

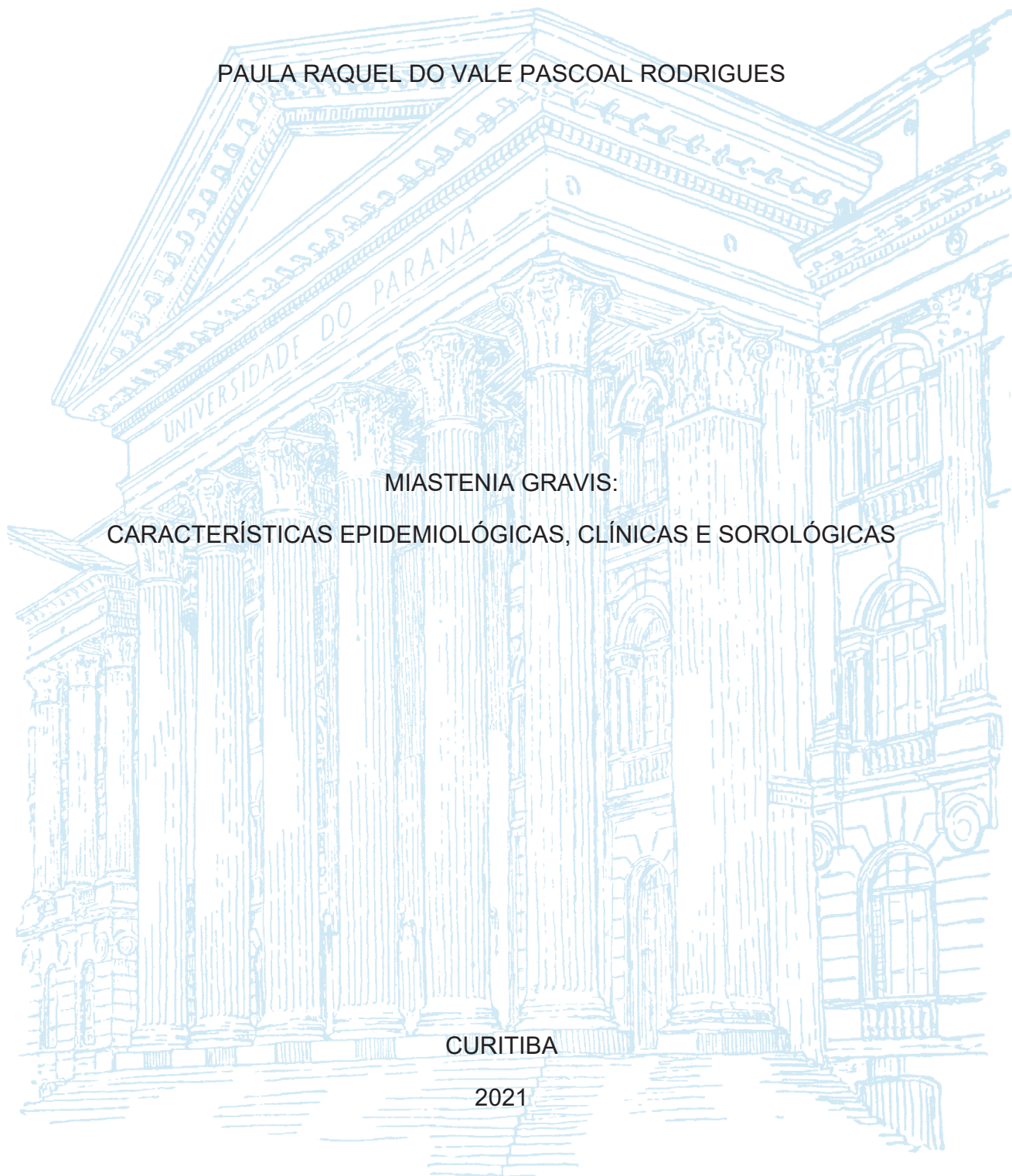
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PAULA RAQUEL DO VALE PASCOAL RODRIGUES

MIASTENIA GRAVIS:
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E SOROLÓGICAS

CURITIBA

2021



PAULA RAQUEL DO VALE PASCOAL RODRIGUES

MIASTENIA GRAVIS:
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E SOROLÓGICAS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e ciências da saúde, do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Rosana Herminia Scola

CURITIBA

2021

R696 Rodrigues, Paula Raquel do Vale Pascoal

Miastenia gravis: características epidemiológicas, clínicas e sorológicas [recurso eletrônico] / Paula Raquel do Vale Pascoal Rodrigues. – Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientadora: Profa. Dra. Rosana Hermínia Scola

1. Miastenia gravis. 2. Epidemiologia. 3. Anticorpos.
I. Scola, Rosana Hermínia. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WE 555



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
INSTITUTO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE (0001016012P)

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de RAQUEL DO VALE PASCOAL RODRIGUES intitulada: "MIASTENIA GRAVIS: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E SOROLÓGICAS", sob orientação da Profa. Dra. ROSANA HERMINIA SCOLA, que após terem inspecionado a obra e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga de título de mestre está sujeita à homologação pelo Colegiado, ao atendimento de todos os indicativos e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 22 de Outubro de 2021

Assinatura Eletrônica

26/10/2021 08:30:19.0

ROSANA HERMINIA SCOLA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

22/10/2021 12:34:14.0

MARCOS CRISTIANO LANOT

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

22/10/2021 12:13:37.0

CARLOS HENRIQUE FERREIRY CAMARGO

Avaliador Interno (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFPR)

Rua General Câmara, 151 - Paraná Oeste - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 81280-150 - Tel: (41) 3330-1000 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8239 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SISA UFPR, com a seguinte identificação única: 121461

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.ppgpq.ufpr.br/sisa/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 121461

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por tantas oportunidades incríveis em minha vida para o crescimento pessoal e profissional.

Agradeço aos meus pais, Alberto e Suely, por serem meus exemplos e terem me guiado e incentivado no caminho da educação.

Agradeço ao meu esposo, Aloysio, pelo apoio incondicional e companheirismo.

Agradeço ao meu filho, Gregório, a expressão do amor e alegria dos nossos dias.

Agradeço às minhas irmãs, Graziela e Cláudia, ao meu cunhado Valter, e aos meus sobrinhos, pela amizade e carinho.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Rosana Herminia Scola, por todo o incentivo e empenho, sem a qual não teria ocorrido esta pesquisa.

Agradeço a toda equipe do serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas –UFPR, Dr. Lineu César Werneck, Dra. Cláudia Suemi Kamoi Kay, Dr. Paulo José Lorenzoni, Dra. Renata Dal PraDucci, Dr. Otto Fustes, por todo o apoio e por serem tão dedicados e inspiradores.

Agradeço aos pacientes, cujos ensinamentos ultrapassam os limites da medicina.

*A educação é a arma mais poderosa
que você pode usar para mudar o mundo.*

(Nelson Mandela)

RESUMO

Introdução: A miastenia gravis (MG) é uma desordem autoimune caracterizada pela falha na transmissão da junção neuromuscular (JNM), que resulta em fraqueza muscular e fadigabilidade. Na maioria dos pacientes podem ser detectados anticorpos contra o receptor de acetilcolina (anti-RACH) da membrana pós-sináptica da JNM, seguidos em menor frequência, pelos anticorpos anti-tirosina quinase músculo – específica (anti-MuSK) e pelos anticorpos anti- lipoproteína de baixa densidade relacionada à proteína 4 (anti-LRP4). No entanto, em uma parcela dos pacientes nenhum destes três anticorpos pode ser detectado, sendo estes casos denominados “triplo-soronegativos”. **Objetivos:** Descrever a frequência dos pacientes com MG, bem como suas características clínicas e epidemiológicas, e comparar os achados dos subgrupos classificados de acordo com o perfil sorológico. **Método:** Estudo transversal e retrospectivo, realizado através da análise de prontuários de pacientes com diagnóstico de MG e acompanhados no serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR). Foi realizada análise estatística descritiva e analítica entre os subgrupos de pacientes. **Resultados:** Foram incluídos 93 pacientes com MG, destes, 77 possuíam anti-RACH, 5 possuíam anti-MuSK e 11 pacientes eram triplo-soronegativos. Não foram encontrados pacientes com anti-LRP4. A mediana da idade de início dos sintomas foi de 29 anos (22-43), e o sexo feminino foi predominante nos 3 subgrupos. A forma de apresentação generalizada foi mais a comum. Os sintomas iniciais mais comuns na MG RACH e MG triplo-soronegativa foram ptose, diplopia e fraqueza generalizada, enquanto na MG MuSK os sintomas mais comuns foram diplopia, disfagia e disfonia. A maioria dos pacientes apresentou pontuação na escala composta de avaliação da miastenia gravis de até 5 pontos, bem como resposta adequada ao tratamento. **Conclusão:** Não houve pacientes com anti-LRP4 na população estudada, e a proporção de pacientes triplo-soronegativos foi semelhante à descrita na literatura. Embora não tenha havido significância estatística nas variáveis quantitativas e qualitativas analisadas, o subgrupo de pacientes com MG triplo-soronegativa apresentou tendência de assemelhar-se mais ao subgrupo de pacientes com MG RACH.

Palavras-chave: Miastenia gravis, anticorpos, soronegativa

ABSTRACT

Background: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder characterized by a failure in transmission at the neuromuscular junction (NMJ), which results in muscle weakness and fatigability. In the majority of patients antibodies against acetylcholine receptor (AChR-Abs) on postsynaptic membrane of the NMJ can be detected, followed less frequently by antibodies against other components of the postsynaptic membrane such as: anti-muscle-specific tyrosine kinase (MuSK-Abs) and the most recently described anti-low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4-Abs). However in a portion of patients none of these three antibodies can't be detected, and these are called "triple-seronegatives". **Aim of this study:** Describe the frequency, clinical and epidemiological findings of patients MG, and compare the subgroups classified according to serological profile. **Methods:** Cross-sectional and retrospective study, carried out by means of medical records analysis of patients follow-up at the Complejo Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná. **Results:** Were included 93 patients with MG, 77 with AChR-Abs, 5 with MuSK-Abs and 11 triple-seronegative. There were no patients with positive LRP4 antibodies in the sample. The median age of symptoms onset was 29 years (22-43), and the majority of patients were female. The most common initial symptom were ptosis, diplopia and generalized weakness in MG AChR and in MG triple-seronegative, while diplopia, dysphagia/dyphonia were more common in MG MuSK. Most patients presented score up to 5 points an analysis with MG composite scale, and had adequate response to treatment. **Conclusion:** No patients with LRP4-Abs were detected in the studied population, and the proportion of triple-seronegative patients was similar to previous descriptions. Although there was not statistical significance among the qualitative and quantitative variables evaluated, the MG triple-seronegative subgroup presented with tendency to approach of the subgroup MG AChR.

Key-words: myasthenia gravis, antibodies, seronegative

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1 – ALVOS ANTIGÊNICOS NA MG | 24 |
| FIGURA 2 – A JUNÇÃO NEUROMUSCULAR..... | 26 |
| FIGURA 3 – MECANISMOS EFETORES DOS ANTICORPOS ANTI-RACHS | 29 |
| FIGURA 4 – DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA PATOGÊNESE DA MIASTENIA GRAVIS..... | 32 |
| FIGURA 5 – “TER” EM NERVO MEDIANO DIREITO DE PACIENTE COM MG | 38 |
| FIGURA 6 – JITTER COM ESTIMULAÇÃO COM AGULHA CONCÊNTRICA EM PACIENTES COM MG..... | 40 |
| FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS 2 ETAPAS DO RIPA..... | 42 |
| FIGURA 8 – FLUXOGRAMA DO ELISA PARA ANTI-RACH | 43 |
| FIGURA 9 – FLUXOGRAMA DO ELISA PARA ANTI-RACH | 56 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|----------------------------------|----|
| QUADRO 1 – SUBGRUPOS DA MG | 35 |
| QUADRO 2 – ESCALA MGC | 45 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 – COMPARAÇÃO DOS ACHADOS ENTRE OS SUBGRUPOS CLASSIFICADOS POR PERFIL IMUNOLÓGICO | 56 |
| TABELA 2 – RESPOSTA AO TRATAMENTO, AVALIAÇÃO COM ESCALA MGC E TIMECTOMIA..... | 58 |
| TABELA 3 – COMORBIDADES NOS SUBGRUPOS DA MG | 59 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh - Acetilcolina

AChE – Acetilcolinesterase

CAM – Complexo de ataque a membrana

CBA –Ensaio baseado em células

CHC-UFPR- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

CoLQ – Colágeno Q

3,4-DAP – 3,4-Diaminopiridina

EBV- Vírus Epstein-Barr

ELISA- *Enzyme-linked immunosorbent assay*

ENMG – Eletroneuromiografia

FCRN – Fator receptor neonatal

FZ-CRD - Domínio rico em cisteína *frizzled-like*

HLA- *Human leukocyte antigen*

IgG- Imunoglobulina

IgIV- Imunoglobulina intravenosa

ITU – Infecção do trato urinário

JNM- Junção neuromuscular

LEMS – Síndrome miastênica de Lambert-Eaton

LRP4- Receptor de lipoproteína de baixa densidade relacionado à proteína 4

MG- Miastenia gravis

MGC – Escala composta de avaliação da miastenia gravis

MGFA –*Myasthenia Gravis Foundation of America*

MHC- Complexo de histocompatibilidade maior

MuSK- Tirosina quinase músculo-específica

MGSN – Miastenia gravis soronegativa

PAMC – Potencial de ação muscular composto

RACH - Receptor de acetilcolina

RIPA – Radioimunoprecipitação

SARS-CoV 2 – Síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2

TER – Teste de estimulação repetitiva

TLRs- Receptores *Toll-like*.

SUMÁRIO

| | | |
|--------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 16 |
| 2 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 18 |
| 2.1. | Histórico | 18 |
| 2.2. | Epidemiologia..... | 19 |
| 2.3. | Os Anticorpos na Miastenia Gravis | 21 |
| 2.4. | Fisiologia da Junção Neuromuscular | 24 |
| 2.5. | Fisiopatologia da Miastenia Gravis | 27 |
| 2.6. | Classificação da MG | 34 |
| 2.7. | DIAGNÓSTICO DA MG | 36 |
| 2.7.1. | Apresentação Clínica | 36 |
| 2.7.2. | Estudo neurofisiológico..... | 37 |
| 2.7.3. | Laboratorial..... | 40 |
| 2.8. | ESCALA COMPOSTA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DA MG | 44 |
| 2.9. | TRATAMENTO | 46 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 49 |
| 3.1. | OBJETIVO GERAL | 49 |
| 3.2. | OBJETIVO ESPECÍFICO..... | 49 |
| 4 | JUSTIFICATIVA..... | 50 |
| 5 | METODOLOGIA..... | 51 |
| 5.1. | POPULAÇÃO DE ESTUDO | 51 |
| 5.2. | MÉTODO DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS | 51 |
| 6 | QUESTÕES ÉTICAS..... | 54 |
| 7 | RESULTADOS | 55 |

| | | |
|----|--|----|
| 8 | DISCUSSÃO..... | 62 |
| 9 | CONCLUSÃO E DIREÇÕES FUTURAS | 68 |
| 10 | REFERÊNCIAS | 69 |
| 11 | APÊNDICE 1 - TABELA COLETA DE DADOS MG ANTI-RACH | 77 |
| 12 | APÊNDICE 2 - TABELA DE COLETA DE DADOS MG ANTI-MUSK..... | 82 |
| 13 | APÊNDICE 3 - TABELA COLETA DE DADOS MG TRIPLO-SORONEGATIVA. | 83 |
| 14 | APÊNDICE 4 - RELAÇÃO PESQUISA DE ANTICORPOS E USO DE IMUNOSSUPRESSÃO NA MG TRIPLO-SORONEGATIVA..... | 84 |
| 15 | ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA MGFA | 85 |

1 INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é uma desordem autoimune que afeta a membrana pós-sináptica da junção neuromuscular (JNM), causando falha da transmissão neuromuscular e resultando em fraqueza da musculatura esquelética e fadigabilidade. (MANTEGAZZA,R. et al.,2018; GILHUS,N.E., SKEIE,G.O. et al.,2016).

A fraqueza muscular na MG pode apresentar-se de forma generalizada ou focal, sendo muito comum o envolvimento da musculatura ocular. O padrão de acometimento é geralmente simétrico, exceto nos músculos oculares, nos quais é marcadamente assimétrico (GILHUS,N.E. SKEIE,G.O. et al.,2016).

A maioria dos pacientes com MG possui o anticorpo contra o receptor de acetilcolina (anti-RACH) da membrana pós-sináptica da JNM, estando presente em aproximadamente 85% dos casos, o segundo anticorpo mais comumente encontrado é o anticorpo anti-proteína quinase músculo específica (anti-MuSK), presente em cerca de 5% dos casos (KONECZNY,I. et al., 2019; BERRIH-AKNIN,S. et al., 2014), seguido pelo mais recentemente descrito anticorpo anti- lipoproteína relacionada à proteína 4 (anti-LRP4), presente de maneira variável de até 10-20% dos pacientes duplo-soronegativos para anti-RACH e anti-MuSK (ZHANG,B. et al., 2012; ZISIMOPOULOU,P. et al., 2014). Os casos remanescentes, nos quais não houve detecção de autoanticorpos anti-RACH, anti-MuSK ou anti-LRP4, são denominados miastenia triplo-soronegativa (STERGIOU,K. et al., 2016;TOZAWA,T. et al., 2018)

O mecanismo patogênico que leva à resposta autoimune ainda não é completamente esclarecido; entretanto, de maneira similar a outras desordens autoimunes, sabe-se que existe uma associação multifatorial com envolvimento de fatores genéticos, epigenéticos, ambientais, alterações tímicas com perda da tolerância para autoantígenos e produção de autoanticorpos (MANTEGAZZA,R. et al.,2018).

A MG pode ser classificada com base nos anticorpos presentes, na idade de início, na presença ou ausência de anormalidade tímica e na distribuição da fraqueza muscular. Quando os sintomas são restritos a musculatura ocular (ptose, diplopia) é denominada MG ocular, já quando há predomínio de envolvimento da musculatura geral, é denominada MG generalizada. A MG generalizada com início antes dos 50

anos é considerada MG generalizada de início precoce, enquanto a que ocorre após 50 anos de MG generalizada de início tardio (YOKOYAMA,K. et al.,2017).

O tratamento atual da miastenia gravis baseia-se na imunossupressão não seletiva de longo prazo, porém a busca por tratamentos mais individualizados que possuam maior efetividade, especialmente em casos refratários, e menor taxa de eventos adversos, torna importante o conhecimento do perfil dos pacientes e o mecanismo patogênico envolvido (MANTEGAZZA,R. et al., 2008; EVOLI,A., 2017). Assim, é essencial que o subgrupo de pacientes com MG triplo-soronegativa seja melhor caracterizado e estudado.

Entretanto, existem poucos estudos que descrevem as características dos subgrupos de pacientes com MG comparando os perfis com os diferentes anticorpos ou com MG triplo-soronegativa, especialmente na população brasileira. Desta forma, nesta pesquisa a população de pacientes com MG acompanhada no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) foi caracterizada, com análise da sua frequência, bem como das características clínicas e epidemiológicas dos subgrupos de pacientes classificados de acordo com perfil sorológico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Histórico

O primeiro caso provável de MG foi do nativo americano chefe Opechancanough, que faleceu em 1664. Conforme relatos apresentava: *“o excesso de fadiga que ele encontrou destruiu sua constituição, sua carne ficou macerada; seus tendões perderam o tônus e elasticidade; e suas pálpebras eram tão pesadas que ele não podia ver a menos que fossem levantadas por seus assistentes; ele estava incapaz de caminhar”* (CONTI-FINE,F.M.B. et al.,2006, página 2846).

A doença foi descrita pela primeira vez em 1672 por Thomas Willis, que observou quadro de fraqueza muscular flutuante denominada por ele *“paralysis spuria non habitualis”*, sendo posteriormente chamada por autores ingleses de miastenia gravis, que deriva do latim e grego: “mys” significa músculo; “astenia” significa fraqueza; e “gravis” significa pesado, severo (CUNHA,F.M. et al.,1999).

O estudo da transmissão neuromuscular na MG teve seu início em 1904, quando Elliot propôs que os nervos motores terminais seriam responsáveis por mediar as contrações de fibras musculares através da liberação de um estímulo químico (PASCUZZI,R.M., 1994). Após 30 anos, Lœwi demonstrou a relação da acetilcolina (ACh) com a contratilidade do músculo cardíaco. Concomitantemente, Dale e Feldeberg, demonstraram a liberação da ACh nos nervos motores terminais e a limitação de sua atividade pela acetilcolinesterase (AChE) (PASCUZZI,R.M., 1994).

Antes da introdução dos compostos anticolinesterásicos para diagnóstico e manejo da MG em 1934, poucos indivíduos eram reconhecidos como portadores da MG. O diagnóstico era particularmente ainda mais difícil naqueles indivíduos que devido à fraqueza grave faleciam precocemente, dentro de 1 a 2 anos de início da doença. (GROB,D. et al., 2008).

Somente no início da década de 60 surgiu a hipótese de a MG ser uma doença autoimune que cursa com agressão à placa motora terminal. Essa hipótese ocorreu através de um estudo clínico realizado por Simpson (SIMPSON,J.A. 1930) e, posteriormente, corroborado por Strauss, Nastuk e colaboradores (NASTUK,W.L. et

al., 1960), cujos estudos laboratoriais demonstraram a presença de anticorpos que reagem com estrias do músculo esquelético em pacientes com timoma (CUNHA,F.M. et al.,1999).

2.2. Epidemiologia

Na maioria das populações, a prevalência da MG é 150-250/1.000.000 indivíduos, com incidência anual de cerca de 10/1.000.000 pessoas. Ambas, prevalência e incidência, aumentam com a idade (GILHUS,N.E. et al.,2015; GILHUS,N.E., SKEIE,G.O. et al.,2016).

Entre 1915 e 1934, a prevalência da MG era estimada em 1/200.000, e 70% dos pacientes faleciam de insuficiência respiratória ou pneumonia. Após 1934, quando compostos anticolinesterásicos melhoraram tanto o diagnóstico quanto o manejo, a prevalência subiu para 1/20.000, e a mortalidade reduziu para 30% em 1955. A maior queda da mortalidade ocorreu após a introdução de sulfonamidas e antibióticos para o tratamento de pneumonia, e também após timentomia (GROB,D. et al., 2008).

Em geral, tanto a incidência quanto a prevalência estão aumentando de forma não linear ao longo do tempo. Este aumento tem sido atribuído ao maior reconhecimento da doença, e à melhora dos testes diagnósticos e das opções de tratamento, com consequente aumento da sobrevivência. Outro fator associado é o aumento da incidência nos grupos com idade mais avançada, sendo associado à maior longevidade (HEHIR.M.K. et al.,2018; ANDERSEN,J.B. et al.,2016).

O aumento na incidência da MG, especialmente na população idosa, tem sido descrito em estudos na população japonesa e europeia, associado à MG de início tardio e à presença de timoma (MATSUDA,M. et al., 2005; SOMNIER,F.E. et al.,2005).

A prevalência estimada da MG com anti-RACH (MG RACH) é de 70-163/1.000.000 (KONECZNY,I. et al.,2019). Com relação à idade de início, a MG RACH tem padrão bimodal de incidência, com pico em adultos jovens por volta dos 30 anos, e posteriormente novo pico com o aumento da idade acima de 50 anos. O pico em jovens deve-se principalmente à alta incidência em mulheres, o que é típico em muitas

doenças autoimunes, embora a MG de início tardio seja ligeiramente mais frequente em homens (GILHUS,N.E. et al.,2015).

A possível influência do sexo na MG é fruto de observações da maior prevalência das doenças autoimunes em mulheres, levando à hipótese de possível ação mediadora do estrogênio. Já os androgênios suprimem as respostas de células B e T, possivelmente funcionando como fator protetor, o que resultaria na menor expressão da doença em homens mais jovens. Assim, a distribuição unimodal em homens de forma mais tardia poderia ser explicada pelo declínio da testosterona relacionado à idade (BUBUIOC,A.M. et al.,2021).

A MG com anti-MuSK (MG MuSK) tem uma incidência estimada de 0,1/1.000.000 de indivíduos/ano, com prevalência de 1,9-2,9/1.000.000 (KONECZNY,I. et al.,2019; CARR,A.S. et al.,2010). Existem diferenças étnicas e regionais consideráveis na frequência dos pacientes com MG MuSK, contrastando com frequência relativamente uniforme da MG RACH. A incidência da MG MuSK varia consideravelmente em diferentes regiões, com relação inversa à latitude geográfica (GUPTIL,J.T. et al.,2010).

MG MuSK tende a ocorrer em pacientes mais jovens, por volta dos 30 anos, com forte predominância feminina, já que mais de 70% dos pacientes são mulheres (BORGES,L.S. et al.,2020; MORREN,J. et al.,2018).

A prevalência da MG com anti-LRP4 (MG LRP4) foi de 18.7% em uma grande análise multicêntrica na Europa, e de 4% em um estudo recente na China. No entanto, nestes estudos alguns pacientes apresentavam o anti-LRP4 em associação com anti-RACH ou anti-MuSK (EVOLI,A. et al., 2017). Assim, vê-se que há uma grande variação na frequência da MG LRP4 e essas diferenças regionais e étnicas podem ocorrer tanto devido às variações na predisposição genética quanto à fatores ambientais (PARK,K.H. et al., 2018).

Uma pequena parcela dos pacientes com MG generalizada, que não tem anticorpos detectáveis contra RACH, MuSK ou LRP4, são considerados triplo-soronegativos. Em estudo com amostra de pacientes com ascendência europeia e africana mostrou proporcionalmente mais pacientes triplo-soronegativos entre os

caucasianos mais velhos, em contraste com maior ocorrência da MG MuSK entre pacientes mais jovens com ascendência africana (HUDA,S. et al.,2016).

Com relação à hereditariedade, sabe-se que a ocorrência na MG é rara: somente 3,8 a 7,1% dos pacientes com MG relatam história familiar da doença. No entanto, outras doenças autoimunes são frequentes entre pacientes com MG e seus familiares, sugerindo fatores predisponentes genéticos e ambientais (BUBUIOC,A,M. et al.,2021).

2.3. Os Anticorpos na miastenia gravis

Aproximadamente 80-85% dos pacientes com MG têm anti-RACH e uma fração maior de pacientes com MG generalizada tem anti-RACH detectáveis comparados com aqueles com MG ocular (RUFF,R.L. et al.,2018). Os anti-RACH tipicamente se ligam a regiões extracelulares das subunidades dos RACHs: a subunidade α contém uma região denominada região imunogênica principal, a qual é alvo de muitos anticorpos (Figura 1). Cada RACH é composto de 5 subunidades, com 2 subunidades α e 1 cópia de outras 3 subunidades distintas- β , γ e ϵ (RUFF,R.L. et al.,2018).

Já os anticorpos anti-MuSK estão presentes em cerca de 6% dos pacientes com MG, e foram reconhecidos somente em 2001. O MuSK é uma proteína transmembrana que contém 5 domínios, sendo 3 *Ig-like* (Ig1, Ig2 e Ig3); a maioria dos pacientes tem anticorpos contra domínio o Ig1, que é a região imunogênica principal do MuSK. Anticorpos para o Ig2 e para o domínio rico em cisteína *frizzled-like* (Fz-CRD) têm sido descritos, mas seu papel patogênico não está bem esclarecido (MORREN,J. et al., 2018).

Anteriormente à descrição do anti-MuSK, os pacientes com resultados persistentemente negativos na pesquisa de anticorpos contra o receptor de acetilcolina (RACH) eram comumente classificados como portadores de miastenia gravis soronegativa (MGSN (EVOLI,A. et al.,1996). A existência deste subgrupo de pacientes foi demonstrada por Lindstrom e col., que encontraram 13% de pacientes com MG negativos para anticorpos contra RACH, e confirmaram esta ausência do anticorpo em estudos subsequentes, variando taxa de soronegativos de 5 a 30% ou mais (VINCENT,A. et al.,2004).

Pacientes que não possuem detecção de anticorpos contra RACH ou MuSK são identificados como portadores de MG duplo-soronegativa, ocorrendo em aproximadamente 15% dos pacientes com MG generalizada, e em até 50% dos pacientes com MG ocular (CORTÉS-VICENTE,E. et al.,2016). Anticorpos contra receptor de lipoproteína de baixa-densidade relacionado à proteína 4 (LRP4) têm sido observados em 2-27% dos subgrupos de pacientes com MG duplo-soronegativa (CORTÉS-VICENTE,E. et al.,2016). Uma porção significativa dos pacientes (aproximadamente 10%) não tem anticorpos detectáveis contra nenhum destes antígenos (RACH, MuSK, LRP4) e são denominados triplo-soronegativos (STERGIOU,K. et al.,2016). A pesquisa por anticorpos nos pacientes que persistem triplo-soronegativos levou à descrição de diferentes anticorpos; no entanto, o papel patogênico que possuem na MG ainda não está esclarecido, como é o caso de anticorpos contra canais de potássio voltagem dependente kv1.4, agrina e colágeno Q (ColQ) (CORTÉS-VICENTE,E. et al.,2016; GASPERI,C. et al.,2014; KATARZINA,M.Z. et al,2015).

A subunidade α dos canais de potássio voltagem-dependente Kv1.4 é expressa principalmente em neurônios do sistema nervoso central, local em que controlam a liberação de ACh, sendo também presente nos músculos esqueléticos e cardíaco. Estudos de autoanticorpos contra Kv1.4 em uma população japonesa revelaram sua ocorrência em 11-18% de pacientes, sendo sua presença correlacionada com sintomas mais graves, crises miastênicas, timoma e miocardite. No entanto, em uma investigação conduzida com uma população caucasiana, sua presença foi associada a pacientes com MG de início tardio e com sintomas leves, em muitos casos com uma apresentação puramente ocular (LAZARIDIS,K. et al.,2020).

A agrina é uma proteoglicana liberada pelos neurônios motores, a qual tem um papel na formação e manutenção da JNM. Anticorpos anti-agrina foram observados em um estudo em 8% dos pacientes de um estudo com MG, sendo que em 4 pacientes que eram triplo-soronegativos, 2 foram positivos para anti-agrina. Assim, a agrina pode ser um novo autoantígeno na MG, mas ainda não está claro se os anticorpos contra agrina seriam patogênicos, ou ocorreriam somente devido à reação cruzada com antígenos estriatonais (ZHANG,B. et al.,2014).

O ColQ é encontrado na matriz extracelular da JNM, sendo responsável pela ancoragem da AChE. Anticorpos contra o ColQ (anti-ColQ) foram encontrados em 3% de pacientes com MG, tendo sido detectados por meio do método laboratorial de ensaio baseado em células (CBA), incluindo alguns pacientes com MG soronegativa. Porém, seu papel diagnóstico e patogênico permanece a ser elucidado (KATARZYNA, M.Z. et al., 2015).

Além desses autoanticorpos, alguns pacientes com MG têm anticorpos contra componentes intracelulares do músculo estriado, tais como titina, receptor de rianodina, actina, miosina e cortactina. É improvável que esses autoanticorpos possam induzir a MG, no entanto, podem ser utilizados como marcadores (STERGIOU, K. et al., 2016). A maioria dos pacientes com timoma tem anticorpos contra titina, receptor de rianodina e subunidade α dos canais de potássio voltagem dependente kv1.4. Esses anticorpos são normalmente associados à doença grave (CAVALCANTE, P. et al., 2012).

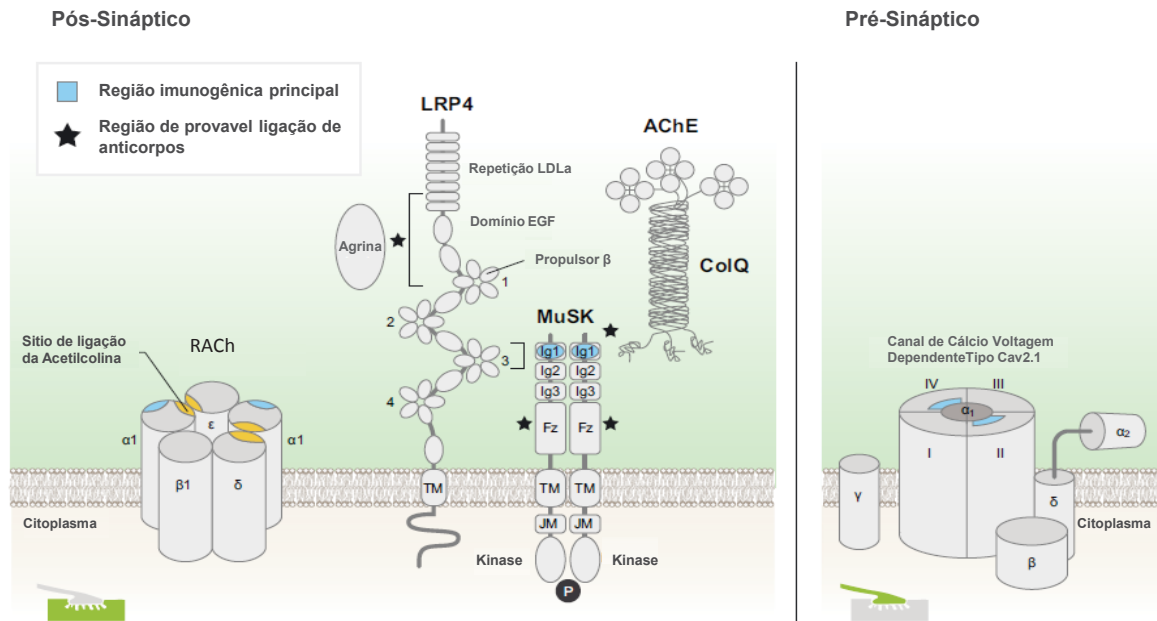
Adicionalmente, há descrições de pacientes com MG soronegativa em que os anticorpos anti-RACH se ligam somente a RACHs agrupados. A detecção destes anticorpos de baixa afinidade em cerca de 16% dos pacientes com MG generalizada, através de diferentes técnicas de identificação como CBAs, demonstra que sua afinidade é suficiente para a ligação com os RACHs, podendo assim causar a MG (DEVIC, P. et al., 2014).

A porcentagem de pacientes soronegativos vem reduzindo graças ao desenvolvimento de métodos com maior sensibilidade na detecção de antígenos, tais como os CBAs, os quais melhoraram significativamente a detecção de autoanticorpos e permitiram a identificação de anticorpos contra os receptores de ACh agrupados. Através dos CBAs, os anticorpos anti-RACH, anti-MuSK e anti-LRP4, e anti-titina, são encontrados em 25, 4,7 e 6% dos pacientes soronegativos, respectivamente (QUEROL, L. et al., 2013; MANTEGAZZA, R. et al., 2018).

Cerca de um terço de pacientes com MG generalizada soronegativos em testes padrão, são soropositivos nos testes CBA. Desta forma acredita-se que o grupo de pacientes com MG soronegativa provavelmente inclui alguns pacientes com anticorpos contra RACH, MuSK e LRP4 de baixa afinidade ou em baixa concentração, que não são detectados pela falta de sensibilidade dos testes disponíveis na prática clínica. Ainda,

alguns destes pacientes podem ter anticorpos contra outros antígenos da membrana pós-sináptica (GILHUS,N.E. et al.,2015)

FIGURA 1 – ALVOS ANTIGÊNICOS NA MG



Representação dos alvos antigênicos na MG e Síndrome de Lambert-Eaton. Os RACHs estão localizados na membrana pós-sináptica da JNM, consistindo de 5 subunidades, estando a região imunogênica principal localizada nas subunidades α. MuSK e LRP4 são proteínas transmembrana localizadas na membrana pós-sináptica muscular. Uma vez que a agrina se liga ao LRP4, o domínio Ig-like 1 e parte do domínio Ig-like 2 do MuSK interagem com LRP4, que estimula a dimerização do MuSK em domínio quinase essencial para o agrupamento do RACH e manutenção da JNM. MuSK também interage com ColQ que ancora a AChE na fenda sináptica.

FONTE: HUIJBERS et al; 2014

2.4. Fisiologia da Junção Neuromuscular

O papel da JNM é transmitir de forma confiável os potenciais do neurônio motor para as fibras do músculo esquelético garantindo a contração muscular. A JNM é uma fina estrutura nas fibras musculares esqueléticas, composta pela conexão sináptica

entre as membranas pré e pós-sináptica, e o ambiente citoplasmático altamente especializado. Dentro dos músculos, o axônio motor forma múltiplos ramos, cada qual se conectando a uma única fibra muscular, tipicamente sem sua região central. A porção mais distal do ramo se torna desprovida de mielina e forma o terminal pré-sináptico, que se opõe à área especializada pós-sináptica (KAMINSKI, H.J. et al., 2018).

A porção terminal do nervo, o axônio terminal, não está na verdade em contato com a membrana muscular, mas separado por uma distância de cerca de 50-75nm. Essa separação, a fenda sináptica, aparece como uma região irregular na microscopia eletrônica e consiste em múltiplas invaginações dentro das fibras musculares criando fendas sinápticas secundárias (Figura 2). Essa ondulação da membrana pós-sináptica serve para aumentar a superfície da placa terminal (DUMITRU, D. et al., 2002).

Os nervos terminais contêm elementos chave responsáveis pelo controle da liberação da ACh. A ACh está presente em “quanta”, que são quantidades mais ou menos fixas de aproximadamente 10.000 moléculas contidas em vesículas sinápticas. Cada terminal nervoso contém cerca de 150.000-300.000 vesículas, cujas membranas com bicamada fosfolipídica contêm várias proteínas transmembrana, incluindo proteínas transportadoras responsáveis pelo carregamento das vesículas com ACh do citoplasma do nervo terminal. Estão também presentes proteínas envolvidas na exocitose, sinaptobrevina e sinaptotagmina: essas 2 moléculas, formam um complexo molecular que permite a fusão do dependente do Ca^{2+} da vesícula e a exocitose do ACh no lúmen da fenda sináptica (KAMINSKI, H.J. et al., 2018). A contenção da ACh em vesículas provavelmente protege as moléculas de quebra pela enzima AChE, otimizando a quantidade necessária relativa ao número de locais de ligação (DUMITRU, D. et al., 2002).

Os receptores de ACh (RACHs) estão localizados nos cumes das dobras pós-sinápticas opondo-se aos locais de liberação da ACh na membrana pré-sináptica (DUMITRU, D. et al., 2002).

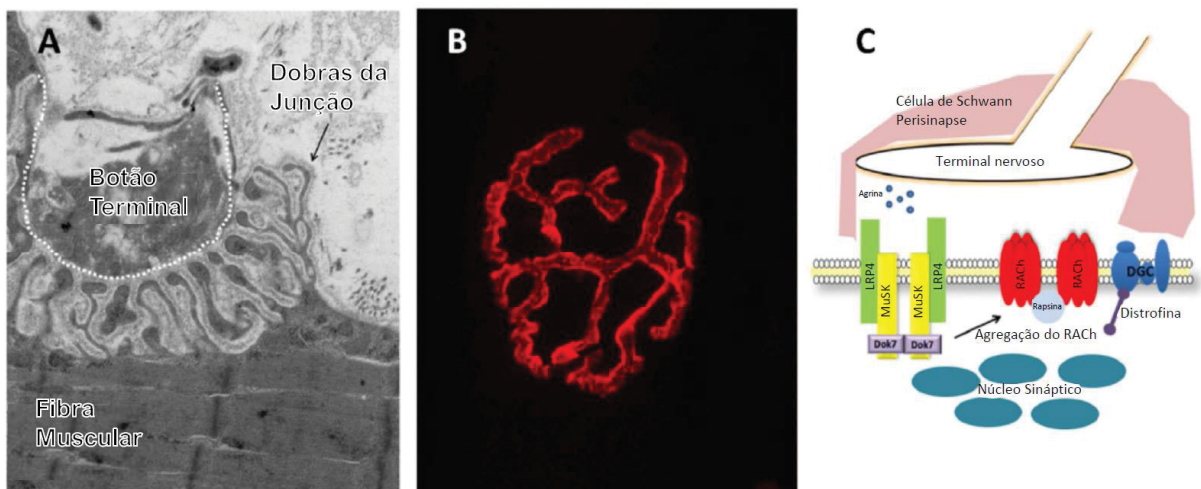
Quando o potencial de ação despolariza o axônio terminal, a condutância do Ca^{2+} também aumenta, secundária à presença da abertura dos canais de Ca^{2+} . O cálcio facilita a fusão das vesículas de ACh com a membrana pré-sináptica do axônio terminal;

uma vez que a vesícula se fundiu à membrana, a ACh é liberada na fenda sináptica e se difunde rapidamente para se ligar aos receptores de ACh (RACHs) da membrana pós-sináptica (DUMITRU,D. et al.,2002).

Os RACHs são grandes proteínas transmembrana que contêm local de ligação para ACh e para canal iônico. Quando a ACh se liga ao seu receptor, uma alteração conformacional ocorre no canal, com abertura do portal iônico, permitindo o fluxo transmembrana de Na, K⁺ e Ca²⁺, sendo o maior influxo de Na⁺ o causador da despolarização (DUMITRU,D. et al.,2002).

O agrupamento do RACHs e outros fatores críticos para a placa terminal são regulados pela liberação de agrina do terminal nervoso. A agrina ativa o MuSK e seu complexo com a LRP4 (ROUSSEFF,R.T. et al.,2021).

FIGURA 2 – A JUNÇÃO NEUROMUSCULAR



A JNM no músculo esquelético. A. Representação de imagem na microscopia eletrônica mostrabdo a ultraestrutura da JNM. B. Representação de microscopia focal com coloração fluorescente com neurotoxina ligante do RACH. C. Ilustra componentes de JNM.

FONTE: Adaptado de IYER et al,2021

2.5. Fisiopatologia da miastenia gravis

A liberação de um único quanta de ACh pelo terminal nervoso resulta em pequenas despolarizações, mini-potenciais da placa terminal, que se somam para gerar o potencial da placa que, quando atinge o limiar, desencadeia o potencial de ação muscular (KONECZNY, I. et al., 2019). A MG afeta negativamente a transmissão neuromuscular, reduzindo significativamente os potenciais e mini-potenciais de placa terminal e resultando em potenciais sublimiares que falham em elicitar a excitação da fibra muscular (KONECZNY, I. et al., 2019).

Os efeitos patogênicos dos anticorpos estão diretamente correlacionados com alterações na estrutura e função da JNM. A MG é um exemplo clássico da reação de hipersensibilidade tipo II, pois autoanticorpos da classe IgG com alvo em antígenos expressados na superfície da matriz extracelular, levam a dano órgão-específico. (KONECZNY, I. et al., 2019).

a) Mecanismos efetores dos anticorpos:

- Anticorpo anti-RACH

A resposta anti-RACH é policlonal, mas a maioria dos anticorpos parecem se ligar a uma região formada por uma sobreposição de epítopos, localizados nas subunidades α , conhecida como região imunogênica principal (ZISIMOPOULOU, P. et al., 2013).

Autoanticorpos anti-RACH são principalmente dos subtipos IgG1 e 3, e assim, são divalentes e ativam o sistema complemento. A ligação destes anticorpos aos RACHs resulta em ativação da via do complemento clássica, com formação de complexo de ataque à membrana (MAC) (PHILLIPS, W.D. et al., 2016), levando à perda e/ou inativação dos RACH na JNM.

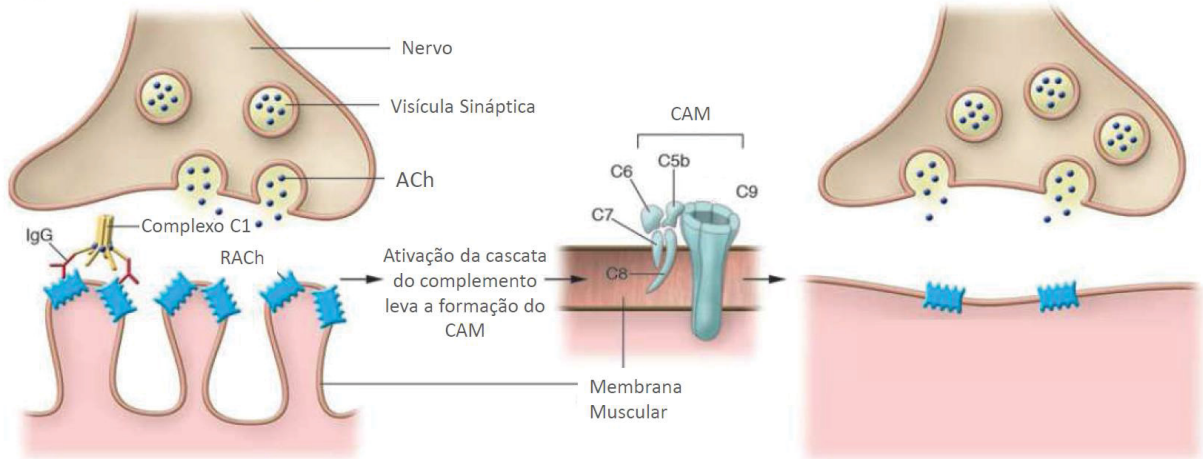
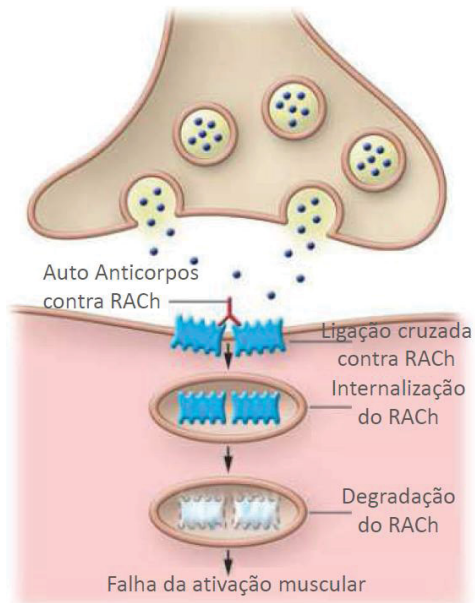
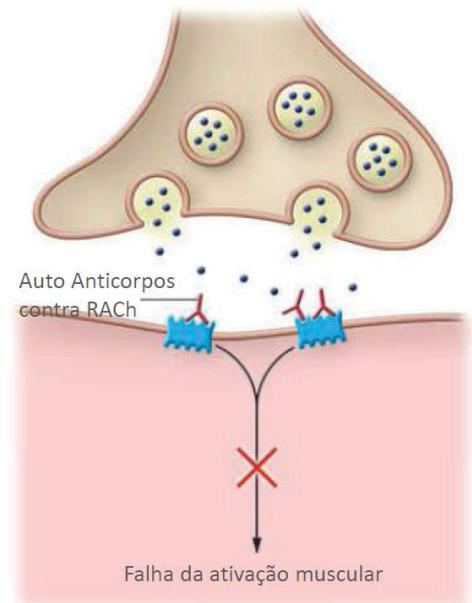
Anticorpos anti-RACH afetam a transmissão neuromuscular através de 3 mecanismos (Figura 3): ligação e ativação do complemento na JNM; degradação

acelerada das moléculas de RACH (processo conhecido como modulação antigênica); e bloqueio funcional do RACH (CONTI-FINE,B.M. et al.,2006).

A perda dos receptores é causada principalmente pela destruição da membrana pós-sináptica complemento mediada, que resulta no aumento da internalização e degradação dos RACHs através da modulação antigênica (ZISIMOPOULOU,P. et al.,2013), que é a habilidade do anticorpo de se ligar a 2 moléculas antigênicas e disparar um sinal que causa a aceleração da endocitose e degradação das moléculas. Se a degradação acelerada não é compensada pelo aumento da síntese de RACHs, ocorre a redução dos RACHs na JNM. Contudo, nem todos os anti-RACH causam modulação antigênica, mesmo todos os anticorpos tendo dois locais de ligação aos antígenos, a localização dos epítomos na superfície do RACH pode restringir a habilidade dos anticorpos de se ligar à segunda molécula (CONTI-FINE,B.M. et al.,2006).

O bloqueio funcional do RACH devido à ligação do anti-RACH é um mecanismo patogênico incomum na MG. Contudo, pode ser clinicamente importante, visto que a ligação do anticorpo no local de ligação da ACh causa fraqueza aguda e severa em roedores, sem inflamação ou necrose da JNM (CONTI-FINE,B.M. et al.,2006).

FIGURA 3 – MECANISMOS EFETORES DOS ANTICORPOS ANTI-RACHS

A Ligação e ativação do complemento na JNM**B** Modulação Antigênica**C** Bloqueio funcional do RACH

A. Ligação do anticorpo ao RACH ativa a cascata do complemento, resultando na formação do complexo de ataque a membrana (MAC) e destruição localizada da membrana pós-sináptica, levando a alteração da morfologia e simplificação da membrana pós-sináptica da JNM. B. Ligação dos anticorpos com RACHs na membrana pós-sináptica causa endocitose e degradação dos RACHs (modulação antigênica), reduzindo o número de receptores. C. Ligação dos anticorpos causa bloqueio funcional do RACH, interferindo na ligação da ACh.

- Anticorpo anti-MuSK

Anticorpos anti-MuSK são predominantemente IgG4, não ativando o sistema complemento. Desta forma, na MG MuSK não acontece inflamação local, mas sim uma interrupção da cascata de sinalização para agregação dos RACHs, levando a redução da densidade de RACH. Outros mecanismos responsáveis pela disfunção pós-sináptica na MG MuSK são: rápida supressão da fosforilação de alvos proteicos na via de sinalização do MuSK, mesmo antes da redução da densidade dos RACHs; inibição da proliferação da célula muscular humana; e regulação para baixo da expressão do RACH e rapsina (MORREN, J. et al., 2018; ZISIMOPOULOU, P. et al., 2013).

Múltiplas observações da histologia da JNM em modelos animais, em conjunto com poucas observações referentes a pacientes com MG MuSK, comprovam a ausência de dano inflamatório, sugerindo atuação do sistema de imunidade inata (BORGES, L.S. et al., 2020).

- Anticorpo anti-LRP4

Assim como o MuSK, o LRP4 também não está diretamente envolvido na transmissão sináptica através da JNM. Essas proteínas têm um papel no desenvolvimento da sinapse. Nas JNMs saudáveis, a formação e dismantelamento das sinapses são balanceados, e a sinalização prejudicada do MuSK/LRP4 interromperia este equilíbrio (PHILLIPS, W.D. et al., 2016).

Em estudos, o soro de pacientes com anti-LRP4 interferiu na ligação com agrina e afetou o agrupamento de RACH induzido pela agrina. Adicionalmente, a maioria dos anti-LRP4 são da classe IgG1 e podem ativar o complemento, causando destruição complemento-mediada da placa motora terminal (ZISIMOPOULOU, P. et al., 2013).

- MG triplo-soronegativa

Evidências indicam que mecanismos autoimunes também operam na forma triplo-soronegativa: terapia imunossupressora e plasmaférese resultam em uma marcada melhora transitória da fraqueza miastênica, e a transferência de plasma de paciente ou imunoglobulina G (IgG) em modelos animais causa defeito na transmissão neuromuscular de ratos (EVOLI,A. et al., 1996; PEVZNER,A. et al.,2012). Além disso, há descrição da evidência de depósitos de complemento na placa terminal do músculo esquelético destes pacientes, o que indica a ativação do complemento pela via clássica mediada por IgG1 (HOFFMANN,S. et al., 2020).

Há também um possível envolvimento da imunidade inata na fisiopatologia da MG triplo-soronegativa, com descrição de uma redução dos plasmablastos circulantes nestes casos em comparação aos casos de MG RACH e controles saudáveis. Isso pode ocorrer devido ao maior sequestro de plasmablastos nos tecidos alvo, reduzindo assim a produção de anticorpos, ou devido ao envolvimento da imunidade inata de forma mais significativa (GUPTIL,J.T. et al.,2021).

b) A resposta autoimune na MG

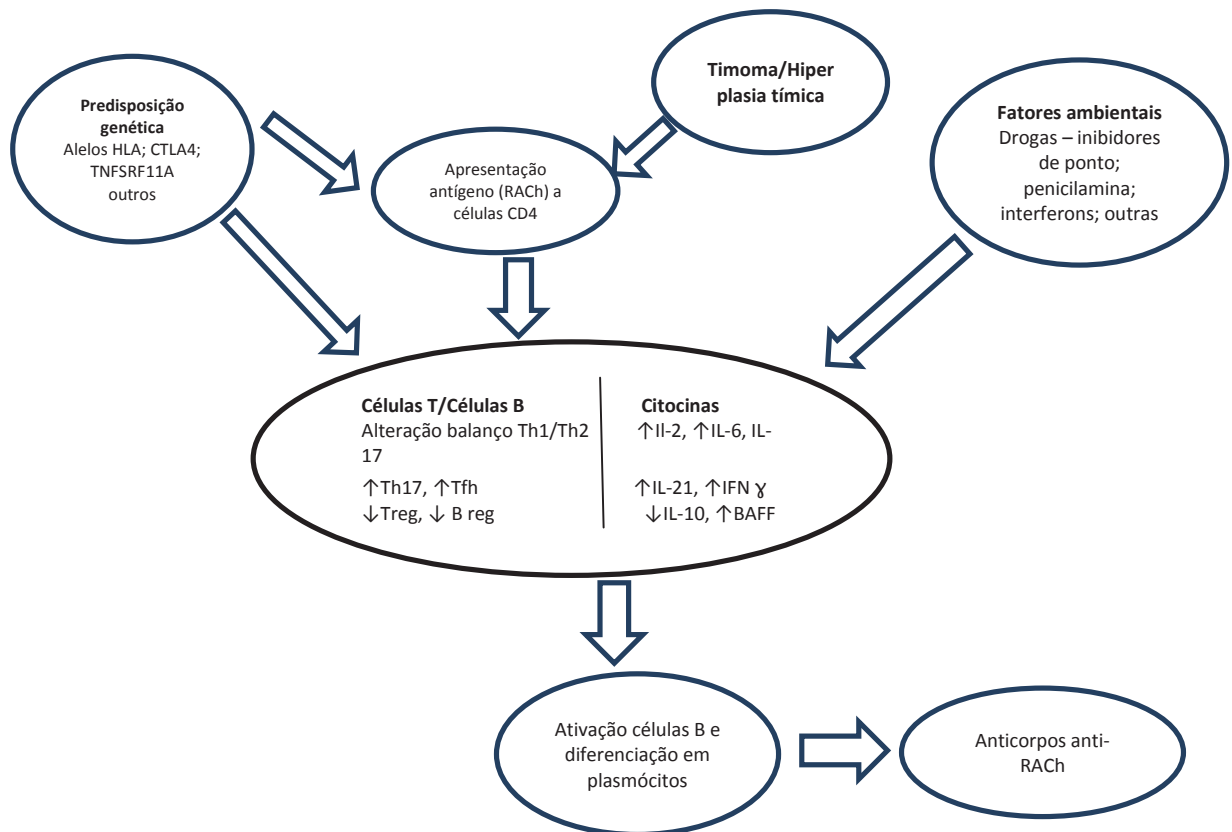
A causa da resposta autoimune na MG não está esclarecida, mas múltiplos fatores têm sido considerados, tais como: defeitos na tolerância de células B centrais e periféricas, alteração na seleção de células T autoreativas na medula tímica, células autoreativas Th1 e Th2 e aumento de citocinas pró-inflamatórias, alteração nas células T e B reguladoras, e fatores ambientais (Figura 4) (DRESSER,L. et al., 2021).

Acredita-se que os passos iniciais que desencadeiam a resposta autoimune humoral acontecem no tecido do timo, ou do timoma quando presente. As células epiteliais tímicas são capazes de expressar epítomos que podem levar à reação cruzada com proteínas do músculo esquelético, tais como o RACH, a titina e o receptor de rianodina (ROMI,F. et al.,2017).

Dados consideráveis indicam que as alterações hiperplásicas no timo na MG estão intimamente relacionadas à ativação anormal dos receptores *Toll-like* (TLRs) e

produção de interferons do tipo I, capazes de promover autossensibilização específica do anti-RACH e ativação anormal do sistema imune (MANTEGAZZA,R. et al.,2018).

FIGURA 4 – DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA PATOGÊNESE DA MIASTENIA GRAVIS



FONTE: Adaptado de DRESSER et al; 2021

Já a MG associada ao timoma é considerada uma síndrome paraneoplásica, apresentando não somente características clínicas e imunológicas, mas também mecanismos, diferentes daqueles dos pacientes sem timoma (LI,H.F. et al.,2016). Uma redução significativa das células T reguladoras (Treg) foi recentemente observada na MG timomatosa, comparada a MG com hiperplasia e timo normal, e ambas apresentaram menor frequência da Tregs no sangue periférico (MANTEGAZZA,R. et al.,2018).

A presença de centros germinativos ectópicos é associada à MG RACH de início precoce, mas não à MG MuSK (DRESSER, L. et al., 2021). Achados histológicos de glândulas timo removidas de pacientes com MG MuSK foram frequentemente normais para a idade ou atróficas, e raros casos de hiperplasia tímica foram relatados. Centros germinativos como indicadores de autoimunidade na glândula timo podem ser encontrados, mas são geralmente similares àqueles de timos saudáveis (MORREN, J. et al., 2018).

Na MG MuSK ocorreria a expressão defeituosa de gene de regulação autoimune, bem como a falta de medula tímica, a qual está envolvida na seleção negativa de células T, assim contribuindo para a liberação de células T CD4 e CD8 autoreativas (DRESSER, L. et al., 2021).

Dentre os fatores ambientais associados à patogênese da MG, a correlação da autoimunidade com infecções tem sido sugerida, incluindo hepatite C, vírus herpes simplex, vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus, e mais recentemente na síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), dentre outros (BUBUIOC, A.M. et al., 2021). A ocorrência de replicação viral em timos na MG, particularmente do EBV, sugere fortemente um papel crucial entre a sinalização TLRs e a autoimunidade mediada por células B. Sendo assim, o EBV poderia contribuir para a desregulação e autoimunidade na MG timomatosa (MANTEGAZZA, R. et al., 2018).

A influência genética na MG tem sido associada a várias variantes, sendo o mais importante os alelos do complexo de histocompatibilidade maior (MHC), assim como ocorre em outras doenças auto-imunes. A Miastenia gravis de início precoce e tardio têm bases genéticas diferentes, conforme demonstrado em estudos com genes HLA (*human leukocyte antigen*) envolvidos na regulação imune (EVOLI, A. et al., 2017).

HLA e TNFSF11A (*tumor necrosis factor superfamily*) foram mais amplificadas na MG de início tardio, enquanto o HLA-DQA1 foi mais amplificado na MG de início precoce. MG MuSK teve associação mais forte com DQB1, sendo o DQB1*05:02 o principal marcador genético (EVOLI, A. et al., 2017). HLA-DR3 e HLA-B8 estão associados à MG com hiperplasia tímica folicular na população caucasiana, enquanto outras variantes têm sido descritos em pacientes asiáticos, MG de início tardio e MG MuSK (QUEROL, L. et al., 2013).

A desregulação de microRNAs pode subjacer alterações que ocorrem na miastenia com hiperplasia. Esses microRNAs são reguladores chave da expressão genética, e desempenham papel nas desordens autoimunes através da modulação da imunidade inata e adaptativa (MANTEGAZZA,R. et al.,2018).

c) Fatores moduladores

Há muitas hipóteses com relação ao motivo da variabilidade da fraqueza muscular entre os pacientes, e até mesmo em um mesmo paciente. Alguns fatores podem em teoria, contribuir para isso, como a taxa de difusão dos anticorpos anti-RACH no soro, o número de receptores que devem ser acometidos antes que o déficit na transmissão ocorra, e mecanismos compensatórios que têm sido demonstrados em modelos animais. O número de reguladores teciduais do complemento pode também influenciar a extensão do dano na JNM. Parece que cada um destes fatores moduladores podem diferir entre os indivíduos, e entre grupos musculares de um mesmo indivíduo (PHILLIPS,W.D. et al.,2016).

2.6. Classificação da MG

Os sistemas anteriores de classificação eram baseados no envolvimento muscular e gravidade da doença, no entanto esses sistemas baseados na clínica objetivam reconhecer a história natural da MG, sem considerar a patogênese e os alvos potenciais de tratamento. Nos anos recentes, esquemas de classificação em subgrupos têm sido estabelecidos com base em uma combinação de características clínicas, imunológicas e patológicas (LI,Y. et al.,2013).

Desta forma, de acordo com classificações atuais, a MG pode ser caracterizada em subgrupos de acordo com o perfil imunológico, a idade de início da doença, a distribuição da fraqueza muscular – se ocular ou generalizada, e a presença ou ausência de timoma (Quadro 1) (MERIGGIOLI,M.N. et al.,2009; GILHUS,N.E. et al.,2015).

Pacientes com MG generalizada podem ser divididos em início precoce e tardio, sendo o início precoce usualmente definido para pacientes cuja idade de início foi antes dos 50anos (GILHUS,N.E. et al.,2015).

QUADRO 1 – SUBGRUPOS DA MG

| Subgrupo | Anticorpo | Idade de início | Características | Timo | Subclasse IgG |
|----------------|----------------|-----------------|--|---------------------------------------|---------------|
| Início precoce | RACH | <50anos | Sexo F:M 3:1 | Hiperplasia é comum | IgG1, IgG |
| Início tardio | RACH | >50anos | Sexo F:M 1:1.5, | Atrofia é comum | IgG1, IgG3 |
| Timoma | RACH | Qualquer idade | MG paraneoplásica, anticorpos não patogênicos contra músculo estriado (titina, receptor rianodina) | Linfoepitelioma | IgG1, IgG3 |
| MuSK | MuSK | Qualquer idade | Sintomas bulbares, Sexo F:M até 9:1 | Normal, raramente hiperplasia/atrofia | IgG4 |
| LRP4 | LRP4 | Qualquer idade | Fenótipo leve, Sexo F:M 2.5:1 | Normal | IgG1, IgG2 |
| Soronegativo | Não detectável | Qualquer idade | Heterogêneo | Variável | Não descrita |
| Ocular | RACH, Variável | Qualquer idade | Restrita músculos oculares | Variável | IgG1, IgG3 |

FONTE: Adaptado de KONECZNY et al, 2019; GILHUS et al, 2016; MORREN et al, 2018

RACH= Receptor de acetilcolina; MuSK= Tirosina quinase músculo-específica; LRP4= Receptor de lipoproteína de baixa densidade relacionado à proteína 4; F= Feminino; M= Masculino; MG = Miastenia gravis; IgG = Imunoglobulina.

2.7. DIAGNÓSTICO DA MG

O diagnóstico da MG depende de sintomas, de achados ao exame clínico, e de testes diagnósticos. Na maioria dos casos o diagnóstico é baseado na história neurológica e em achados no exame clínico, sendo os testes diagnósticos geralmente utilizados para a confirmação (PASNOOR, M. et al., 2018).

2.7.1. Apresentação Clínica

A apresentação clássica da MG é a fraqueza muscular associada à fadigabilidade. Os pacientes frequentemente notam que a fraqueza flutua ao longo do dia, piorando com atividade e melhorando ao repouso. Podem apresentar graus variáveis de ptose, diplopia, disartria, disfagia, dispnéia, fraqueza facial e em membros (MERIGGIOLI, M.N. et al., 2009).

Em cerca de 85% dos casos a manifestação inicial consiste em sintomas oculares, tais como ptose e/ou diplopia, frequentemente assimétrica (GROB et al., 2008). Aproximadamente 75% dos casos evoluem para fraqueza generalizada dentro de 2-3 anos do início dos sintomas (HEHIR, M.K. et al., 2018). Quando a fraqueza permanece clinicamente localizada nos músculos extraoculares por um ano, há uma chance de 88% de a fraqueza permanecer localizada (GROB, D. et al., 2008).

Múltiplas manobras beira-leito podem ser realizadas para confirmar a fadigabilidade da musculatura ocular, incluindo olhar sustentado horizontal e vertical, pesquisa do sinal de Cogan (HEHIR, M.K. et al., 2018).

A fraqueza de músculos orofaríngeos produz disartria e disfagia, ao passo que a fraqueza dos músculos do palato pode desenvolver fala anasalada, com escape de ar através das narinas, o qual pode se tornar ainda mais evidente em discursos prolongados. Músculos flexores e extensores cervicais são frequentemente afetados, podendo ocorrer a "síndrome da cabeça caída" devido à fraqueza dos músculos extensores (JUÉL, V.C. et al., 2007).

A fraqueza dos músculos respiratórios pode ocorrer em até 40% dos pacientes, levando à dispnéia ao exercício ou à ortopnéia. Cerca de 15-20% dos pacientes irão

sofrer crise miastênica, definida como falência respiratória com necessidade de auxílio para ventilatório (HEHIR, M.K. et al., 2018; JUEL, V.C. et al., 2007).

Na MG MuSK a distribuição da fraqueza muscular é diferente, podendo haver pacientes com envolvimento dos músculos extensores cervicais, dos ombros, e também dos respiratórios, com crises respiratórias frequentes; em crianças pode haver acometimento da musculatura paraespinal. Os achados eletrofisiológicos podem estar restritos a esses músculos ou músculos faciais. Pode ser ainda encontrada também atrofia da língua (VERSCHUUREN, J.J.G.M. et al., 2013; VINCENT, A. et al., 2004).

Entre os pacientes duplo-soronegativos, aqueles com anti-LRP4 têm predominância feminina e predominância da MG ocular ou generalizada leve. (CORTÉS-VICENTE, E. et al., 2016). A LRP4 forma um complexo multiproteico com MuSK, assim, os sintomas podem ser similares a MG MuSK, com número relativamente alto de problemas respiratórios e bulbares tendo sido descritos neste grupo (VERSCHUUREN, J.J.G.M. et al., 2013). No entanto, MG LRP4 é um subgrupo menos caracterizado ainda, exceto pela ausência de timoma, e grande sobreposição com MG RACH (MANTEGAZZA, R. et al., 2018).

Pacientes com LRP4 positivo apresentam mais comumente gravidade leve (MGFA – *Myasthenia gravis foundation of America I-II*) (Anexo E), sendo que doença moderada a grave parece ser menos comum na MG anti-LRP4 (BACCHI, S. et al., 2018). O maior estudo de dados clínicos, com 67 pacientes, mostrou 85,1% com MGFA I-II e 14,9% com MGFA III-IV (ZISIMOPOULOU, P. et al., 2014).

2.7.2. Estudo neurofisiológico

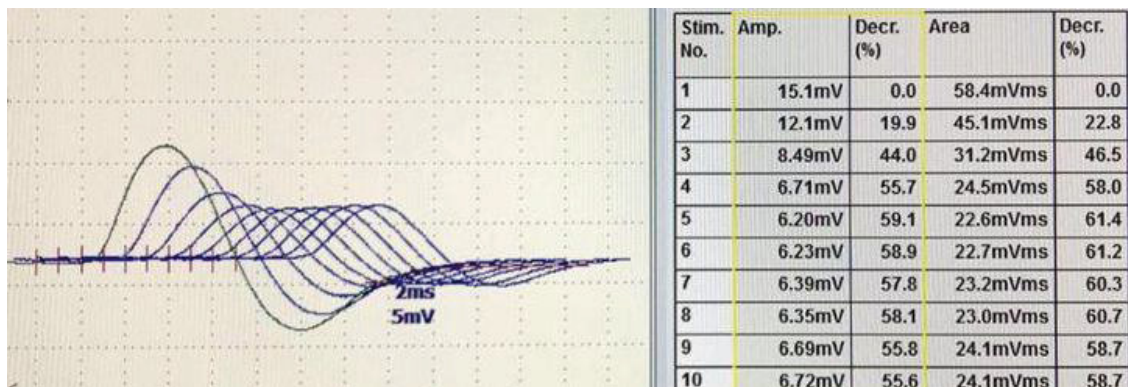
O teste de estimulação repetitiva (TER) e o exame de fibra única são úteis no diagnóstico em pacientes com MG, especialmente naqueles casos sem anticorpos detectáveis. O exame de fibra única é mais sensível, enquanto o decremento no TER é mais específico (GILHUS, N.E. et al., 2015).

A demonstração eletrofisiológica de defeito na transmissão da JNM através da resposta decremental do potencial de ação muscular composto (PAMC) com estimulação nervosa repetitiva de baixa frequência (2-3Hz) é clássica (Figura 5).

Embora a resposta decremental possa também ser vista na síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS), o padrão típico nesta doença é o aumento da amplitude do PAMC com estimulação repetitiva de alta frequência (30 a 50Hz) (PASNOOR,M. et al.,2018)

O decremento no TER de baixa frequência dos pacientes com MG ocorre devido à falha de algumas fibras musculares em alcançar o limiar para disparo do potencial de ação, quando são necessárias a mobilização e a liberação sucessiva de vesículas de ACh na JNM. O percentual de diminuição na amplitude e na área é calculado entre o primeiro PAMC produzido por um trem de estímulos e cada um sucessivo. O teste é considerado positivo ou alterado quando acontece um decremento maior que 10% (PASNOOR,M. et al., 2018).

FIGURA 5 – “TER” EM NERVO MEDIANO DIREITO DE PACIENTE COM MG



FONTE: Imagem cedida por Serviço de doenças neuromusculares – CHC/UFPR,2021

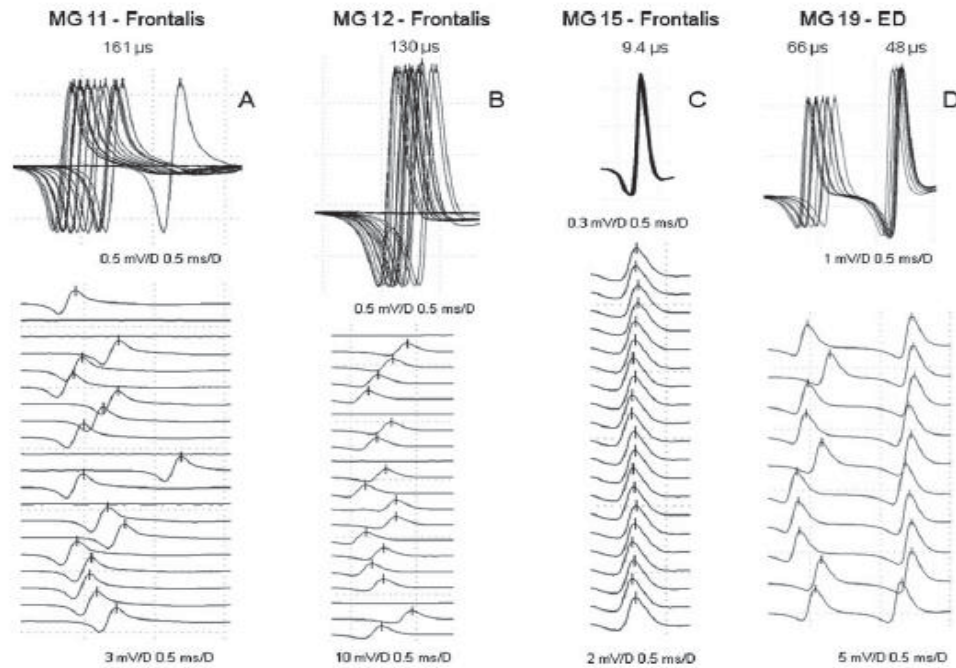
Sempre que possível, o TER deve ser realizado em músculos clinicamente fracos. Embora seja mais fácil nos músculos intrínsecos das mãos, a distribuição da fraqueza na MG geralmente envolve músculos proximais e bulbares. Na mão, o abductor do dedo mínimo é estudado como a estimulação do nervo ulnar no punho. O músculo trapézio é o músculo do ombro mais utilizado para TER, sendo estudado com a estimulação do nervo acessório na borda posterior do músculo esternocleidomastoideo e registrado na borda superior do músculo. O TER facial é realizado com a estimulação do nervo facial na região anterior ao forâmen estilomastoideo, e o eletrodo de referência

é colocado sobre ponte nasal, embora os registros sejam nos músculos orbicular do olho ou vários músculos faciais, o nasal parece estar associado com menos movimento e artefato de estímulo. Os músculos faciais demonstram frequentemente TER anormal na MG, mas o teste nesta localização pode ser desconfortável e pouco tolerado (JUEL,V.C. et al., 2012).

Quando o TER é realizado em músculos da mão e do ombro, a sensibilidade é de aproximadamente 60%. Estudos neurofisiológicos são relativamente mais sensíveis para a forma generalizada, e relativamente menos sensíveis para a forma ocular (HOWARD,J.F. et al.,1994).

O exame de fibra única, técnica desenvolvida na Suécia no início da década de 60 por Erik Stalberg e Jan Ekstedt para mensuração do jitter neuromuscular, é o parâmetro mais útil junto ao bloqueio de impulso, para o eletrodiagnóstico da transmissão neuromuscular, incluindo a MG. O jitter representa a variação no tempo entre pares de potenciais de ação de fibras únicas ativadas voluntariamente, ou tempo medido entre pulso de estímulo e potencial de ação de fibras únicas (Figura 6). A transmissão neuromuscular demonstra alteração com altos valores de jitter, com ocasional bloqueio de impulso (KOYOUUMDJIAN,J.F. et al., 2011).

FIGURA 6 – JITTER COM ESTIMULAÇÃO COM AGULHA CONCÊNTRICA EM PACIENTES COM MG



Estimulação do jitter com agulha concêntrica em pacientes com MG. A,B. Jitter muito alterado com bloqueio de condução (161 a 130 μ s). C. Jitter normal (9.4 μ s). D. Jitter anormal sem bloqueio de condução (66 e 48 μ s)

FONTE: KOYOUUMDJIAN et al, 2011

2.7.3. Laboratorial

Para identificar autoanticorpos na MG, vários testes têm sido desenvolvidos e comercializados, tais como radioimunoprecipitação ou radioimunoensaio (RIPA), ELISA (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e ensaios utilizando células expressando antígenos (CBAs) (ZISIMOPOULOU, P. et al., 2013).

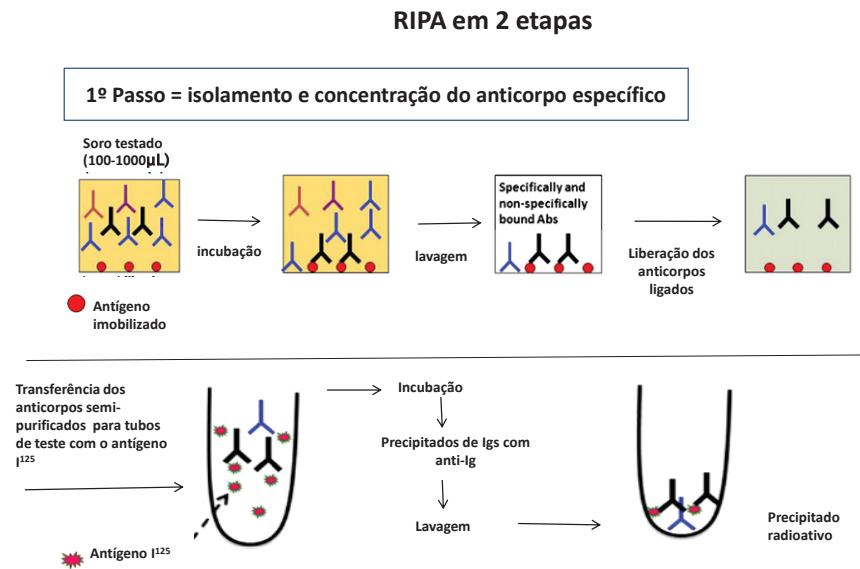
O primeiro estudo sistemático envolvendo o anticorpo anti-RACH foi publicado por Lindstrom et al em 1976. O ensaio é baseado na imunoprecipitação dos anticorpos IgG do paciente em RACHs do músculo humano solubilizado em detergente (obtido de membros amputados) e, posteriormente, marcados com o radioativo bungarotoxina,

uma toxina de cobra que se liga ao domínio do RACH com alta afinidade. Os anticorpos anti-MuSK do soro de pacientes também podem ser medidos pela RIPA, que utiliza o domínio extracelular total do MuSK humano (ZISIMOPOULOU, P. et al., 2013).

Na RIPA o receptor de acetilcolina é misturado com α -bungarotoxina, e após incubação no soro a ser testado, um segundo anticorpo é adicionado para precipitar um complexo de α -bungarotoxina-RACH-anticorpos (Figura 7). O precipitado é comparado àquele de controles saudáveis. A sensibilidade do teste é alta na MG generalizada, cerca de 85%, e menor na MG ocular. A especificidade do teste se aproxima a 100% e a RIPA se tornou uma referência na dosagem de anticorpos anti-RACH (OGER, J. et al., 2015).

Para a pesquisa do anti-MuSK, o RIPA apresenta quase 100% de especificidade, mas a sensibilidade é menos evidente, devido às diferenças na proporção de MG anti-MuSK entre grupos conforme sua origem e predisposições genéticas. Pode também ser aplicado o método ELISA para a pesquisa de anti-MuSK, no entanto apesar de haver disponibilidade de Kits de ELISA para anti-MuSK, estes não são amplamente utilizados (ROUSSEFF, R.T. et al., 2021).

FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS 2 ETAPAS DO RIPA



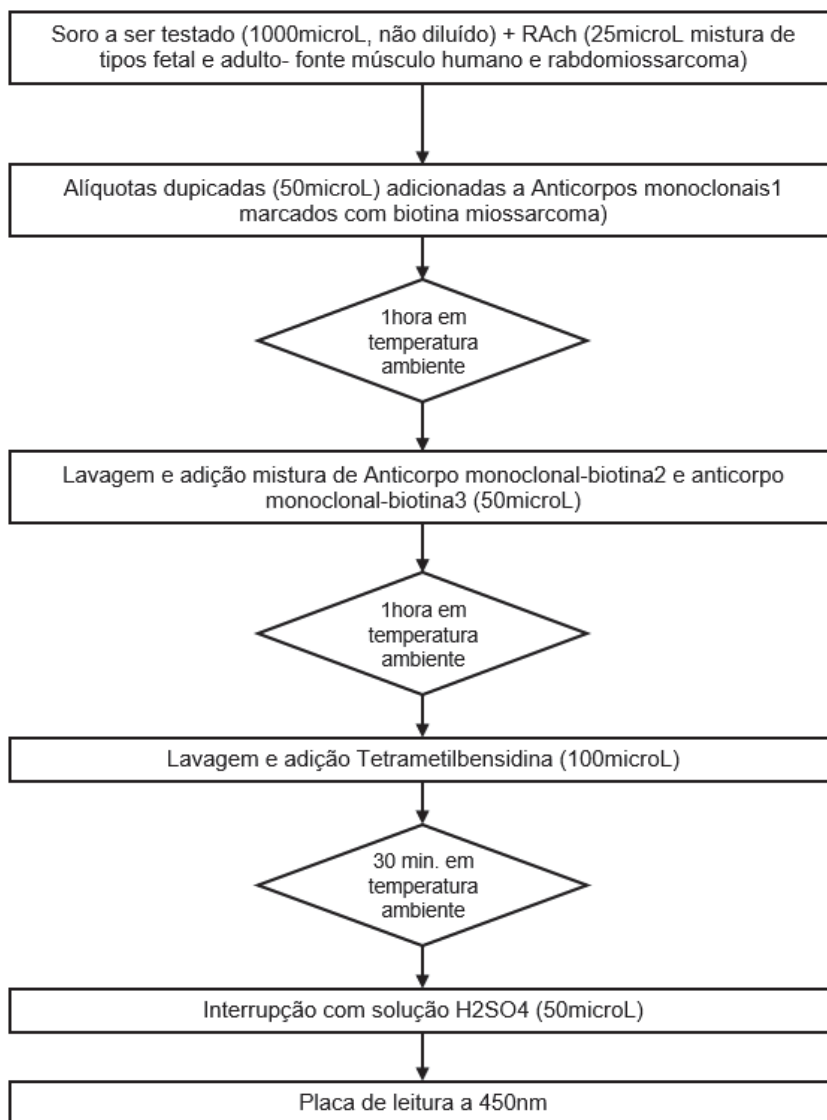
FONTE: Adaptado de Zisimopoulou et al (2013)

No ELISA, placas revestidas de antígenos são cobertas com o soro a ser testado, e um segundo anticorpo marcado com fosfatases alcalinas é adicionado; após lavagens, um reagente de cromo é adicionado (Figura 8). Este método tem vantagem sobre o RIPA por não necessitar de radioisótopos, porém, níveis de *cut-off* são mais difíceis de serem determinados, reduzindo a confiabilidade (OGER, J. et al., 2015).

Análise imunocitoquímica utilizando CBAs têm sido aplicada com sucesso para detectar autoanticorpos, incluindo aqueles não detectados pela RIPA. Aproximadamente 66% dos soros de pacientes soronegativos para anti-RACH foram positivos quando testados para anticorpos agrupados anti-RACH (LEITE et al., 2008).

Os anticorpos anti-LRP4 podem ser identificados através de CBA, RIPA e ELISA, mas os métodos ainda necessitam de validação (ROUSSEFF, R.T. et al., 2021).

FIGURA 8 – FLUXOGRAMA DO ELISA PARA ANTI-RACH



FONTE: Adaptado de Hewer et al. (2006)

2.8. ESCALA COMPOSTA DE AVALIAÇÃO DA MIASTENIA GRAVIS

A escala composta de avaliação da miastenia gravis (MGC) consiste em itens que medem sintomas e sinais da MG, com opções de resposta pontuadas pela gravidade (Quadro 2). Os itens foram rigorosamente selecionados através de um processo que avaliou a performance de cada item em 2 estudos randomizados e controlados, que envolveram mais de 250 pacientes com MG (BURNS,T.M. et al., 2010). A escala foi traduzida, adaptada e validada para a língua portuguesa, especificamente para o português brasileiro, por meio de um estudo multicêntrico realizado em 2016 (OLIVEIRA et al., 2016).

A MGC é de fácil interpretação e de rápida aplicação, fornecendo um insight imediato do status clínico de domínios em particular do paciente. Para estudos clínicos, é proposto que uma queda de 3 pontos na escala MGC seja um ponto de corte para indicar melhora clínica (BURNS,T.M. et al., 2010).

Como a MG caracteristicamente apresenta flutuação dos sintomas, a avaliação da gravidade da doença torna-se mais desafiadora; assim, os sintomas e sinais são usualmente medidos através de escalas validadas (THOMSEN,J.L.S. et al.,2020).

QUADRO 2 – ESCALA MGC

| | | | | |
|---|------------------|--|--|---|
| Ptose, olhar para cima (exame médico) | >45segundos 0 | 11-45segundos 1 | 1-10segundos 2 | Imediata 3 |
| Visão dupla (olhar fixo lateral, esquerda ou direita) (exame médico) | >45segundos 0 | 11-45segundos 1 | 1-10segundos 3 | Imediata 4 |
| Fechamento ocular (exame médico) | Normal 0 | Fraqueza leve (abertura com esforço externo) 0 | Fraqueza moderada (podem ser abertos facilmente) 1 | Fraqueza grave (incapaz de manter os olhos fechados) 2 |
| Fala (história do paciente) | Normal 0 | Gagueira intermitente ou fala nasal 2 | Gagueira constante ou fala nasal que pode ser compreendida 4 | Dificuldade no entendimento da fala 6 |
| Mastigação (história do paciente) | Normal 0 | Fadiga com alimentos sólidos 2 | Fadiga com alimentos moles 4 | Tube gástrico=6 |
| Deglutição (história do paciente) | Normal 0 | Raros episódios de engasgos ou dificuldade para engolir 2 | Dificuldade frequente na deglutição com necessidade de alteração na dieta 5 | Tube gástrico 6 |
| Respiração (consequência da MG) | Normal 0 | Dispnéia de esforço 2 | Dispnéia em repouso 4 | Ventilador dependente 9 |
| Flexão ou extensão do pescoço (exame médico) | Normal 0 | Fraqueza leve 1 | Fraqueza moderada (aprox. 50% fraco, +/- 15%) 3 | Fraqueza grave 4 |
| Abdução ombros (exame | Normal | Fraqueza leve | Fraqueza | Fraqueza |

| | | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------------------|--|---------------------|
| médico) | 0 | 2 | moderada (aprox. 50% fraco, +/- 15%) 4 | grave 5 |
| Flexão quadril (exame médico) | Normal 0 | Fraqueza leve 2 | Fraqueza moderada (aprox. 50% fraco, +/- 15%) 4 | Fraqueza grave 5 |

FONTE: Oliveira et al. (2016)

MG= Miastenia gravis.

2.9. TRATAMENTO

O inibidor da AChE continua a ser a droga mais comumente utilizada para o tratamento da MG desde 1930. A piridostigmina é a droga de escolha para o tratamento dos sintomas da MG em todos subgrupos, apesar de a MG MuSK ter resposta menos favorável em comparação aos outros subgrupos. A dose é definida de acordo com o efeito na força muscular e com os efeitos adversos dose-dependentes, a maioria deles envolvendo o trato gastrointestinal (ALABBAD,S. et al., 2020; GILHUS,N.E. et al., 2016). Inibidores da AChE reduzem a degradação da acetilcolina, prolongando seu efeito na JNM (LI,Y. et al., 2013).

No entanto, o tratamento sintomático com a piridostigmina na MG MuSK além de geralmente insatisfatório com as doses padrão usadas na MG RACH, apresenta pouca tolerância devido aos efeitos adversos mais frequentes. Entre as drogas sintomáticas para MG MuSK estão a 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP), efedrina e albuterol. (RODOLICO,C. et al., 2020).

A maioria dos pacientes é cronicamente tratada com imunossupressão não específica (corticoesteroides ou imunossupressores isolados ou em combinação). (MANTEGAZZA,R. et al., 2018). Os corticoesteroides foram os primeiros imunossupressores usados na MG, e permanecem como a terapia imune mais utilizada. Em 4 séries retrospectivas de casos de tratamento com corticoesteroides para MG

generalizada, mais de 73% dos pacientes tratados atingiram melhora marcada ou remissão (MERIGGIOLI, M.N. et al., 2009).

Os tratamentos imunossupressores de primeira linha para MG compreendem a prednisona ou prednisolona, ou a combinação de prednisona ou prednisolona com azatioprina. Como segunda linha, o micofenolato de mofetil é uma opção para casos leves a moderados com falha da primeira linha ou com efeitos adversos (GILHUS, N.E. SKEIE, G.O. et al., 2016).

Cerca de 10% dos pacientes são considerados refratários ao tratamento (MANTEGAZZA, R. et al., 2018). Definidos como aqueles com piora ou quadro inalterado, ou ainda com efeitos adversos limitantes, após uso de corticoesteroides e pelo menos outros 2 agentes imunossupressores, desde que utilizados em dose e duração adequadas. Nestes casos, pode ser adicionalmente utilizada a terapia imunossupressora: com imunoglobulina intravenosa, plasmaférese crônica, ciclofosfamida ou rituximabe (SANDERS, D. et al., 2016).

A plasmaférese e a imunoglobulina intravenosa (IgIV) são imunomoduladores de curto prazo, apropriados para uso em pacientes com sinais de crise miastênica, tais como insuficiência respiratória e disfunção bulbar significativa. A escolha entre ambos depende de fatores individuais do paciente e da disponibilidade local do método (SANDERS, D. et al., 2016). Em ensaios clínicos comparando plasmaférese e IgIV, não foram encontradas diferenças na efetividade de melhora dos sintomas, encontrando resposta clínica em 55-65% dos participantes (STATLAND, J.M. et al., 2013).

A imunoterapia alvo-específica se refere ao desenvolvimento de drogas terapêuticas que objetivam alvos celulares e moleculares únicos. Baseado na patogênese e nos alvos imunológicos da MG, anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidos para o tratamento da MG, especialmente em casos refratários (CAI, X.J. et al., 2019).

Rituximabe, um anticorpo monoclonal contra CD20 da membrana dos linfócitos B, tem demonstrado eficácia em séries de casos de pacientes com MG generalizada refratários a imunossupressores, parecendo particularmente efetivo em pacientes com MG MuSK (COLLONGUES, N. et al., 2012; DÍAZ-MANERA, J. et al., 2012). Portanto, deve ser considerado como uma opção terapêutica precoce nos pacientes com MG

MuSK que apresentaram resposta insatisfatória à imunoterapia inicial (NARAYANASWAMI,P. et al., 2021).

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo a proteína complemento C5, inibindo a enzima C5 convertase e limitando a sua formação. Um estudo piloto avaliou a segurança e eficácia do eculizumabe na MG RACH generalizada refratária, demonstrando melhora clínica significativa (ALABBAD,S. et al., 2020). No estudo REGAIN, 125 indivíduos com MG resistente ao tratamento foram randomizados em grupos placebo e eculizumabe por 26 semanas, tendo sido atingido vários desfechos secundários com o uso da medicação (HOWARD,J.F.Jr. et al., 2017). Assim, é uma opção terapêutica nos casos de MG generalizada anti-RACH refratários (NARAYANASWAMI, P. et al., 2021).

O IgG humano está presente em alta concentração no soro (aproximadamente 7-17mg/ml) e sua meia-vida é de 3-4 semanas. Essa alta circulação e meia-vida longa não dependem exclusivamente da síntese, mas também da reciclagem contínua. A reciclagem do IgG é mediada pelo inibidor de receptor neonatal (FcRn), e os inibidores do FcRn bloqueiam a interação FcRn com IgGs, e assim, seus efeitos no aumento da degradação e redução da reciclagem do IgG. O FcRn Efgartimode mostrou redução nos títulos de autoanticorpos patogênicos em pacientes com MG RACH e tem sido associado à melhora na gravidade da doença (FICHTNER,M.L. et al., 2020). Recentemente, o estudo de fase 3 ADAPT mostrou que o Efgartimode foi bem tolerado e eficaz em pacientes com MG generalizada (HOWARD,J.F.Jr. et al., 2021).

A timectomia é benéfica na MG de início precoce, mas não é indicada para MG MuSK (TOMSCHIK,M. et al., 2020). O benefício da timectomia como poupador de corticoide foi demonstrado na MG não-timomatosa em um estudo internacional (MGTX) que incluiu pacientes abaixo de 65 anos com MG generalizada anti-RACH positivo (NARAYANASWAMI,P. et al., 2020). Recentemente, foi demonstrado que a timectomia por toracoscopia extendida é confiável e efetiva, sendo uma alternativa à timectomia transternal (MANTEGAZZA,R. et al., 2018).

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Descrever as características clínicas e epidemiológicas de pacientes com diagnóstico de miastenia gravis, e dos seus subgrupos com base no perfil imunológico, acompanhados no serviço de Neuromuscular do CHC-UFPR.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- a) Descrever as características epidemiológicas como sexo, idade de início, e as características clínicas, tais como manifestação clínica inicial, estudo neurofisiológico, resposta ao tratamento e comorbidades, dos pacientes com MG triplo-soronegativa.
- b) Comparar os achados dos pacientes com MG triplo-soronegativa com os demais subgrupos de pacientes classificados de acordo com o perfil imunológico.

4 JUSTIFICATIVA

Ainda que rara, a MG é uma doença cujo tratamento pode alterar totalmente o curso da doença e a qualidade de vida dos pacientes. A busca por tratamentos mais individualizados, baseados no mecanismo de atuação dos anticorpos e nos mecanismos patogênicos, reduz a chance de efeitos adversos associados à imunossupressão generalizada. Porém, ainda há a necessidade de conhecer melhor a caracterização dos subgrupos de pacientes com MG, principalmente os com MG triplo-soronegativa, sobretudo na população brasileira.

5 METODOLOGIA

5.1. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram analisados pacientes com possível diagnóstico de MG acompanhados no serviço de Doenças Neuromusculares do CHC-UFPR e incluídos aqueles que preencheram tanto os critérios clínicos, quanto os de exames complementares, tais como o estudo neurofisiológico e laboratorial. Foram excluídos os pacientes que não preencheram critérios para o diagnóstico de MG durante investigação, ou que não tinham resultados de estudos imunológicos disponíveis, ou que tinham evoluído à óbito ou que perderam o acompanhamento no serviço antes de completada a investigação diagnóstica.

Foram caracterizados pacientes triplo-soronegativos aqueles que: 1) preencheram critérios clínicos para MG com fraqueza muscular flutuante e fadigabilidade, 2) ausência de anticorpos detectáveis contra RACH, MuSK e LRP4 (pesquisados através dos métodos disponíveis no serviço na ocasião dos exames- Radioimunoensaio, ELISA, imunocitoquímica), 3) resposta anormal do teste de estimulação repetitiva no estudo neurofisiológico e/ou 4) resposta clínica ao uso de medicação oral anticolinesterásica.

5.2. MÉTODO DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Este estudo foi transversal e retrospectivo, realizado através da coleta de dados de prontuários, no período de agosto de 2019 a agosto de 2020.

Foram coletados dados clínicos, tais como: idade de início da doença, sintomas de apresentação, forma de apresentação generalizada ou ocular, presença de sintomas bulbares, medicamentos utilizados, resposta ao tratamento, história ou não de timoma e realização de timectomia, comorbidades e resultados de exames complementares, tais como estudo neurofisiológico, teste de estimulação repetitiva, estudos imunológicos laboratoriais e métodos (Anexos A,B e C).

A pesquisa laboratorial de anticorpos foi realizada de acordo com o método disponível no laboratório do CHC-UFPR na ocasião do exame, sendo utilizado o radioimunoensaio (valor de referência para teste positivo $>0,40\text{nmol/L}$ ou $>0,5\text{nmol/L}$) ou ELISA (valor de referência para teste positivo $>0,45\text{ nmo/L}$ ou $>0,5\text{nmol/L}$) para pesquisa de anti-RACH, já para o anti-MuSK, foi utilizado o radioimunoensaio (valor de referência para teste positivo $>0,40\text{U/ml}$) e para anti-LRP4 foi utilizado o método de imunocitoquímica (valor de referência=negativo). Todos pacientes foram submetidos à pesquisa do anti-RACH, naqueles cujos resultados foram negativos, foi pesquisado o anti-MuSK; e nos pacientes cujo resultado do anti-MuSK também foi negativo, a pesquisa do anti-LRP4 foi realizada.

O exame neurofisiológico incluindo o TER foi realizado com o aparelho Nihon-Kohden Neuropack, do serviço de neuromuscular do CHC-UFPR, pela equipe de neurofisiologia na ocasião da investigação diagnóstica de cada paciente. Os nervos testados pelo TER não foram padronizados nos diferentes casos, sendo selecionados de acordo com sintomatologia de cada paciente, e com os resultados do estudo de condução nervosa na eletroneuromiografia (ENMG). O TER foi considerado positivo quando houve decremento maior de 10% na estimulação repetitiva de baixa frequência (3Hz).

A pontuação na escala de avaliação MGC foi considerada para a avaliação da gravidade da doença, estratificando os pacientes de acordo com a pontuação em 3 níveis: 0-5 pontos, 6-10 pontos e acima de 10 pontos.

Com relação à resposta ao tratamento, os pacientes foram classificados como tendo apresentado resposta adequada, parcial ou refratária. Foi considerada resposta adequada ao tratamento os pacientes que apresentaram controle dos sintomas, com manifestações clínicas mínimas, sem limitações funcionais, ou com queda de mais de 3 pontos na escala MGC. Já a resposta parcial, foi considerada quando os pacientes que não se enquadraram na resposta adequada, mas ainda não tinham critérios de refratariedade. E por fim, de acordo com critérios de SANDERS,D. et al. (2016), foram considerados refratários os pacientes com piora ou quadro inalterado, ou ainda com efeitos adversos limitantes, após o uso de corticoesteroides e pelo menos outros 2 imunossupressores.

Foram também coletados dados referentes ao tempo de uso de corticoterapia, com divisão dos grupos para análise de acordo com tempo de uso: até 1 ano, 1-5 anos, mais de 5 anos, ou informação não conhecida.

Os pacientes foram classificados de acordo com o perfil imunológico em 4 grupos: MG associada a anticorpos anti-RACH (MG RACH), MG com anticorpos anti-MuSK (MG MuSK), MG com anticorpos anti- LRP4 (MG LRP4) e MG triplo-soronegativa. Foi realizada a comparação das características entre subgrupos, com descrição qualitativa e quantitativa dos achados.

As variáveis qualitativas foram descritas pelas frequências absolutas e relativas, e comparadas entre grupos pelo teste exato de Fisher. Já a variável quantitativa, a idade dos pacientes, foi descrita pela mediana e intervalo interquartil (primeiro quartil; terceiro quartil) e comparada pelo teste de Kruskal Wallis. Todas as análises foram realizadas no Software R de computação estatística, considerando sempre o nível de 5% de significância, e o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

6 QUESTÕES ÉTICAS

Trabalho aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital CHC-UFPR, CAAE_91509518.0.0000.0096, e conduzido de acordo com os princípios de ética.

7 RESULTADOS

Foram analisados 128 pacientes acompanhados no serviço de neuromuscular do CHC-UFPR com possível diagnóstico de MG (Figura 9), dos quais 77 foram incluídos neste estudo com base em critérios clínicos, estudo neurofisiológico ou laboratorial.

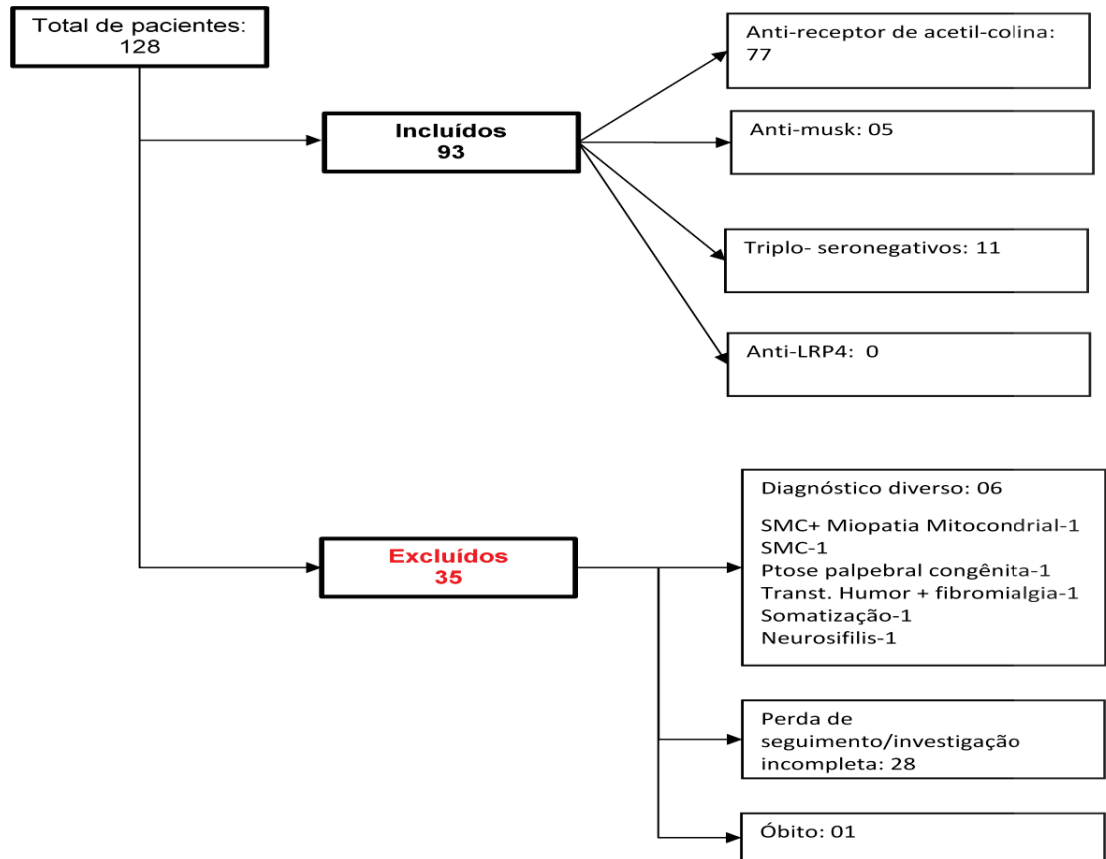
Foram excluídos 35 pacientes por não terem preenchido os critérios para o diagnóstico de MG durante a investigação, ou por não terem disponíveis os resultados de estudos imunológicos, ou por terem evoluído a óbito, ou ainda por terem perdido o seguimento no serviço antes de completada a investigação diagnóstica.

Dentre os pacientes incluídos, 77 possuem anticorpos anti-RACH (82,7%), 5 possuem anticorpos anti-MuSK (5,3%) e 11 são triplo-soronegativos (11,8%). Não foram encontrados pacientes que possuem anticorpos anti-LRP4 na amostra estudada (Tabela 3).

Os métodos laboratoriais utilizados para a pesquisa dos anticorpos foram os seguintes: 1) Pacientes com MG RACH: radioimunoensaio em 52 pacientes, ELISA em 10 pacientes, e método não informado no prontuário em 15 pacientes; 2) Pacientes com MG MuSK: radioimunoensaio em todos os casos; 3) Pacientes com MG triplo-soronegativa: pesquisa do anti-RACH por radioimunoensaio em 7 pacientes, ELISA em 2 pacientes, e método não informado no prontuário de 2 pacientes; a pesquisa do anticorpo anti-MuSK por radioimunoensaio; e a pesquisa de anti-LRP4 através de imunocitoquímica.

Na data da coleta de anti-RACH, o subgrupo de pacientes com MG triplo-soronegativa tinha 7 pacientes em vigência de tratamento imunossupressor (63,36%) e 4 pacientes (36,36%) que não estavam em imunossupressão. Já na ocasião da coleta do anti-MuSK e do anti-LRP4, 8 pacientes (72,7%) estavam em uso de tratamento imunossupressor e 3 pacientes (27,27%) não estavam em uso de medicações imunossupressoras (Anexo D).

FIGURA 9 – POPULAÇÃO DE ESTUDO



FONTE: A autora (2021)

Dentre os 93 pacientes incluídos, 72% são do sexo feminino e 28% do sexo masculino, a mediana de idade de início foi de 29 anos (22-43). Nos 3 subgrupos, a maioria dos pacientes encontrados foi do sexo feminino, sendo 70,1% no subgrupo MG RACH, 100% no MG MuSK e 72,7% no MG triplo-seronegativo ($p=0,51$) (Tabela 1).

A mediana da idade de início da doença no subgrupo MG RACH foi 29 anos (22-43 anos), no subgrupo MG MuSK foi 38 anos (24-48 anos) e na MG triplo-seronegativa foi 27anos (23-40 anos) ($p=0,94$) (Tabela 1).

A manifestação inicial predominante na MG RACH consistiu em sintomas oculares (ptose em 45,5% dos pacientes e diplopia em 37,7%) e fraqueza generalizada (35,1%). No curso da doença, a maioria dos pacientes apresentou sintomas bulbares,

correspondendo a 70,1%. A forma generalizada é a mais comum, sendo presente em 88,3% dos casos (Tabela 1).

Na MG MuSK, os sintomas iniciais mais frequentes foram disfagia/disfonia (40% dos pacientes), diplopia e ptose (40 e 20%, respectivamente). Todos os pacientes apresentaram sintomas bulbares no decorrer da doença. A forma de manifestação generalizada foi a mais comum, estando presente em 100% dos pacientes (Tabela 1).

Na MG triplo-soronegativa, os sintomas iniciais mais frequentes foram oculares, com ptose em 54,5% dos pacientes, diplopia em 27,3%, e fraqueza generalizada em 27,3%. Os sintomas bulbares estiveram presentes em 72,7% dos pacientes no curso da doença (Tabela 1).

No estudo neurofisiológico, o teste de estimulação repetitiva apresentou resultado positivo em 87% dos casos na MG RCh, e 100% tanto na MG MuSK quanto na MG triplo-soronegativa ($p=0,74$).

Na análise da gravidade da doença através da pontuação na escala MCG, 58,4% dos pacientes na MG RCh se encontram no nível 1 (0-5 pontos), 13% no nível 2 (6-10 pontos) e 11,7% no nível 3 (acima de 10 pontos) (Tabela 2).

No grupo MG MuSK, 40% se encontram no nível 1, e 20% tanto no nível 2 quanto no nível 3. No grupo MG triplo-soronegativa, 72,7% se encontram no nível 1, 27,3% no nível 2 e nenhum paciente no nível 3 ($p=0,37$) (Tabela 2).

TABELA 1 – COMPARAÇÃO DOS ACHADOS ENTRE OS SUBGRUPOS CLASSIFICADOS POR PERFIL IMUNOLÓGICO

| | Anti-RCh Nº (%) | Anti-MuSK Nº (%) | Triplo-soronegativo Nº (%) | Valor de p ($<0,05$) |
|---------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Número de pacientes | 77(82,7%) | 5(5,3%) | 11(11,8%) | |
| Idade de início | 29(22-43) | 38 (24-48) | 27 (23-40) | 0,94 |
| Sexo M:F | 23(29,9%): 54(70,1%) | 0(0%): 5(100%) | 3 (27,3%): 8 (72,7%) | 0,51 |
| Forma | | | | |
| • Ocular | 09 (11,7%) | 0 (0%) | 02 (18,2%) | 0,8 |
| • Generalizada | 68 (88,3%) | 05 (100%) | 09 (81,8%) | |

| | | | | |
|------------------------------|------------|---------|----------|------|
| Sintoma inicial | | | | |
| • Ptose | 35 (45,5%) | 1(20%) | 6(54,5%) | 0,53 |
| • Diplopia | 29(37,7%) | 2(40%) | 3(27,3%) | 0,91 |
| • Fraqueza generalizada | 27(35,1%) | 0 | 3(27,3%) | 0,32 |
| • Disfagia/disfonia | 11(14,3%) | 2(40%) | 0 | 0,1 |
| • Fraqueza cervical | 1(1,3%) | 1(20%) | 1(9,1%) | 0,07 |
| • Fraqueza em membros | 9(11,7%) | 0 | 2(18,2%) | 0,8 |
| • Fraqueza mastigação/facial | 6(7,8%) | 0 | 0 | 1 |
| Sintomas bulbares | 54(70,1%) | 5(100%) | 8(72,7%) | 0,43 |

FONTE: A autora (2021)

RACH= Receptor de acetilcolina; MuSK= Tirosina quinase músculo-específica; LRP4= Receptor lipoproteína relacionado à proteína 4; M=Masculino; F= Feminino;

Na MG RACH, a resposta ao tratamento foi adequada e parcial em 59,7% e 32,5% dos pacientes, respectivamente, sendo somente 3,9% refratários. Já na MG MuSK, 60% dos pacientes responderam de forma adequada e 40% apresentaram resposta parcial (Tabela 2).

No subgrupo triplo-soronegativo, 72,7% dos pacientes apresentaram resposta adequada e 9,1% resposta parcial, não havendo pacientes com resposta refratária ao tratamento. Porém, em 3,9% dos casos na MG RACH e em 18,2% dos pacientes na MG triplo-soronegativa, não foi possível a classificação da resposta terapêutica devido falta de informações em prontuário (Tabela 2).

Na MG RACH, o tempo de uso de corticoterapia foi de 1 a 5 anos na maioria dos pacientes, correspondendo a 43,8%, e mais de 5 anos em 24,7% dos pacientes. Na MG MuSK, o tempo de uso de corticoterapia foi de 1 a 5 anos em 40% dos pacientes, e em 60% o tempo não foi informado. Já na MG triplo-soronegativa, a maioria dos pacientes fez uso de corticoterapia entre 1 a 5 anos, correspondendo a 37,5%, e por mais de 5 anos em 25% (p=0,68) (Tabela 2).

TABELA 2 – RESPOSTA AO TRATAMENTO, AVALIAÇÃO COM ESCALA MGC E TIMECTOMIA

| | Anti-RACH Nº (%) | Anti-MuSK Nº (%) | Triplo- soronegativo Nº (%) | Valor de p (<0,05) |
|-------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Resposta terapêutica | | | | |
| • Adequada | 46(59,7%) | 3(60%) | 8(72,7%) | 0,65 |
| • Parcial | 25(32,5%) | 2(40%) | 1(9,1%) | |
| • Refratária | 3(3,9%) | 0 | 0 | |
| Tempo de corticoterapia | | | | |
| • Até 1 ano | 6 (8,2%) | 0 | 1(12,5%) | 0,68 |
| • 1-5anos | 32(43,8%) | 2(40%) | 3(37,5%) | |
| • Mais de 5anos | 18(24,7%) | 0 | 2(25%) | |
| • Não informado | 17(23,3%) | 3(60%) | 2(25%) | |
| Avaliação escala MGC | | | | |
| • 0-5 | 45(58,4%) | 2(40%) | 8(72,7%) | 0,37 |
| • 6-10 | 10(13%) | 1(20%) | 3(27,3%) | |
| • >10 | 9(11,7%) | 1(20%) | 0 | |
| Timectomia | | | | |
| • Sim | 22 (28,6%) | 1 (20%) | 4 (36,4%) | 0,89 |
| Histologia timo | | | | |
| • Hiperplasia | 4 (18,2%) | 1 (100%) | 0 | 0,19 |
| • Timoma | 4 (18,2%) | 0 | 1 (25%) | 1 |
| • Normal | 1 (4,5%) | 0 | 0 | 1 |
| • AP não informado | 13 (59,1%) | 0 | 3 (75%) | 0,57 |

FONTE: A autora (2021)

RACH= Receptor de acetilcolina; MuSK= Tirosina quinase músculo-específica; LRP4= Receptor lipoproteína relacionado à proteína 4; AP=Anatomopatológico.

Na MG RACH, 22 pacientes foram submetidos à timectomia, foi detectado timoma em 18,2% destes pacientes, hiperplasia tímica em 18,2%, e timo normal em 4,5%. Não havia descrição do resultado de exame anatomopatológico no prontuário de 13 pacientes. Na MG MuSK, somente 1 paciente foi submetido à timectomia, com achado de hiperplasia tímica. Já na MG triplo-soronegativa, foi realizada timectomia em 4 pacientes, tendo sido encontrado timoma em 25% dos casos, e não havendo relatório anatomopatológico no prontuário de 3 pacientes (Tabela 4).

Dentre as comorbidades, as doenças mais frequentes na MG RACH foram psiquiátricas (transtorno de humor, ansiedade) em 31,2%, seguidas por cardiovasculares (HAS, DAC) em 31,2%. O hipotireoidismo foi encontrado em 14,3% dos pacientes, e outras doenças auto-imunes em 11,7%. Na MG MuSK as comorbidades mais comuns foram outras doenças autoimunes, encontradas em 40% dos casos, seguidas por doenças cardiovasculares em 20%, oftalmológicas em 20%, e hipotireoidismo também em 20%. Já na MG triplo-soronegativa, as comorbidades mais comuns foram endocrinológicas (diabetes, dislipidemia, osteoporose, obesidade) em 27,3% dos casos, seguidas por hipotireoidismo em 9,1%, e infecciosas (infecção do trato urinário de repetição, hepatite, sífilis, herpes zoster) em 27,3%. Outras doenças autoimunes foram encontradas em 18,2% e doenças psiquiátricas em 18,2% (Tabela 3).

TABELA 3 – COMORBIDADES NOS SUBGRUPOS DA MG

| | Anti-RACH Nº (%) | Anti-MuSK Nº (%) | Triplo- soronegativo Nº (%) | Valor de p (<0,05) |
|--|---------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Comorbidades | | | | |
| • Nenhuma | 9 (11,7%) | 0 | 1 (9,1%) | 1 |
| • Psiquiátricas (transtorno de humor, ansiedade) | 24 (31,2%) | 0 | 1 (9,1%) | 0,14 |
| • Cardiovasculares (HAS, DAC) | 24 (31,2%) | 1 (20%) | 2 (18,2%) | 0,72 |
| • Outras doenças autoimunes | 9 (11,7%) | 2 (40%) | 2 (18,2%) | 0,13 |
| • Neurológicas (epilepsia, AVC) | 4 (5,2%) | 0 | 0 | 1 |
| • Hipotireoidismo | 11 (14,3%) | 1(20%) | 1 (9,1%) | 0,84 |
| • Outras endocrinológicas (diabetes, dislipidemia, osteoporose/osteopenia, obesidade) | 21 (27,3%) | 0 | 3 (27,3%) | 0,56 |
| • Infecciosas (ITU repetição, hepatite, sífilis, herpes zoster) | 6 (7,8%) | 0 | 3 (27,3%) | 0,14 |
| • Câncer (mama, pele) | 1 (1,3%) | 0 | 0 | 1 |
| • Oftalmológicas (catarata, glaucoma) | 6 (7,8%) | 1 (20%) | 0 | 0,47 |

FONTE: A autora (2021)

RACH= Receptor de acetilcolina; MuSK= Tirosina quinase músculo-específica; LRP4= receptor lipoproteína relacionado à proteína 4; HAS= Hipertensão arterial sistêmica; DAC= Doença arterial coronariana; AVC=Acidente vascular encefálico; ITU= Infecção do trato urinário de repetição.

8 DISCUSSÃO

A maior parte da população deste estudo está alocada no subgrupo de pacientes com anti-RACH, correspondendo a 82,7% dos pacientes, ao passo que o subgrupo com anti-MuSK correspondeu a 5,3%. Esta frequência é similar à descrita na literatura, cuja prevalência de pacientes com anti-RACH de 85%, e de 6% para pacientes com anti-MuSK (LAZARIDIS, K. et al., 2020; MORREN, J. et al., 2018).

Na população estudada foi encontrada uma frequência de pacientes com MG triplo-soronegativa para anti-RACH, anti-MuSK e anti-LRP4 de 11,82%. Descrições em estudos prévios demonstraram frequências similares em torno de 10% dos pacientes triplo-soronegativos dentre aqueles com MG generalizada (GILHUS, N.E. et al., 2016), e de 10% de pacientes triplo-soronegativos dentre todos os subtipos de MG (STERGIOU, K. et al., 2016; GUPTIL, J.T. et al., 2020).

Não foram encontrados pacientes com presença de anti-LRP4 na população estudada, sendo que a prevalência de pacientes com anti-LRP4 altamente variável na literatura, com descrições de 1.7% em um estudo com população chinesa, até 50% dos pacientes com MG duplo-soronegativa para RACH e MuSK (LI, H.F. et al., 2017; PEZNER, A. et al., 2012; BACCHI, S. et al., 2018).

A ausência de pacientes com anti-LRP4 na população estudada, pode ser explicada pela sensibilidade do método laboratorial utilizado, por fatores étnicos e genéticos locais, ou pelo tamanho da amostra de pacientes.

Diferenças no método laboratorial utilizado podem ser responsáveis pela falha na detecção de pacientes com MG LRP4. Em geral, a técnica de CBA parece ter a maior sensibilidade, pois estudos com CBA encontraram frequências de 8,2% a 50% de MG LRP4 (BACCHI, S. et al., 2018). Contudo, no estudo de Gallardo et al. (2014) não foram detectados pacientes com LRP4 positivo com utilização do método de imunocitoquímica, semelhante à utilizada neste estudo. Adicionalmente, no estudo de Cruz et al. (2015) que investigou a presença desse anticorpo através de CBA, também não foram encontrados resultados positivos, demonstrando que outros fatores além do método laboratorial atuam na baixa incidência ou ausência de pacientes com MG LRP4 em algumas populações.

Apesar de estudos prévios da MG LRP4 não terem identificado um padrão claro de variação geográfica na sua prevalência (RIVNER, M.H. et al., 2020; ZISIMOUPOULOU, P. et al., 2014), sabe-se que os pacientes com MG MuSK apresentam uma distribuição geográfica, sendo sua prevalência variável em diferentes populações, etnias, de 0 a 50% dos pacientes negativos para MG RACH (GUPTIL, J.T. et al., 2011). Esta influência étnica pode também ainda vir a ser determinada na MG LRP4, respondendo também pela alta variedade da prevalência neste subtipo.

Em estudo de pacientes com esclerose múltipla e controles em uma população do sul do Brasil, foram descritas diferenças nas frequências de HLA DRB1*15:01 em pacientes com esclerose múltipla e controles quando comparados à população europeia (WERNECK, L.C. et al., 2016), enquanto um estudo com uma população norte-americana encontrou susceptibilidade para MG em locus dos genes CTLA4, HLA-DRB1/HLA-DQA1 e TNFRSF11A, fato que poderia justificar as influências genéticas nas diferentes prevalências de anti-LRP4 encontradas na MG. Por outro lado, sabe-se que padrões semelhantes de HLA foram observados em pacientes de etnias geograficamente adjacentes, confirmando trajetórias globais de migração, nas quais haplótipos ancestrais comuns são carregados por indivíduos com mesmas características étnicas. (ZHONG, H. et al., 2019).

De acordo com GUPTIL, J.T. et al., 2010, a idade média de início da doença é de 52,1 anos na MG triplo-soronegativa, e maior nos pacientes com MG RACH. Na MG MuSK, o pico de incidência ocorre na terceira década, raramente ocorrendo após os 70 anos (RODOLICO, C. et al., 2020). Já neste estudo, os pacientes com MG triplo-soronegativa apresentaram mediana da idade de início da doença de 27 anos, não tendo sido encontrada diferença significativa entre os subgrupos, apesar de haver uma tendência de os pacientes terem idade de início mais jovem na MG RACH e na MG triplo-soronegativa.

A proporção de pacientes do sexo feminino foi majoritária nos 3 subgrupos, semelhante a dados previamente encontrados por Deymer et al. (2007); no entanto, alguns estudos descrevem a ocorrência mais predominante do sexo feminino na MG MuSK, chegando a corresponder a 70% dos pacientes (EVOLI, A. et al., 2003; MORREN, J. et al., 2018).

Nos grupos MG RCh e triplo-soronegativa, a apresentação clínica inicial mais frequente consistiu em sintomas oculares, ptose e diplopia, seguidos por fraqueza generalizada, enquanto no grupo MG MuSK, os sintomas iniciais mais frequentes foram a disfagia/disfonia, seguida por fraqueza cervical. Conforme descrito na literatura, cerca de 2/3 dos pacientes com MG apresentam-se inicialmente com sintomas oculares, consistindo em ptose e/ou diplopia, sem anormalidades pupilares. A fraqueza dos músculos oculares é frequentemente assimétrica e variável (HEHIR, M.K. et al., 2018).

A apresentação clínica da MG MuSK difere frequentemente da MG RCh em relação à distribuição da fraqueza e à severidade (GUPTILL, J.T. et al., 2011). O curso típico da MG MuSK demonstra um início agudo, com rápida progressão dentro de poucas semanas. Os sintomas de apresentação são ptose e diplopia na maioria dos casos, que progridem rapidamente para envolvimento bulbar (MORREN, J. et al., 2018). No entanto, existem 3 padrões clínicos distintos na MG MuSK: fraqueza orofaríngea, com atrofia ocasional da língua e face; fraqueza cervical, de ombros e respiratória sem fraqueza ocular; e um fenótipo indistinguível da MG RCh (STATLAND, J.M. et al., 2013).

Os sintomas bulbares, apesar de frequentes nos 3 subgrupos estudados ao decorrer da doença, mostram-se mais prevalentes na MG MuSK, sendo que as alterações bulbares têm sido demonstradas em até 80% neste subgrupo, cursando com disartria, disfonia com voz anasalada, disfagia e dificuldade de mastigação (RODOLICO, C. et al., 2020).

A forma de apresentação generalizada foi a mais comum nos 3 subgrupos do estudo, em detrimento da forma ocular. Segundo Grob et al. (2008), apesar de a maioria dos pacientes iniciar a doença com sintomas oculares, 80% desenvolvem MG generalizada subsequentemente.

Com relação à avaliação de gravidade através da escala MGC, os subgrupos MG RCh e MG triplo-soronegativa apresentaram maior número de pacientes com pontuação de 0 a 5, tendo manifestações clínicas mais leves, enquanto no subgrupo MG MuSK, a metade dos pacientes avaliados apresentou pontuação acima de 6. Semelhante ao descrito por Honget al. (2017), que encontraram proporção de 90% dos pacientes com MG soronegativa com doença leve de acordo com a classificação MGFA

com pontuação I-II, e ainda, uma maior proporção de pacientes soronegativos não receberam tratamentos imunoativos comparados aos pacientes positivos para anticorpos.

Embora não tenham sido encontrados pacientes com MG LRP4 na população estudada, Bacchi et al. (2018) descreveram que os pacientes frequentemente apresentam fraqueza ocular isolada, bem como quadros leves em termos de gravidade.

Na análise das comorbidades apresentadas, a presença de outras doenças autoimunes associadas foi mais frequente na MG MuSK, seguida pela MG triplo-soronegativa. A descrição de sobreposição entre doenças autoimunes já é bem reconhecida na MG, sendo que a frequência geral encontrada de doenças autoimunes associadas nos pacientes estudados foi de 14%, semelhante ao descrito previamente na literatura (RAMANUJAM,R. et al., 2011; MAO,Z.F. et al., 2011). Em achados prévios houve diferenças entre os subgrupos, com maior prevalência desta associação na MG de início precoce e em mulheres (GILHUS,N.E., NACU,A. et al., 2014).

A MG é induzida por timoma em 10% dos pacientes, e a timectomia é uma opção terapêutica para pacientes com timoma ou hiperplasia (GILHUS,N.E. SKEIE,G.O. et al.,2016), sendo a presença de timoma mais frequente em pacientes com MG RACH (ROUSSEFF,T. et al., 2021). Na MG MuSK, achados histológicos demonstraram ausência de alterações no timo, alterações não específicas tímicas e hiperplasia linfóide (CLIFFORD,K.M. et al.,2019). Na população do estudo, semelhante às descrições na literatura, houve maior ocorrência de timoma na MG RACH, com ocorrência de um caso associado a timoma na MG triplo-soronegativa.

A resposta ao tratamento foi adequada na maioria dos pacientes dos 3 subgrupos; no entanto, a proporção de pacientes com resposta parcial foi maior na MG MuSK, e somente no grupo MG RACH houve pacientes com resposta refratária. Porém, a ocorrência de pacientes MG RACH refratários encontrada foi menor que a relatada na literatura, cuja estimativa é aproximadamente 10% dos pacientes com MG RACH generalizada (HEHIR,M.K. et al.,2018).

Além disso, diferentemente do observado no estudo, a MG MuSK corresponderia a metade dos casos com resposta inadequada, sendo frequente a necessidade de mais de um tratamento (MORREN,J. et al., 2018), apesar dos resultados a longo prazo

serem relativamente bons na MG MuSK, com aproximadamente 3/4 dos pacientes atingindo remissão farmacológica ou clínica com mínimas manifestações (STATLAND, J.M. et al., 2013). Enquanto a MG duplo-soronegativa para anti-MuSK e anti-RACH tem sido considerada similar a MG RACH em termos de características clínicas e resposta ao tratamento (CORTÉS-VICENTE, E. et al., 2016).

O tempo de uso de corticoterapia foi semelhante entre os 3 subgrupos, com maioria dos pacientes entre 1 a 5 anos. Deymer et al. (2007) observaram que o grupo de pacientes MG soronegativa teve maior porcentagem de pacientes com bom prognóstico e menor dose de manutenção de prednisolona. A dose de manutenção de corticoide foi maior no grupo MuSK em comparação ao RACH, implicando que pode haver diferenças relacionadas à resposta ao tratamento entre os grupos.

Apesar do estudo ter mostrado um fenótipo leve na MG triplo-soronegativa, este subgrupo apresenta pacientes mais heterogêneos em relação aos demais subgrupos, pois possivelmente inclui pacientes com mecanismos patogênicos diversos (HONG, Y. et al., 2017).

Entretanto, a fisiopatologia da doença, mesmo nos pacientes triplo-soronegativos também seria autoimune, devido à resposta ao tratamento imunossupressor, à ausência de história familiar ou alterações genéticas, e a estudos com modelos animais demonstrando que o plasma destes pacientes causou defeitos na transmissão da JNM (EVOLI, A. et al., 1996; PEVZNER, A. et al., 2012). Além disso, há descrição de que maioria dos pacientes soronegativos apresentam IgG1 ativador do complemento ao invés de IgG4, semelhante àqueles dos pacientes MG anti-RACH (LEITE, M.I. et al., 2008), e evidência da deposição de complemento na placa terminal muscular destes pacientes, que indicando a ativação de complemento (HOFFMANN, S. et al., 2020). Um estudo do perfil imunológico de pacientes duplo-soronegativos para anti-RACH e anti-MuSK demonstrou redução de plasmablastos, o que refletiria sequestro nos tecidos-alvo, reduzindo a produção de anticorpos ou maior envolvimento da imunidade inata nestes casos (GUPTILL, J.T. et al., 2021).

As limitações do estudo foram: indisponibilidade de submeter os pacientes soronegativos ao método de CBA, para pesquisa de anticorpos anti-RACH agrupados; utilização de métodos laboratoriais diferentes, que podem apresentar taxas de

sensibilidade diferenciadas; coleta realizada em vigência do uso de imunossupressão em alguns casos (Anexo D), podendo ocorrer, com isso, interferência nos resultados. Além disso, não foram avaliados outros fatores que possivelmente podem afetar os resultados na pesquisa de anticorpos anti-RACH, tais como redução dos títulos de anticorpos após terapia com uso de imunoglobulina intravenosa e possibilidade de falsos-positivos associados ao uso de algumas medicações (CHEMECKY,C. et al.,2012), visto que estes dados não estavam disponíveis nos prontuários na ocasião da coleta de dados.

9 CONCLUSÃO E DIREÇÕES FUTURAS

A MG RACH foi predominante na população estudada, seguida pela MG triplo-soronegativa, e pela MG MuSK em menor frequência. Não foram detectados pacientes com MG LRP4. O sexo feminino e a forma de apresentação generalizada foram predominantes nos 3 subgrupos.

Não houve diferença significativa entre as características avaliadas. No entanto, na MG MuSK os sintomas bulbares foram mais comuns dentre os sintomas iniciais, diferentemente da MG RACH e da MG triplo-soronegativa. Somente no subgrupo MG RACH ocorreram pacientes com refratariedade ao tratamento. Dentre as comorbidades, a associação com doenças autoimunes foi mais frequente na MG MuSK. A ocorrência de timoma foi mais frequente na MG RACH, porém houve um caso também na MG triplo-soronegativa.

O subgrupo de pacientes com MG triplo-soronegativa apresentou tendência de similaridade ao subgrupo MG RACH, apresentando pacientes com manifestações leves de acordo com a avaliação pela escala MGC, bem como resposta adequada ao tratamento.

São necessários estudos com amostras populacionais maiores, que incluam pacientes de diferentes etnias, que ampliem os métodos de testagem e que apliquem métodos de maior sensibilidade, para confirmar os achados.

10 REFERÊNCIAS

- ALABBAD,S. ALGAEED,M. SIKORSKI,P. KAMINSKI,H.J. **Monoclonal antibody-based therapies for myasthenia gravis.** *BioDrugs*, v.34, p.557-566, 2020.
- ANDERSEN,J.B. GILHUS,N.E. SANDERS,D.B. **Factors affecting outcome in myasthenia gravis.** *Muscle Nerve*, v.54,p.1041-1049, 2016.
- BACCHI,S. KRAMER,P. CHALK,C. **Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor- related protein 4 in double seronegative myasthenia gravis: a systematic review.** *Can. J. Sci.*, v.45, p.62-67, 2018.
- BERRIH-AKNIN,S. FRENKIAN-CUVELIER,M. EYMARD,B. **Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis.** *Journal of autoimmunity*, 2014.
- BORGES,L.S. RICHMAN,D.P. **Muscle-specific quinase myasthenia gravis.** *Frontiers in immunology*, v.11, p.707, 2020.
- BUBUIOC,A.M. KUDEBAYEVA,A. TURUSPEKOVA,S. et al. **The epidemiology of myasthenia gravis.** *Journal of Medicine and life*. v.14, p.7-16, 2021.
- BURNS,T.M. CONAWAY,M. SANDERS,D.B. **The MG composite - A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis.** *Neurology*. 2010.
- CAI,X.J. LI,Z.W. XI,J.Y. SONG,H.Z. et al. **Myasthenia gravis and specific immunotherapy: monoclonal antibodies.** *Ann. N.Y. Acad.Sci.*, v.1452, p.18-33,2019.
- CARR,A.S. CARDWELL,C.R. MCCARRON,P.O. et al. **A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia gravis.** *BMC Neurol.* v.10, p.46, 2010.
- CAVALCANTE,P. BERNASCONI,P. MANTEGAZZA,R. **Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis.** *Current opinion neurology*, v.25, p.621–629, 2012.
- CHEMECKY,C. BERGER,B.J. **Laboratory tests and diagnostic procedures.** St.Louis, Missouri: Elsevier, 6ed., 2012.
- CLIFFORD,K.M. HOBSON-WEBB,L.D. BENATAR,M. et al. **Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis.** *Muscle and Nerve*, v.59, p.404-410, 2019.
- COLLONGUES,N. CASEZ,O. LACOUR,A. et al. **Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study.** *Muscle and Nerve*, v.46, p. 687-691, 2012.

- CONTI-FINE, B.M. MILANI, M. KAMINSKI, H.J. **Myasthenia gravis: past, present, and future.** Journal of clinical investigation, v.116, p.2843-2854, 2006.
- CORTÉS-VICENTE,E. GALLARDO,E. MARTÍNEZ, M.A. et al. **Clinical characteristics of patients with Double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin.** JAMA Neurology, v.73, p.1099-1104, 2016.
- CRUZ, P.R. AL-HAJJAR, M. HUDA, S. et al. **Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis.** JAMA Neurol., v.72, p.642-649, 2015.
- CUNHA, F.M.B. SCOLA, R.H. WERNECK, L.C. **Miastenia grave –aspectos históricos.** Arq neuropsiquiatr., v.57, p-531-536, 1999.
- DEVIC,P. PETIOT,P. SIMONET,T. et al. **Antibodies to clustered acetylcholine receptor: expanding the phenotype.** European Journal of neurology, v.21, p.130-134, 2014.
- DEYMEER,F. GUNGOR-TUNCER, O. YILMAZ, V. et al. **Clinical comparison of anti-MuSK vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis.** Neurology, v.68, p.609-611, 2007.
- DÍAZ-MANERA,J. MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ,E. QUEROL,L. et al. **Long-lasting treatment effect of rituximab in Musk myasthenia.** Neurology, v.78, p.189-193, 2012.
- DRESSER,L. WLODARSKI,R. REZANIA,K. SOLIVEN,B. **Myasthenia gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations.** Journal of Clinical Medicine, v.10,11, p.2235, 2021.
- DUMITRU,D. AMATO,A.A. ZWARTS,M. **Electrodiagnostic medicine.** 2a ed. Philadelphia: Hanley and belfus, 2002.
- EVOLI,A. **Myasthenia gravis: new developments in research and treatment.** Current opinion neurology. v.30, p.464-470, 2017.
- EVOLI,A. BATOCCHI,A.P. MONACO,M. SERVIDEI,S. PADUA,L. MAJOLINI, L. TONALI,P. **Clinical heterogeneity of seronegative myasthenia gravis.** Neuromusc Disord. v.6, p.155-161, 1996.
- EVOLI,A. TONALI, P.A. PADUA,L. et al. **Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis.** Brain. v.126, p.2304-2311, 2003.

- FICHTNER,M.L. JIANG,R. BOURKE,A. et al. **Autoimmune pathology in myasthenia gravis disease subtypes is governed by divergent mechanisms of immunopathology.** *Frontiers in Immunology.* v.11, p.776, 2020.
- GALLARDO, E. MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ,E. TITULAER,M.J. et. al. **Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis.** *Autoimmunity reviews.* v.13, p.1003-1007, 2014.
- GILHUS, N.E. **Myasthenia gravis.** *N Engl J Med.* v.375, p.2570-2580, 2016.
- GILHUS,N.E. NACU,A. ANDERSEN,J.B. et al. **Myasthenia gravis and risks for comorbidity.** *European Journal of Neurology.* v.22, p.17-23, 2015.
- GILHUS,N.E. SKEIE,G.O. ROMI,F. et al. **Myasthenia gravis-autoantibody characteristics and their implications for therapy.** *Nature Rev Neurol.* v.12, p.259-268, 2016.
- GILHUS, N.E. TZARTOS,S. EVOLI,A. et al. **Myasthenia Gravis.** *Nat Rev Dis Primers,* v.5, p.30, 2019.
- GILHUS,N.E. VERSCHUUREN,J.J. **Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies.** *Lancet neurology.* v.14, p.1023-1036, 2015.
- GROB,D. BRUNNER,N. NAMBA,T. PAGALA,M. **Lifetime course of myasthenia gravis.** *Muscle Nerve.* v.37, p.141-149, 2008.
- GUPTILL,J.T. BARFIELD,R. CHAN,C. et al. **Reduced plasmablast frequency is associated with seronegative myasthenia gravis.** *Muscle Nerve,* v.63, p.578-585, 2021.
- GUPTILL.JT. SANDERS,DB. **Update on MuSK antibody positive myasthenia gravis.** *Curr Opin Neurol* v.23, p.530–535, 2010.
- GUPTILL JT, SANDERS DB, EVOLI A. **Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts.** *Muscle Nerve.* v.44, p.36–40, 2011.
- HEHIR,M.K. SILVESTRI,N.J. **Generalized Myasthenia gravis - classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology.** *Neurol. Clin.*v.36, p.253-260, 2018.
- HEWER, R. MATTHEWS,I. CHEN,S. et al. **A sensitive non-isotopic assay for acetylcholine receptor autoantibodies.** *Clin Chim Acta,* v.364, p.159-166, 2006.
- HOFFMANN,S. HARMS,L. SCHUELKE,M. RUCKERT,J.-C. GOEBEL,H.-H. STENZEL,W. MEISEL,A. **Complement deposition at the neuromuscular junction in seronegative myasthenia gravis.** *Acta Neuropathologica.* v.139, p.1119–1122, 2020.

- HONG,Y. ZISIMOPOULOU,P. TRAKAS,N. et al. **Multiple antibody detection in “seronegative”myasthenia gravis patients.** European Journal of Neurology. V.24, p.844-850, 2017.
- HOWARD,J.F. SANDERS,D.B. MASSEY,J.M. **The electrodiagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-eaton Myasthenic syndrome.** Neurologic Clinics. v.12, p.305-330, 1994.
- HOWARD,J.F.Jr. UTSUGISAWA,K. BENATAR,M. et al. **Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, raondmised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study.** Lancet Neurol. v.16, p.976-986, 2017.
- HUDA,S. WOODHALL,M.R. VINCENT,A. HECKMANN,J.M. **Characteristics of acetylcholine-receptorantibody-negative myasthenia gravis in a South African cohort.** Muscle Nerve. v.54, p.1023–1029, 2016
- HUIJBERS,M.G. LIPKA,A.F. PLOMP,J.J. NIKS,E.H. et al. **Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis.** Journal of internal medicine. v.275, p.12-26, 2014.
- IYER,S.R. SHAH,S.B. LOVERING,R.M. **The neuromuscular junction: roles in aging and neuromuscular disease.** International Journal of Molecular Sciences. V.22, p.8058, 2021.
- JUEL,V.C. **Evaluation of neuromuscular junction disorders in the electromyography laboratory.** Neurologic the clinics. v.30, p.621-639, 2012.
- JUEL,V.C. MASSEY,J.M. **Myasthenia gravis.** Orphanet Journal of rare disease. v.2, p.44, 2007.
- KAMINSKI,H.J. KUSNER,L.L. **Myasthenia gravis and related disorders.** Current Clinical Neurology. 3a ed. Cham, Switszerland: Springer International, 2018.
- KATARZYNA,M.Z. BELAYA,K. LEITE,M. PATRICK,W. VINCENT,A. BEESON,D. **Collagen Q - a potencial target for autoantibodies in myasthenia gravis.** J.Neurol. Sci. v.348, p. 241–244, 2015.
- KONECZNY,I. HERBST,R. **Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture.** Cells. v.8, p.671, 2019.
- KOYOUMDJIAN,J.A. FANANI,A.C. STALBERG,E.V. **Concentric needle jitter on stimulated frontalis and extensor digitorum in 20 myasthenia gravis patients.** Muscle Nerve. v.44, p.912-918, 2011.
- LAZARIDIS,K. TZARTOS,S.J. **Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved dianostics and therapeutics.** Frontiers in Immunology. v.14, p.212, 2020.

- LEITE, MI. JACOB,S. VIEGAS,S. COSSINS,J. CLOVER,L. MORGAN,BP. et al. **IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis.** Brain. v.131, p.1940–1952, 2008.
- LI,H.F. HONG,Y. XIE,Y. HAO,H.J. et al. **Precision medicine in myasthenia graves: begin from the data precision.** Annals of translational medicine. v.4, p.106, 2016.
- LI,Y. ARORA,Y. LEVIN.K. **Myasthenia gravis: newer therapies offer sustained improvement.** Cleveland Clin J Med. V.80, p.711-721, 2013.
- LINDSTROM,J.M. SEYBOLD,M.E. LENNON,V.A. et al. **Antibody toacetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value.** Neurology. v.26, p.1054–1059, 1976.
- MANTEGAZZA,R. BERNASCONI,P. CAVALCANTE,P. **Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy.** Current opinion neurology. v.31, p.517–525, 2018.
- MAO,Z.F. YANG,L.X. MO,X.A. et al. **Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review.** The International journal of neuroscience. v. 121, p.121-129, 2011.
- MATSUDA,M. DOHI-IJIMA,N. NAKAMURA,A. SEKIJIMA.Y. MORITA,H. MATSUZAWA,S. SATO,S-I. et al. **Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan.** v.44, p.572-577, 2005.
- MERIGGIOLI,M.N. SANDERS,D.B. **Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity.** Lancet Neurol. v.8, p.475-490., 2009.
- MORREN,J. LI,Y. **Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine quinase antibodies: a narrative review.** Muscle Nerve. v.58, p.344-358, 2018.
- NARAYANASWAMI,P. SANDERS,D.B. WOLFE,G. et al. **International Consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 Update.** Neurology. v.96, p.114-122, 2021.
- NASTUK,W.L. PLESCIA,O.J. OSSERMAN,K.E. **Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis.** Proc Soc Exp Biol Med. V.105, p.177-84,1960.
- OGER,J. FRYKMAN,H. **An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis.** Clinica Chimica Acta. v.444; p.126-131, 2015.
- OLIVEIRA, E.F. LIMA,V.C. PEREZ,E.A. et al. **Brazilian-portuguese translation, cross-cultural adaptation and validation of the Myasthenia gravis composite scale. A multicentric study.** Arq Neuropsiquiatr. v.74; p.914-920, 2016.

- PARK,K.H. WATERS,P. WOODHALL,M. LANG, B. et al. **Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies in south korea: Autoantibodies profiles and clinical features.** PLoS One. v.13, 2018.
- PASCUZZI, R.M. **The history of myasthenia gravis.** Neurol Clin. 1994; v.12, p.231-242.
- PASNOOR,M. DIMACHKIE,M.M. FARMAKIDIS,C. BAROHN,R.J. **Diagnosis of Myasthenia gravis.** Neurol Clin. v.36, p.261-274, 2018.
- PEVZNER,A. SCHOSER,B. PETERS,K. et al. **Anti-LRP4 autoantibodies in AChR-and Musk-antibody negative myasthenia gravis.** J Neurol. v.259, p.427-435, 2012.
- PHILLIPS,W.D. VINCENT,A. **Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models and mechanisms.** F1000 Faculty Reviews. v.5, 2016.
- QUEROL,L. ILLA,I. **Myasthenia gravis and the neuromuscular junction.** Current opinion neurology. v.26, p.459-465, 2013.
- RAMANUJAM,R. PIEHL,F. PIRSKANEN,R. et al. **Concomitant autoimmunity in myasthenia gravis – lack of association with IgA deficiency.** J Neuroimmunol. V.236, p.118-122, 2011.
- RIVNER,M.H. QUARLES,B.M. PAN,J.X. **Clinical features of LRP4/agrin-antibody positive myasthenia gravis: a multicenter study.** Muscle Nerve. V.62, p.333-343, 2020.
- RODOLICO,C. BONANNO,C. TOSCANO,A. VITA,G. **Musk-associated myasthenia gravis: clinical features and management.** Frontiers in neurology. v.11, p.660, 2020.
- ROMI,F. HONG,Y. GILHUS, N.E. **Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups.** Curr Opin Immunol. v.49, p.9-13, 2017.
- ROUSSEFF,R.T. **Diagnosis of myasthenia gravis,** Journal of Clinical Medicine. v.10, p.1763, 2021.
- RUFF,R.L. LISAK,R.P. **Nature and action of antibodies in myasthenia gravis.** Neurol. Clin. v.36, p.275-291, 2018.
- SANDERS, D. WOLFE,G.I. EVOLI.A. GILHUS,N.E. et al. **International consensus guidance for management of myasthenia gravis.** Neurology. v.87, p.419-425, 2016.
- SIMPSON,J.A. **Myasthenia gravis: a new hypothesis.** Scott Med J v.5,p.419-436, 1960.
- SOMENIER,F.E. **Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis.** Neurology. v. 65, p. 928-930, 2005.

- STATLAND,J.M. CIAFALONI,E. **Myasthenia gravis - five new things**. Neurology: Clinical practice. v.3, p.126-133, 2013.
- STERGIOU,K. LAZARIDIS,K. ZOUVELOU,J. et al. **Titina antibodies in "seronegative"myasthenia gravis - A new role for an old antigen**. Journal of Neuroimmunology. v.292, p.108-115, 2016.
- THOMSEN,J.L.S. ANDERSEN,H. **Outcome measures in clinical trials of patients with myasthenia gravis**. Frontiers in neurology, v. 11, 2020.
- TOMSCHIK,M. HILGER,E. RATH,J. et al. **Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis**. Neurology. v.95,p.e1426-e11436, 2020.
- TOZAWA,T. NISHIMURA,A. UENO,T. et al. **A 5-year follow-up of triple-seronegative myasthenia gravis successfully treated with tacrolimus therapy**. Neuropediatrics. v.49, p.200-203, 2018.
- TROUTH,A.J. DABI,A. SOLIEMAN,N. et al. **Myasthenia gravis: a review**. Autoimmune Diseases. V.2012, 2012.
- VERSCHUUREN,J.J.G.M. HUIJBERS,M.G. PLOMP,J.J. et al. **Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein4**. Autoimmunity Reviews. v.12, p.918-923, 2013.
- VINCENT,A. PATH,F.R.C. MCCONVILLE,J. FARRUGIA,M.E. NEWSON-DAVIS,J. **Seronegative myasthenia gravis**. Seminars in neurology. v. 24, 2004.
- WERNECK,L.C. LORENZONI,P.J. ARNDT, R.C. et al. **The immunogenetics of multiple sclerosis . The frequency of HLA-alleles class 1 and 2 is lower in southern Brazil than in the Europe population**. Arq Neuropsiquiatria. v.74, p. 607-616, 2016.
- YOKOYAMA,K. HATTORI,N. **Management of myasthenia gravis in daily practice for general neurologists and healthcare professionals**. Clinical and Experimental Neuroimmunology. v.8, p.162-170, 2017.
- ZHANG,B. SHEN,C. BEALMEAR,B. et al. **Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients**. PLoS One. v.9, 2014.
- ZHANG,B. TAZARTOS,J.S. BELIMEZI,M. et al. **Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis**. Arch Neurol. v.69, 2012.
- ZHONG,H. ZHAO,C. LUO,S. HLA in myasthenia gravis: **From superficial correlation to underlying mechanism**. Autoimmun Rev. v.18, 2019.

ZISIMOPOULOU,P. BRENNER,T. TRAKAS,N. TZARTOS, S.J. **Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens.** Autoimmunity reviews. v.12, p.924-930, 2013.

ZISIMOPOULOU,P. EVANGELAKOU,P. TZARTOS,J. et al. **A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti- LRP4 in myasthenia gravis.** J Autoimmun. v.52, p.139-145, 2014.

11 APÊNDICE 1 - TABELA COLETA DE DADOS MG ANTI-RACH

| Paciente | Sexo | Idade de início | Forma ocular | Forma generalizada | Sintoma inicial | Sintomas bulbares | Teste de estimulação repetitiva | Método pesquisado anteriormente | Resposta médica | Corticoterapia/tempo | Composições | Comorbidades | Timectomia |
|----------|------|-----------------|--------------|--------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------|-------------|-------------------------------------|-----------------|
| ACPR | F | 16 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | MÉTODO NÃO INFORMADO | ADEQUADA | sim | 1 | Transtorno de humor | Não |
| AS | F | 87 | | Sim | Ptose | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim | ? | HAS, DAC, catarata | Não |
| AGC | F | 34 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | MÉTODO NÃO INFORMADO | ADEQUADA | Sim | 1 | Hipotireoidismo | Não |
| CAXO | F | 39 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim (6anos-2009-2015) | 0 | Fibromialgia; Transt/humor | Não |
| CE | F | 15 | | Sim | Ptose, fraq mastigação/facial | Não | positivo | MÉTODO NÃO INFORMADO | ADEQUADA | Sim, >2anos | 1 | Transt. Ansiedade; STC | Não |
| CLSW | F | 24 | | Sim | Disfagia/disfonia, fraq em membros | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 2anos | 17/14 | DLP | não |
| CP | F | 18 | | Sim | Ptose, diplopia, disfagia/disfonia | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim, por 10anos | 4 | Epilepsia, Transtorno de humor | Sim, hipeplasia |
| CFV | F | 25 | | Sim | Fraq generalizada, Ptose | Sim | LIMÍTR OFE | RIA | ADEQUADA | Sim | ? | HAS, DM | Não |
| DCW | F | 23 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 7anos | 3 | HAS | Sim, timoma |
| DM | F | 29 | | Sim | Ptose, disfagoa/disfonia | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Não | 5 | Não | Não |
| EAR | F | 27 | | Sim | Ptose, diplopia | Não | negativo | RIA | ADEQUADA | Sim, 3 semanas em 2011 | ? | Não | Não |
| ES | F | 55 | Sim | | Ptose, diplopia | Não | positivo | MÉTODO NÃO INFORMADO | ADEQUADA | Sim | 1 | DM, HAS, Osteopenia | Não |
| EAVK | F | 20 | | Sim | Disfagia/disfonia | Sim | positivo | ELISA | ADEQUADA | Sim, 7anos | 3 | HAS, DLP, Hipotireoidismo | Não |
| EMM | F | 31 | | Sim | Fraq generalizada | Não | positivo | ELISA | ADEQUADA | Sim, 5anos | 0 | HAS, DM, Nefrolitíase | Não |
| FFFP | F | 17 | | Sim | Ptose, diplopia, disfagia/disfonia | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim, >5anos | ? | Espectro NMO, Sjogren, Transt humor | Sim, ? |
| FPM | F | 26 | | Sim | Ptose | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim, 3anos | 3//4 | Obesidade, def B12 | Não |
| GCS | F | 20 | | Sim | Disfagia/d | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | sim, 10anos | 7//0 | Transtorno | não |

| | | | | | | | | | | | | | |
|------|---|----|-----|-----|----------------------------------|-----|----------|------------------------|------------|--------------|--------|--|----------------------------|
| | | | | | isfonia, fraq em membros | | o | | ADA | | | de humor | |
| GDS | F | 27 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 2anos | 12 | HAS, Hipotireoidismo, EM | Não |
| GQM | F | 23 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | | Sim, >10anos | 6 | HAS, Talassemia, Hipotireoidismo | Sim, ? |
| GM | F | 42 | | Sim | Ptose, diplopia | Não | negativo | MÉT ODO NÃO INFOR MADO | ADEQUADA | Sim, >10anos | 3 | DM, HAS, DLP, Osteopenia | Não |
| IBOC | F | 38 | Sim | | Ptose, diplopia | Não | positivo | ELISA | PARCIAL | Sim, 5anos | 4 | Transtorno de humor; STC | Não |
| IDM | F | 74 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim | 9//3 | HAS, ICC, DLP, osteoporose | Não |
| IMC | F | 43 | | Sim | Fraq generalizada | Não | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim, >10anos | 1 | DM, DLP, ITU repetição; meningite criptocócica em 2007 | Sim, ? |
| IMV | F | 24 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 8anos | 15 | Não | Sim, ausência de neoplasia |
| IRR | F | 22 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | ELISA | REFRATÁRIO | Sim, 8anos | 15 | Transtorno de humor | Sim, ? |
| JC | F | 23 | Sim | | Ptose, diplopia | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 1ano | 12 | Ca mama tratado; Transtorno de humor; ex-tabagista | não |
| JAMS | F | 20 | | Sim | Fraq generalizada | Não | positivo | MÉT ODO NÃO INFOR MADO | ADEQUADA | Sim, >3anos | 0 | Espectro NMO, Sjogren, Colangite esclerosante, DAC | Sim, ? |
| JLA | F | 22 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 3anos | 08//10 | D. Graves | não |
| KAQR | F | 20 | | Sim | Ptose | Não | positivo | RIA | ADEQUADA | Não | ? | Transtorno de ansiedade | não |
| KFS | F | 16 | | Sim | Ptose, diplopia, fraq em membros | Não | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim, 3 anos | 6 | Transtorno de humor | Sim, hiperplasia |
| KSS | F | 6 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim, 5anos | 0 | Transtorno de humor; Osteoporose | Sim, hiperplasia |
| KTC | F | 16 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | REFRATÁRIO | sim, 10anos | 8 | Transtorno de ansiedade, insônia | Sim, ? |
| KCS | F | 33 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | MÉT ODO NÃO INFOR MADO | ADEQUADA | Sim, 2anos | 1 | Não | Sim, (hiperplasia) |
| LAPC | F | 24 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 7anos | 7//5 | Transtorno de humor | Sim, ? |

| | | | | | | | | | | | | | |
|------|---|----|-----|-----|---|-----|----------|---------------------|------------|-------------|-------|---|-----------------|
| LBF | F | 26 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim | 3//4 | anemia ferropriva, hepatite B tratada | Não |
| LCP | F | 25 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim | 4//0 | fibroadenoma mamário | Sim,? |
| LG | F | 24 | | Sim | Fraq em membros | Não | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim,3anos | ? | poliartrite inflamatória | Sim,? |
| LLC | F | 19 | | Sim | Fraq em membros | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | sim,2anos | 5//1 | Transtorno de humor; endometriose; tabagista | Não |
| LAS | F | 24 | | Sim | Disfagia/disfonia, fraq mastigação/facial | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim,2anos | 3 | Não | Não |
| MEP | F | 38 | | Sim | Fraq em membros, fraq mastigação/facial | Sim | positivo | ELISA | REFRATÁRIO | Sim, 6anos | ? | Não | Sim,? |
| MLFM | F | 59 | | Sim | Ptose, diplopia | | negativo | MÉTODONÃO INFORMADO | ? | Sim | 19 | AR + LES + depressão + miopatia inflamatória (bx nº 5344) linfoma pulmonar? | Não |
| MMRS | F | 19 | | Sim | Diplopia, fraq mastigação/facial, fraq em membros | Não | Positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 5 anos | 7 | Epilepsia | Sim,timo normal |
| MPG | F | 18 | | Sim | Ptose | Não | normal | RIA | ADEQUADA | Sim | ? | Não | Não |
| NBS | F | 79 | | Sim | Ptose | Não | positivo | RIA | PARCIAL | Sim | 5//7 | Hipotireoidismo, DLP, def B12 | Não |
| NTI | F | 43 | Sim | | Diplopia | Não | negativo | | ADEQUADA | Sim, 3anos | ? | NMO | Não |
| RAB | F | 43 | | Sim | Diplopia | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim,6anos | 2 | DM, DLP, Transtorno de humor, Colangite biliar primária | Sim,timo ma |
| RFR | F | 34 | | Sim | Fraq generalizada | Não | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 4 anos | ? | Hipotireoidismo, transtorno de humor; fibromialgia | Não |
| RPD | F | 36 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim | 3//1 | Nódulo tireóide | Não |
| ROM | F | 20 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | ELISA | PARCIAL | sim | 15 | HAS, depressão, eritema nodoso | não |
| SCS | F | 11 | | Sim | Diplopia | Sim | positivo | MÉTODONÃO INFORMADO | PARCIAL | Sim,5anos | 10//8 | Epilepsia, TAB, ITU repetição, POT lobectomia temporal | Sim,? |
| SFB | F | 33 | | Sim | Disfagia/d | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim,>5anos | 11//8 | Transtorno | Não |

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------|---|----|-----|-----|--|-----|----------|------------------------|-----------|--------------|--------|--|-------------|
| | | | | | isfonia | | o | | AL | | | de humor; Sd Pânico; HAS | |
| SJM | F | 31 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | MÉT ODO NÃO INFOR MADO | ADEQU ADA | Sim, 2anos | 3 | Hipotireoidismo | Não |
| TJS F | F | 27 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim (>2anos) | ? | Não | Sim,? |
| VAS | F | 20 | | Sim | Ptose, disfagia/disfonia, fraq mastigação/facial | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, >10anos | 10//9 | Asma | Não |
| AB | M | 32 | | Sim | Ptose | Sim | positivo | MÉT ODO NÃO INFOR MADO | ADEQU ADA | Sim | 0 | Transt. Ansiedade | Não |
| AVO | M | 29 | | Sim | Ptose, diplopia, fraq mastigação/facial | Sim | positivo | MÉT ODO NÃO INFOR MADO | PARCIAL | Sim | 2//5 | Cancer de pele (CBC,CEC) | Sim, timoma |
| ASA | M | 65 | Sim | | Ptose, diplopia | Não | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 6meses | 4//3 | Glaucoma, HAS, DLP, Intolerância a glicose | Não |
| AS | M | 77 | | Sim | Ptose | | positivo | MÉT ODO NÃO INFOR MADO | ? | Sim | 0 | cirrose alcoolica + HAS + osteoporose lombar e osteopenia femur | Não |
| AP | M | 65 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 2anos | 1//9 | HAS, Lesão vegetante de traquéia, osteopenia | Não |
| AFL | M | 14 | | | Fraq em membros | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, >1ano | 5 | ? | Não |
| CLO | M | 23 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | ADEQU ADA | Sim | 5 | HAS, DM,DLP | Não |
| CS | M | 55 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | ELISA | ADEQU ADA | Sim, 5anos | 0//3 | bronquite, fratura de coluna, pancitopenia por azatioprina, HAS, PTI, insuficiência renal por ciclosporina | Não |
| DFS | M | 66 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | | ADEQU ADA | Sim, 11meses | 0//1 | AVCi prévio, HAS | Não |
| FJS | M | 36 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, 2anos | 24//19 | Sífilis latente tardia | Não |
| GLP | M | 66 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | RIA | ADEQU ADA | Sim, 4anos | 6//2 | HAS, DLP, DPOC, Osteoporose | Não |
| GO | M | 69 | | | Fraq em membros | Sim | negativo | RIA | ADEQU ADA | Sim, 2anos | 2//0 | HPB, Catarata secundaria | Não |

| | | | | | | | | | | | | PDN | |
|-------|---|----|-----|-----|-----------------------------|-----|----------|-------|----------|-------------|------|---|-------------|
| IPJ | M | 30 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim,>10anos | 13 | DLP,Osteopenia, Def B12 | Não |
| JSP | M | 78 | Sim | | Ptose, diplopia | Não | negativo | ELISA | ADEQUADA | Sim,5meses | 1 | HAS, DLP, HPB, Catarata | Não |
| JT | M | 72 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | ELISA | PARCIAL | Sim,2anos | 0 | HAS, DM, Osteopenia, Transt. humor | Não |
| LAB | M | 25 | | Sim | Ptose, disfagia/disfonia | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim,5anos | ? | Transtorno de humor, ansiedade | Não |
| LMR | M | 22 | | Sim | Fraq em membros | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim,4anos | ? | Não | Não |
| MC | M | 75 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | negativo | RIA | ADEQUADA | Não | 7//5 | DAC, Hipotireoidismo, HAS | Não |
| NTF | M | 57 | Sim | | Ptose, diplopia | Não | positivo | ELISA | ADEQUADA | Sim | 0//3 | DM, HAS, hipotireoidismo, obesidade mórbida | Não |
| PDP C | M | 29 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim, 3 anos | 0 | catarata, zoster | Não |
| SJA | M | 52 | | Sim | Fraq generalizada | Não | negativo | Sim | ADEQUADA | Não | 3 | Gastrite | Sim,timo ma |
| TSF | M | 30 | | Sim | Fraq generalizada, Diplopia | Não | positivo | Sim | ADEQUADA | Sim,5anos | 4//0 | DM, HAS, DLP, Hipotireoidismo, glaucoma | Não |

12 APÊNDICE 2 - TABELA DE COLETA DE DADOS MG ANTI-MUSK

| Paciente | Sexo | Idade de início | Forma ocular | Forma generalizada | Sintoma inicial | Sintomas bulbares | Teste de estimulação repetitiva | Método de pesquisa anticorpo | Resposta medicacão | Corticoterapia/tempo | Compositeme | Comorbidades | Timectomia |
|----------|------|-----------------|--------------|--------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------|-------------|---|-------------------------|
| AC | F | 38 | | Sim | Fraq cervical | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim,? | ? | ? | Não |
| DED | F | 24 | | Sim | Diplopia, disfagia/disfonia | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim, >2a | 11 | eritema nodoso | ? |
| DSMA | F | 53 | | Sim | Diplopia | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim, >2a | 0 | HAS, glaucoma, catarata | Não |
| SSM | F | 48 | | Sim | Disfagia/disfonia | Sim | positivo | RIA | ADEQUADA | Sim,? | 1 | Graves + hipotireoidismo pós tireoidectomia | Não |
| TAS | F | 18 | | Sim | Ptose | Sim | positivo | RIA | PARCIAL | Sim,? | 24//8 | Sd. miastênica congênita (CHRNE) | Sim, hiperplasia tímica |

13 APÊNDICE 3 - TABELA COLETA DE DADOS MG TRIPLO-SORONEGATIVA

| Paciente | Sexo | Idade de início | Forma ocular | Forma generalizada | Sintoma inicial | Sintomas bulbares | Teste de estimulação repetitiva | Resposta medicacão | Corticoterapia/tempo | Compositivo | Comorbidades | Timectomia |
|----------|------|-----------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------|----------------------|-------------|---|-------------|
| AMGRS | F | 27 | | Sim | Fraq cervical | Sim | positivo | ADEQUADA | Sim, 4anos | 0 | metrorragia + hemangioma hepático | Não |
| GTS | F | 49 | | sim | Ptose, diplopia | Não | positivo | ADEQUADA | Não | 3 | Não | Não |
| GWV | F | 27 | | Sim | Ptose, fraq membros | Sim | positivo | ? | Sim, 3anos | 0 | Vitiligo | Sim,? |
| IG | F | 32 | | sim | Fraq generalizada | sim | positivo | ADEQUADA | Sim, 7anos | 6//0 | Transt humor; Doença de Graves; Hipotireoidismo pós-tireoidectomia | Sim,? |
| KTS | F | 18 | | Sim | Ptose, diplopia | Sim | positivo | PARCIAL | >10anos | 10//5 | itu repetição | não |
| MC | F | 19 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | ADEQUADA | Sim, anos antes | 4 | Hipotireoidismo, Hep.C; Intolerancia glucose; Portadora de Duchenne | Sim, timoma |
| MEM | F | 23 | | Sim | Ptose, fraq membros | Sim | positivo | ADEQUADA | Não | 6 | HAS | Sim,? |
| SAB | F | 40 | | Sim | Ptose | Sim | positivo | ADEQUADA | Sim, 2anos | 7 | osteoporose | não |
| MS | M | 60 | Sim | | Diplopia | ? | positivo | ADEQUADA | Sim, 2016 | 0 | DM, HAS | não |
| MKO | M | 23 | | Sim | Fraq generalizada | Sim | positivo | ADEQUADA | Não | 1 | Surdez congênita, esteatose hepática | não |
| SLF | M | 40 | Sim | | Ptose | Não | positivo | ? | Sim | 7 | Sífilis + FTAbs+ | não |

14 APÊNDICE 4 - RELAÇÃO PESQUISA DE ANTICORPOS E USO DE IMUNOSSUPRESSÃO NA MG TRIPLO-SORONEGATIVA

| PACIENTE | ANTI RACH/ DATA/MÉTODO | ANTI MUSK/ DATA/MÉTODO | ANTI LRP4/ DATA/METODO | TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR |
|----------|--|-----------------------------|--|---|
| AMGR | NEGATIVO/2003 E 2007/? | NEGATIVO/06/08/2018/R IA | NEGATIVO /25/06/19/Imunocitoquímica | Azatioprina – 2009-2020 (atual); Prednisona -2007 a 2011 |
| IG | NEGATIVO/2017RIA; NEGATIVO/2019/RIA – BLOQUEADOR | NEGATIVO/ 14/12/2018/RIA | NEGATIVO/25/06/19/ Imunocitoquímica | Azatioprina-2000 A 2020 (atual); Prednisona-1992 a 2000; 2002 a 2017 |
| GWW | NEGATIVO/?/ELISA | NEGATIVO/2018/RIA | NEGATIVO/25/06/19/ Imunocitoquímica | Azatioprina- 2004-2015; Prednisona- 2004 a2007 |
| GTS | NEGATIVO/2014/ELISA | NEGATIVO/2018/RIA | NEGATIVO /25/06/19/Imunocitoquímica | Azatioprina - 2017 a 2021 (atual) Prednisona – 2015 a 2017 |
| KTS | NEGATIVO/24/08/2018/ RIA | NEGATIVO/2018/RIA | NEGATIVO – 25/06/19 | Azatioprina-2003 a 2021 (atual) Prednisona-? |
| MEM | NEGATIVO/2010/RIA | NEGATIVO/2018/RIA | NEGATIVO/25/06/19/Imunocito química | Azatioprina- 2001 a 2021 (atual) Prednisona- 1982 a 2016 |
| MC | NEGATIVO/ 2010 E 2018/RIA | NEGATIVO/2018/RIA | NEGATIVO/25/06/19/Imunocito química | Azatioprina- não tolerou(<1 mês uso); Prednisona-1974 a 2000 |
| SAB | NEGATIVO/2010/RIA | NEGATIVO/2018/RIA | NEGATIVO/25/06/19/Imunocito química | Prednisona -2006 a 2010 |
| MKO | NEGATIVO/2009/RIA | NEGATIVO/SET/2018/RI A | NEGATIVO/25/06/19/Imunocito química | Azatioprina- 2010 a 2021 (Atual); Prednisona -2009 a 2021 (atual) |
| MS | NEGATIVO/ 2010 e 2011/RIA | NEGATIVO/06/09/2018/R IA | NEGATIVO /25/06/19/Imunocitoquímica | Azatioprina – set/2012 a 2019 ((atual) Prednisona – fev a mar/2016 |
| SLF | NEGATIVO/06/09/2018/RIA | NEGATIVO/06/09/2018/R IA | NEGATIVO/25/06/19/Imunocito química | Prednisona- 2017 a jul/2019 |

15 ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA MGFA

| | |
|-------------|---|
| Classe I | <ul style="list-style-type: none"> (i) Qualquer fraqueza musculatura ocular (ii) Pode ter fraqueza do fechamento ocular (iii) Outros grupos musculares são normais |
| Classe II | <ul style="list-style-type: none"> (i) Fraqueza leve afetando outros músculos além dos oculares (ii) Pode haver fraqueza músculos oculares de qualquer gravidade |
| Classe IIa | <ul style="list-style-type: none"> (i) Predominantemente afetando membros, músculos axiais, ou ambos (ii) Pode haver menor envolvimento dos músculos orofaríngeos |
| Classe IIb | <ul style="list-style-type: none"> (i) Predominantemente afetando músculos orofaríngeos, respiratórios, ou ambos (ii) Pode haver menor ou igual envolvimento dos membros, músculos axiais ou ambos |
| Classe III | <ul style="list-style-type: none"> (i) Fraqueza moderada afetando músculos outros além dos oculares (ii) Pode haver menor envolvimento dos músculos orofaríngeos |
| Classe IIIa | <ul style="list-style-type: none"> (i) Predominantemente afetando membros, músculos axiais ou ambos (ii) Pode também haver menor envolvimento dos músculos orofaríngeos |
| Classe IIIb | <ul style="list-style-type: none"> (i) Predominantemente afetando músculos orofaríngeos, respiratórios ou ambos (ii) Pode também haver menor ou igual envolvimento dos membros, músculos axiais, ou ambos |
| Classe IV | <ul style="list-style-type: none"> (i) Fraqueza severa afetando outros músculos além dos oculares (ii) Pode também haver fraqueza ocular de qualquer gravidade |
| Classe IVa | <ul style="list-style-type: none"> (i) Predominantemente afetando membros, músculos axiais ou ambos (ii) Pode também haver menor envolvimento dos músculos orofaríngeos |
| Classe IVb | <ul style="list-style-type: none"> (i) Predominantemente afetando músculos orofaríngeos, respiratórios ou ambos (ii) Pode também haver menor ou igual envolvimento dos membros, músculos axiais, ou ambos |

| | |
|----------|---|
| Classe V | <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="491 349 1418 412">(i) Intubação com ou sem ventilação mecânica, exceto quando empregado durante rotina pós-operatória<li data-bbox="491 443 1418 492">(ii) Uso de sonda para alimentação sem intubação, caracteriza paciente como classe IVb. |
|----------|---|

FONTE: Adaptado de TROUTH,A.J. et al., 2012