobulina; ANA – 1/2560; anti-dsDNA – 102 (VR - <10 UI/ml); anti SSA – positivo e diminuição das fracções C3 e C4 do complemento. A ecografia hepato-bilio-pancreática, a radiografia de tórax e o ecocardiograma transtorácico eram normais.

Foi estabelecido o diagnóstico de LES e a doente medicada com hidroxicloroquina 200 mg/dia, deflazacort 15 mg/dia, naproxeno e aconselhada protecção solar.

Na consulta seguinte apresentava-se assintomática, com normalização dos valores das transaminases e das fracções do complemento, tendo iniciado redução do deflazacort até à dose de manutenção de 3 mg/dia. Manteve-se assintomática e sem evidência clínico-laboratorial de actividade lúpica durante 15 meses.

Em Março de 2005 recorre à consulta por fadiga, episódios de diplopia e dificuldade na mastigação de carácter flutuante, com cerca de 2 semanas de evolução, de agravamento progressivo e que condicionava limitação funcional, particularmente da actividade desportiva. A observação revelou ptose palpebral bilateral com diminuição da força de encerramento palpebral, diplopia e dificuldade no olhar vertical, força muscular grau IV, massas musculares indolores à palpação, reflexos osteo-tendinosos vivos e simétricos e ausência de alterações da sensibilidade.

Face a este quadro inicia-se investigação etiológica da fraqueza muscular. O hemograma completo, fracções do complemento, ionograma, calcémia, fosfatémia, magnesiémia, função tiroideia e enzimas musculares apresentavam valores dentro da normalidade. Realizou electromiograma que revelou padrão de contracção decremencial com a estimulação repetida, compatível com Miastenia Gravis (MG). Foram então requisitados anticorpos anti receptores da acetilcolina que apresentavam

Figura 1. Ligeira densificação em topografia da loca tímica, aspectos relacionados com resquícios da glândula; ausência de formações ganglionares mediastínicas de significado patológico (TAC torácica).

um título de 26,36 mmol/l (VR <0,15mmol/l) e tomografia axial computorizada (TAC) torácica que mostrou ligeira densificação tecidular na loca mediastínica, provavelmente relacionada com resquícios do timo (Figura 1).

Com base nestes resultados é efectuado o diagnóstico de Miastenia Gravis e medica-se com piridostigmina em doses crescentes até 60 mg 6/6h.

Na consulta seguinte a doente apresentava-se sem diplopia, ptose palpebral ou dificuldade na mastigação, com força muscular grau V em repouso e grau IV após esforço repetido, mas com humor depressivo, referindo queixas flutuantes, pelo que foram discutidas com a doente e família outras possibilidades terapêuticas, nomeadamente a timectomia, a que esta aceita submeter-se em Julho de 2005. O exame histológico da peça operatória revelou hiperplasia folicular do timo.

Na avaliação após a cirurgia apresentava-se melhorada, mantendo alguma limitação na actividade desportiva. Associou-se azatioprina na dose de 2 mg/kg/dia e foi possível reduzir a dose de piridostigmina para 30 mg 3 a 4 vezes por dia.

Discussão

Existem diversas causas de diminuição da força muscular nos doentes com LES. As mais frequentes estão relacionadas com a doença de base ou com o seu tratamento. Contudo, estes doentes podem apresentar fraqueza muscular causada por outra doença neuro-muscular associada. A miosite lúpica ocorre em 5 a 11% dos doentes e manifesta-se por mialgias, diminuição da força muscular proximal e elevação das enzimas musculares. Os achados electromiográficos são semelhantes aos encontrados nas miopatias inflamatórias idiopáticas e a biópsia muscular pode ser normal ou apresentar inflamação intersticial, necrose e degeneração das fibras musculares[3]. O electromiograma e a biópsia muscular podem ser necessários para diferenciação da miopatia iatrogénica induzida pelos anti-palúdicos de síntese (APS) ou pelos corticóides, fármacos frequentemente prescritos no LES. Os efeitos adversos dos APS, ainda que raros, incluem alterações neurológicas (síndrome miasténico, sintomas extra-piramidais, polineuropatia periférica sensitivo-motora) e musculares (miopatia vacuolar)[4]. Algumas vezes este efeito neuro-muscular manifesta-se por miopatia semelhante à MG. A regressão das queixas após a interrupção do fármaco e um teste com anticolinesterásicos (teste de Tensilon) negativo são achados típicos. Em última análise o diagnóstico pode ser feito por biópsia muscular, que evidencia uma miopatia vacuolar em microscopia óptica, mas é em microscopia electrónica que se observam as alterações características como os corpos mielóides e curvilíneos no interior das fibras musculares. Casado *et al* num estudo prospectivo com 119 doentes medicados com cloroquina e hidroxicloroquina, estimaram a prevalência e a incidência da miopatia dos APS em 9,2% e 1,2% respectivamente[5]. Os corticóides também podem induzir um quadro miopático em 7 a 60% dos doentes, sendo este um efeito idiossincrásico[6]. O tratamento de curta duração com doses elevadas de corticóides pode resultar numa miopatia aguda, o uso crónico pode induzir o padrão clássico miopático, com fraqueza muscular proximal, atrofia e mialgias. As enzimas musculares podem estar normais ou ligeiramente elevadas. O exame histológico apresenta alterações inespecíficas, comuns a outras miopatias, com variação das dimensões das fibras musculares, centralização do núcleo, ausência de infiltrado inflamatório e necrose ocasional. Este quadro é mais frequente com o uso de corticóides fluorinados (dexametasona, betametasona, triamcinolona), no entanto foram descritos casos com a prednisolona e a hidrocortisona[6]. O tratamento consiste na descontinuação do fármaco, mas a recuperação pode levar semanas a meses.

A disfunção tiroideia e as alterações iónicas, particularmente do cálcio e do potássio podem causar uma síndrome miopática com fraqueza muscular proximal e cãibras, reversível com a correcção iónica ou normalização hormonal.

Nesta doente foi também considerada, ainda que menos provável, a hipótese de miopatia metabólica. As miopatias primárias constituem um

grupo heterogéneo de doenças metabólicas raras, causadas por defeitos enzimáticos congénitos, que se manifestam por disfunção muscular. Classicamente, dividem-se em doenças do armazenamento do glicogénio, do metabolismo lipídico, das purinas e doenças mitocondriais. A forma de apresentação clínica mais frequente inclui intolerância ao esforço, cãibras e mioglobinúria. Algumas miopatias metabólicas primárias podem causar fraqueza muscular proximal progressiva semelhante à polimiosite ou um quadro de *limb girdle muscular dystrophy*. Em algumas destas entidades as enzimas musculares podem estar elevadas. O diagnóstico depende da suspeição clínica e da demonstração do defeito enzimático específico através de testes bioquímicos[7].

A MG é uma doença auto-imune adquirida, provocada pela diminuição do número de receptores da acetilcolina na placa neuromuscular mediada por auto-anticorpos contra a subunidade alfa do receptor nicotínico da acetilcolina. Caracteriza-se por fraqueza e fatigabilidade dos músculos esqueléticos ao esforço[8]. Ocorre uma vez em cada 10.000 indivíduos. O início na infância e adolescência é pouco frequente, correspondendo a 10-20% dos doentes com MG, sendo mais frequente no sexo feminino com um rácio de 1,8:1[9]. Cerca de 10% dos doentes com MG sofrem de outra doença autoimune. A associação mais comum é com tiroidite auto-imune, seguida das doenças do tecido conjuntivo (DTC), nomeadamente a Artrite Reumatóide, LES, Polimiosite, Síndrome de Sjögren e Esclerodermia[8]. A prevalência de LES em doentes com MG varia entre 2,2 e 8,3%, sendo que a prevalência de MG em doentes com LES não é conhecida. A forma de apresentação clínica destas doenças em associação não difere das formas isoladas, embora a MG tenha tendência a ser mais grave quando associada ao LES[1].

A coexistência de LES e MG em idade juvenil é excepcional. Na maior parte dos casos descritos o diagnóstico de LES é posterior à timectomia realizada para o controle da MG, o que levanta hipóteses sobre o papel protector do timo na génese da auto-imunidade em indivíduos geneticamente susceptíveis[8,10].

A terapêutica deve ser feita de forma progressiva. A opção inicial são os inibidores da acetilcolinesterase que controlam os sintomas, mas não impedem a evolução da doença, nem a deplecção dos receptores da acetilcolina. Em caso de falência ou resposta inadequada, a imunossupressão é o passo seguinte. Corticóides, azatioprina, ciclofosfamida ou ciclosporina são eficazes na MG. Mais recentemente o micofenolato mofetil mostrou ser seguro e bem tolerado, com uma taxa de resposta sobreponível à azatioprina[11]. A timectomia é aceite de forma consensual como parte do tratamento, estando indicada em todos os doentes de idade inferior a 55 anos e com MG generalizada, independentemente da presença de timoma, podendo induzir remissão em 35% e melhoria em 60%[8]. A resposta à timectomia surge geralmente nos dois anos seguintes à cirurgia, ainda que o benefício máximo possa demorar mais tempo a ocorrer[11,12]. Os factores associados a maior taxa de resposta são o curto intervalo desde o início dos sintomas até à cirurgia, a idade jovem e a ausência de timoma[12]. Nos doentes com DTC a taxa de resposta à timectomia (melhoria ou remissão) é de cerca de 50%, isto é, inferior ao que sucede na MG isolada[8].

Conclusão

Após avaliação clínica e laboratorial apenas a miopatia dos APS e a MG permaneceram como diagnósticos prováveis nesta doente. A ausência de melhoria clínica após interrupção da hidroxicloroquina, os achados electromiográficos e a positividade serológica para os anticorpos contra o receptor da actetilcolina, bem como a resposta clínica aos anticolinesterásicos, favoreceram o diagnóstico de MG. A associação destas duas doenças autoimunes em crianças é rara. Apesar da resposta à timectomia ser inferior nos doentes com MG associada a DTC, tendo em consideração que pode ser curativa, deve ser considerada como parte do tratamento nas formas generalizadas.

Referências:

1. Carvalho MF, Abrahão TC, Assaf M. Lupus eritematoso sistêmico associado a miastenia gravis. Arq Neuropsiquiatr 1998; 56:137-140.
2. Faller G, Thomson PD, Kala UK, Hahn D. Demographics and presenting clinical features of childhood systemic lupus erythematosus. S Afr Med J. 2005;95:424-427.
3. Di Cesare PE, Valle CJ, Zuckerman JD. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG. Systemic Lupus Erythematosus. San Diego: Elsevier; 2004:1037-1063.
4. Becerra-Cuñat JL, Coll-Cantí J, Gelpí-Mantius E et al. Miopatía y neuropatía inducida por cloroquina: tetraparesia progresiva con arreflexia que simula

polirradiculopatía - Rev Neurol 2003; 36: 523-526.
5. Casado E, Gratacos J, Tolosa C et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. Ann Rheum Dis 2006;65:385-390.
6. Owczarek J, Jasínska M, Orszulak-Michalak D. Drug--induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. Pharmacological Rep 2005; 57: 23-34.
7. Katirgi B, Sabry M. Metabolic myopathies. www.emedicine.com/neuro/topic 672htm 2003
8. Zentero JF, Troche JM, Alvarado AM, Ramos GG, Estañol B, Boada FV. The association of myasthenia gravis and connective tissue diseases - Effects of thymectomy in six cases. Neurología 2003; 18: 54-58.
9. Morita MP, Gabbai A, Oliveira AS, Penn AS. Myasthenia gravis in children. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59: 681-685.
10. Park MJ, Kim YA, Lee SS, Kim BC, Kim MK, Cho KH. Appearance of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis following thymectomy: two case Reports. J Korean Med Sci 2004; 19:134--136.
11. Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil and myasthenia gravis. Lupus 2005; 14: 46-49.
12. El-Medany Y, Hajjar W, Essa M, Al-Kattan K,Hariri Z,Ashour M. Predictors of outcome for myasthenia gravis after thymectomy. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2003; 11:323-327.

Endereço para correspondência:
Filipe Vinagre – Serviço de Reumatologia
Av Prof. Torrado da Silva
Hospital Garcia de Orta
2805 - 267 Almada
Tlm: 962783401
E-mail: filipevinagre@netcabo.pt

12th APLAR Congress 2006

Malásia, Kuala Lumpur
1-5 de Agosto de 2006

28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research

EUA, Philadelphia
15-19 de Setembro de 2006

12th International Conference on Behcet's Disease

Portugal, Lisboa
20-23 Setembro de 2006

Limite de Envio de Resumos:
1 de Julho de 2006