

DISFAGIA E DISARTRIA

Forma Invulgar de Apresentação da *Miastenia Gravis*

SARAFERREIRA, PEDRO LAGE, ISABEL CLARO, JOÃO ALCÂNTARA, JOÃO NUNES, C. NOBRE LEITÃO
Serviços de Gastreenterologia e de Neurologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa. Serviço de Neurologia.
Hospital de São José. Lisboa

RESUMO

A *Miastenia Gravis* é uma doença auto-imune, que se manifesta habitualmente por queixas oculares, em especial diplopia e ptose palpebral. A disfagia pode fazer parte do quadro clínico da forma generalizada da doença, mas constitui muito raramente a sua manifestação inicial.

Os autores descrevem o caso clínico de um doente idoso com disfagia e disartria, cuja investigação conduziu ao diagnóstico de *Miastenia Gravis*. Por se tratar de uma doença potencialmente grave mas com bom prognóstico se detectada atempadamente, salienta-se a necessidade de a considerar no diagnóstico diferencial das causas de disfagia, sobretudo em idades mais avançadas. De facto, neste grupo populacional a doença está provavelmente subdiagnosticada, pois tendem a assumir-se outros diagnósticos mais prováveis para explicar a sintomatologia.

SUMMARY

DYSPHAGIA AND DYSARTHRIA Unusual Presentation of *Myasthenia Gravis*

Myasthenia Gravis is an autoimmune disorder that generally presents with ocular symptoms, specially diplopia and ptosis. Dysphagia may be a manifestation of the generalised type of the disease, but rarely is its presenting feature.

The authors describe a case of *Myasthenia Gravis* in an old patient complaining of dysphagia and dysarthria. Because *Myasthenia Gravis* is a potentially serious but treatable disease, we emphasize the need to consider it in the differential diagnosis of dysphagia, namely in the elderly. In fact, the disorder is probably underdiagnosed in this population group, because clinicians tend to accept other more frequent diagnosis to explain these symptoms.

INTRODUÇÃO

A *Miastenia Gravis* (MG) é uma doença auto-imune causada, na maior parte dos casos, pela presença de anticorpos circulantes contra os receptores nicotínicos da acetilcolina, localizados na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular. Do ponto de vista clínico, caracteriza-se por diminuição da força nos músculos voluntários, que se agrava com o esforço e melhora com o repouso^{1,2}. Apresenta uma distribuição etária bimodal, com um primeiro pico na terceira década de vida e um segundo pico na sexta e sétima décadas. Apesar de ter um amplo espectro de gravidade, podem definir-se duas formas clínicas: a ocular, na qual a doença está confinada aos músculos oculares (cerca de 10% dos casos) e a generalizada, se existir envolvimento de vários grupos musculares. Independentemente do curso da doença, as formas mais frequentes de apresentação são a diplopia e a ptose palpebral, por envolvimento dos músculos motores oculares e elevador das pálpebras, respectivamente². Nas formas generalizadas da doença, o envolvimento de vários músculos ao longo do tempo é a regra, pelo que podem surgir disfagia e disartria. No entanto, esta forma exclusiva de apresentação é invulgar.

Tem sido equacionado o papel do timo na etiopatogénese da doença, postulando-se que as células mióides desta glândula possam constituir o estímulo antigénico para a produção dos auto-anticorpos³. O inventário da medicação efectuada é também muito importante quando se coloca a hipótese diagnóstica de MG, porque alguns fármacos, como a penicilamina, os anti-maláricos e alguns anti-arrítmicos, podem induzi-la¹.

O diagnóstico da MG resulta da conjugação de elementos de ordem clínica, doseamento dos anticorpos anti-receptores da acetilcolina e testes neurofisiológicos, nomeadamente electromiograma com provas de estimulação repetitiva e electromiograma de fibra única.

O tratamento da MG assenta inicialmente nos inibidores da acetilcolinesterase. Na grande maioria dos casos, é necessário recorrer à imunossupressão, com corticoterapia nas fases de agudização da doença e outros fármacos (nomeadamente azatioprina) cronicamente. A terapêutica com imunoglobulina endovenosa e a plasmáfereze podem ter lugar durante curtos períodos de tempo, nas situações de maior gravidade. A avaliação imagiológica com TC ou RMN torácica⁴ está indicada para excluir a presença de timoma, que determina a realização de timectomia. Em doentes com idade inferior a 60 anos e/ou baixo risco cirúrgico, advoga-se a timectomia mesmo na ausência de timoma, porque a esta medida se associa, na maior

parte dos casos, uma melhoria da história natural da doença^{5,6}. Quando detectada atempadamente, o prognóstico da MG é favorável, com mortalidade muito baixa.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 72 anos, raça caucasiana, casado, funcionário administrativo aposentado, com história de disfagia para sólidos e líquidos com seis meses de evolução, intermitente mas de agravamento progressivo. Apresentava também regurgitação nasal de líquidos, engasgamento fácil, disartria e emagrecimento de cerca de 15% do peso corporal no período de tempo referido. Negava diplopia, disfonia, tosse e dificuldade respiratória, bem como anorexia e pirose. Dos antecedentes pessoais, destacava-se apenas o diagnóstico de hipertensão arterial aos 50 anos. Estava medicado com lorazepam e atenolol desde há vários anos. Negava hábitos alcoólicos e suspendera há um ano os hábitos tabágicos (20 cigarros/dia desde a adolescência). Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo, encontrava-se orientado no tempo e no espaço, auto e alopsiquicamente, colaborante, com discurso coerente e memória conservada. Apresentava um regular estado geral e nutricional. Estava corado, hidratado, eupneico, apirético, normotenso e normocárdico. As avaliações cárdio-pulmonar e abdominal não revelaram alterações. Da avaliação neurológica, salientava-se a presença de disartria e voz nasalada, com discurso arrastado. Os movimentos oculares estavam mantidos; não havia ptose palpebral nem assimetrias pupilares. A mímica facial encontrava-se conservada, bem como a força muscular e a sensibilidade nos quatro membros. Não apresentava alteração dos principais reflexos, da marcha nem sinais extrapiramidais.

Para avaliação do quadro de disfagia, realizou endoscopia digestiva alta, não tendo sido identificadas lesões a nível do esófago, estômago e duodeno. Uma vez que apresentava disfagia e disartria, suspeitou-se da presença de uma lesão encefálica com origem bulbar, pelo que efectuou TC crâneo-encefálica (com estudo dirigido à fossa posterior e à base do crâneo), que foi considerada normal para o grupo etário. Não existiam alterações analíticas, nomeadamente das funções hepática e renal, do ionograma sérico (incluindo cálcio, fósforo e magnésio) e da função tiroideia. À observação pela Otorrinolaringologia, constatou-se lentidão dos movimentos de adução e abdução das cordas vocais, bem como diminuição muito marcada dos movimentos da base da língua à deglutição (por nasofaringoscopia).

Do ponto de vista clínico, registou-se rápido agravamento da disfagia, com necessidade de entubação nasogástrica para alimentação e prevenção de fenómenos de aspiração. O doente foi avaliado pela Neurologia, que solicitou o doseamento dos anticorpos anti-receptores da acetilcolina (11,45 nM/L, normal <4 nM/L) e a realização de electromiograma com provas de estimulação repetitiva. Este último exame foi compatível com bloqueio neuromuscular de tipo pós-sináptico, evidenciando uma progressão das curvas em forma de *U*, após estimulação muscular repetitiva a três Hertz do músculo adutor do quinto dedo.

Através da conjugação dos dados clínicos, serológicos e neurofisiológicos, estabeleceu-se o diagnóstico de *MG*, forma generalizada. Foi medicado com inibidores da acetilcolinesterase - piridostigmina (até 60 mg 4/4h) -, contudo registou-se agravamento clínico, tendo o doente desenvolvido insuficiência respiratória global, com necessidade de ventilação mecânica em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), onde permaneceu durante três semanas. Foi instituída terapêutica com prednisolona na dose inicial de 1 mg/kg/dia e azatioprina 200 mg/dia. Realizou ainda ciclos mensais de imunoglobulina humana (400 mg/kg/dia durante cinco dias) e quatro sessões de plasmaferese na UCI, após o primeiro ciclo de imunoglobulina. Efetuou TC torácica que excluiu a presença de timoma, pelo que, dado o grupo etário, se optou por não realizar timectomia. Registou-se uma evolução clínica lentamente favorável, tendo o doente retomado progressivamente a autonomia na execução das tarefas diárias. Aos 36 meses de *follow-up*, mantém disfagia intermitente para líquidos, ligeira, sem outras queixas relacionadas com a doença. Encontra-se medicado apenas com azatioprina na dose de 150 mg/dia e é seguido com regularidade em Consulta de Neurologia.

DISCUSSÃO

Estima-se que aproximadamente 15% dos doentes com *MG* apresentem disfagia ao longo da história natural da doença⁷. No entanto, esta percentagem desce para cerca de 6% quando se consideram apenas as suas manifestações iniciais⁸. Por outro lado, mesmo que a disfagia se integre no quadro inaugural da doença, em pelo menos 60% dos casos estão também presentes manifestações oculares². Estas últimas são mais evidentes do que as manifestações orofaríngeas, às quais os doentes tendem a adaptar-se através de modificações sucessivas da consistência dos alimentos ingeridos e/ou lentificação e maior controlo da deglutição. Para além disso, é difícil,

do ponto de vista dos métodos diagnósticos disponíveis para o efeito, avaliar a presença de alterações nos músculos envolvidos na mastigação, deglutição e sistema fonatório, responsáveis pela disfagia, regurgitação nasal de líquidos, voz nasalada e disartria. De acordo com avaliação electrofisiológica, os músculos mais afectados quando a doença cursa com disfagia e disartria são os da língua, elevadores da laringe e constritores da faringe⁹. Podem existir também alterações ao nível do cricofaríngeo, detectáveis por manometria, com diminuição da amplitude média e prolongamento da onda peristáltica no esófago superior, mesmo em doentes com *MG* sem disfagia¹⁰. Uma outra forma de avaliar a função esofágica nos doentes com *MG* é através de estudos cintigráficos, que constituem métodos simples e não invasivos¹¹.

No presente caso clínico, apesar da invulgaridade de apresentação, detectou-se a presença de anticorpos contra os receptores da acetilcolina e o electromiograma com provas de estimulação repetitiva corroborou o diagnóstico. Muito embora 10 a 20% dos doentes com *MG* na forma generalizada não revelem positividade para os anticorpos anti-receptores da acetilcolina (formas seronegativas), é de salientar que os testes serológicos apresentam elevada especificidade para o diagnóstico da doença¹. No presente caso, a terapêutica com β -bloqueantes poder-se-ia ter associado a um agravamento das queixas relacionadas com a doença, apesar de não ter sido estabelecida uma relação temporal plausível entre a instituição da terapêutica e o início do quadro clínico.

Uma vez que se trata de um doente idoso, do sexo masculino, com história de tabagismo crónico, seria importante excluir o diagnóstico de Síndrome de Lambert-Eaton¹². Trata-se igualmente de uma doença auto-imune, mas em que existem anticorpos contra os canais de cálcio ao nível da membrana pré-sináptica da junção neuromuscular. Em cerca de 50% dos casos, esta doença constitui uma síndrome paraneoplásica, maioritariamente associada ao carcinoma de pequenas células do pulmão. A clínica, bem como o resultado dos testes neurofisiológicos, podem ser semelhantes aos encontrados na *MG*, embora o envolvimento dos músculos da orofaringe seja menos frequente. Ao exame objectivo, constata-se muitas vezes a presença de hiporreflexia, que não se verifica na *MG*. Por outro lado, os auto-anticorpos circulantes são diferentes, o que é fundamental para o diagnóstico diferencial, nas formas sero-positivas. Mesmo assim, à data do diagnóstico poder-se-ia ter realizado broncofibroscopia, no sentido de excluir a hipótese de carcinoma de pequenas células do pulmão.

CONCLUSÃO

Apesar de ser uma forma invulgar de apresentação, a coexistência de disartria e disfagia deve obrigar à exclusão de *MG*. Em idades avançadas, assumir outros diagnósticos mais prováveis, como Acidentes Vasculares Cerebrais, pode ter consequências graves¹³. Sendo assim, reforça-se a necessidade de considerar a *MG* no diagnóstico diferencial das causas de disfagia, até porque pode ser essa a única manifestação da doença¹⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. KOTHARI M: Myasthenia Gravis. *JAOA* 2004;104:377-84
2. THANVI B, LO T: Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004;80:690-700
3. ONODERA H: The role of thymus in the pathogenesis of myasthenia gravis. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:87-98
4. BATRA P, HERMANN C, MULDER D: Mediastinal imaging in myasthenia gravis: correlation of chest radiography, CT, MR, and surgical findings. *Am J Roentgenol* 1987;148:515-9
5. ROMI F, GILHUS E, AARLI A: Myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Acta Neurol Scand* 2006;183(Suppl):24-5
6. O'RIORDAN I, MILLER H, MOTTERSHEAD P et al: Thymectomy: its role in the management of myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1998;5(2):203-9
7. CARPENTER C, MC DONALD J, HOWARD M: The otolaryngologic presentation of myasthenia gravis. *Laryngoscope* 1979;89:922-8
8. GROB D, ARSURA L, BRUNNER G et al: The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:472-99
9. ERTEKIN C, YUCEYAR N, AYDOGDU I: Clinical and electrophysiological evaluation of dysphagia in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:848-56
10. HUANG H, KING L, CHIEN Y: Esophageal manometric studies in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:281-5
11. LINKE R, WITT N, TATSCH K: Assessment of esophageal function in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2003;250:601-6
12. EVOLI A: Clinical aspects of neuromuscular transmission disorders. *Acta Neurol Scand* 2006;183(Suppl):8-11
13. BANKAR N, KOHNKE A: An elderly man with dysphagia and dysarthria. *Indian J Med Sci* 2005;59:458-60
14. LLABRES M, MOLINA-MARTINEZ J, MIRRALLES F: Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1297-300