

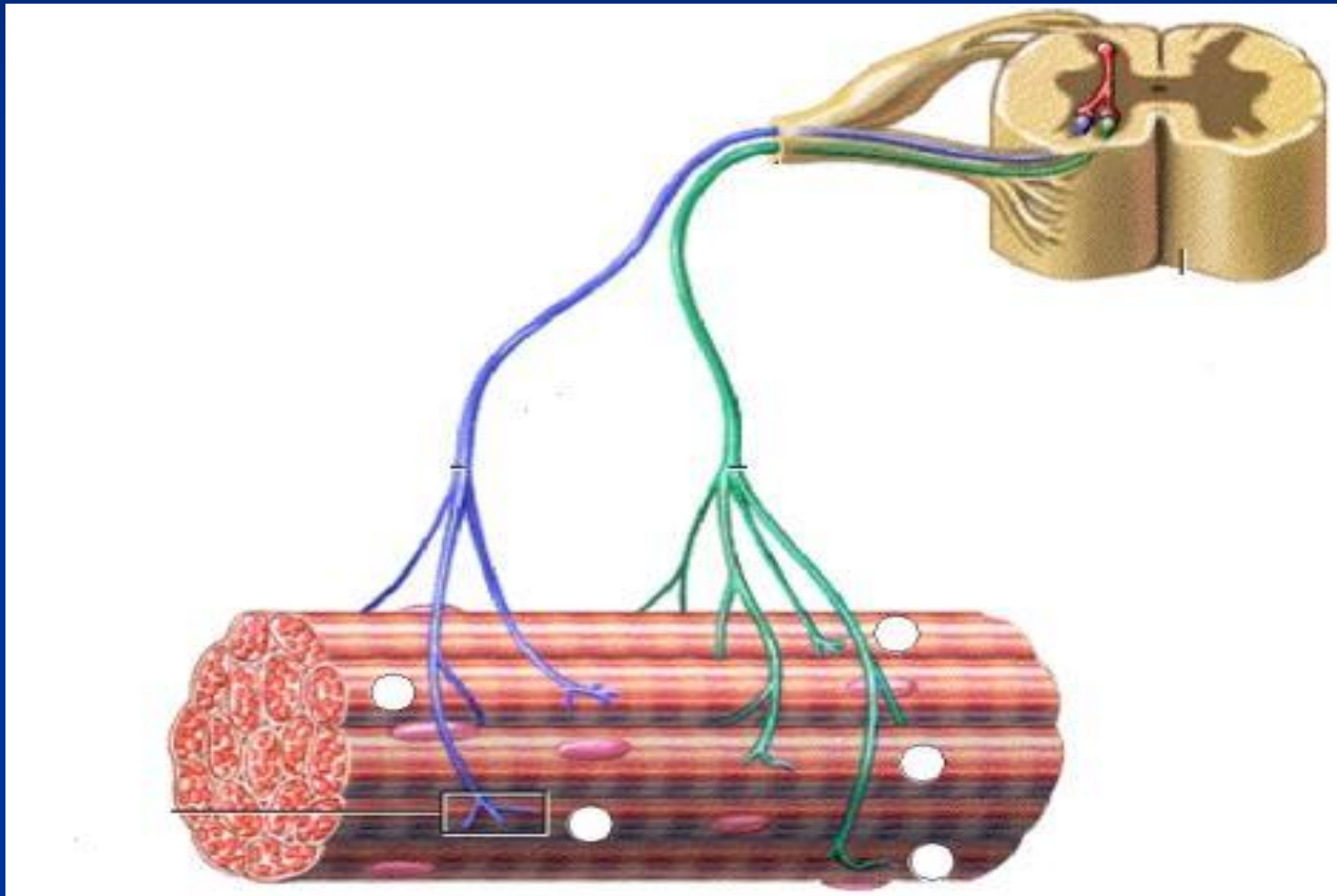
Evaluación neurofisiológica de las enfermedades de la unión neuromuscular

Lidia Cabañes Martínez

Servicio de Neurofisiología Clínica

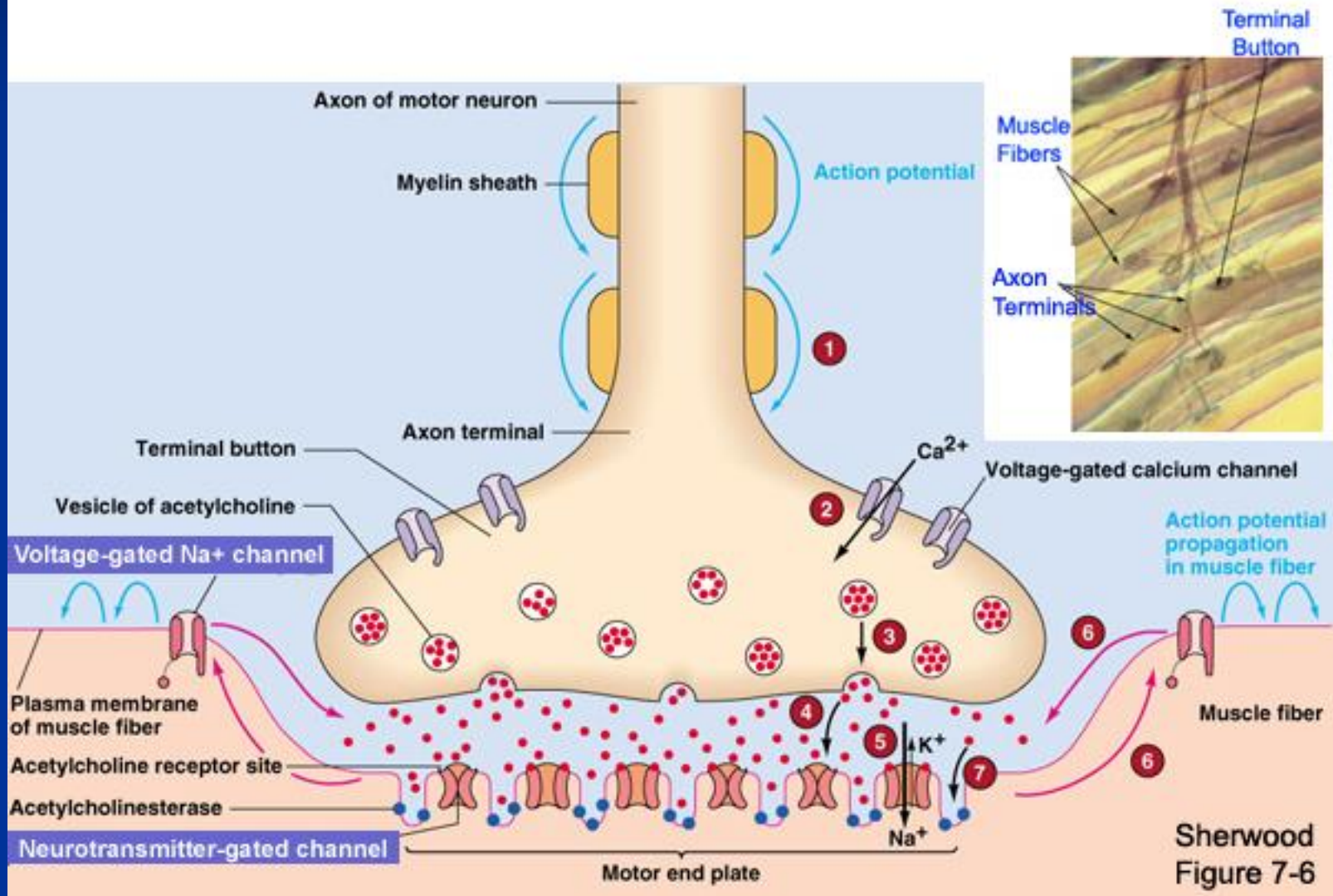
Enfermedades Musculares en la Infancia y Adolescencia (XI)

UNIDAD MOTORA

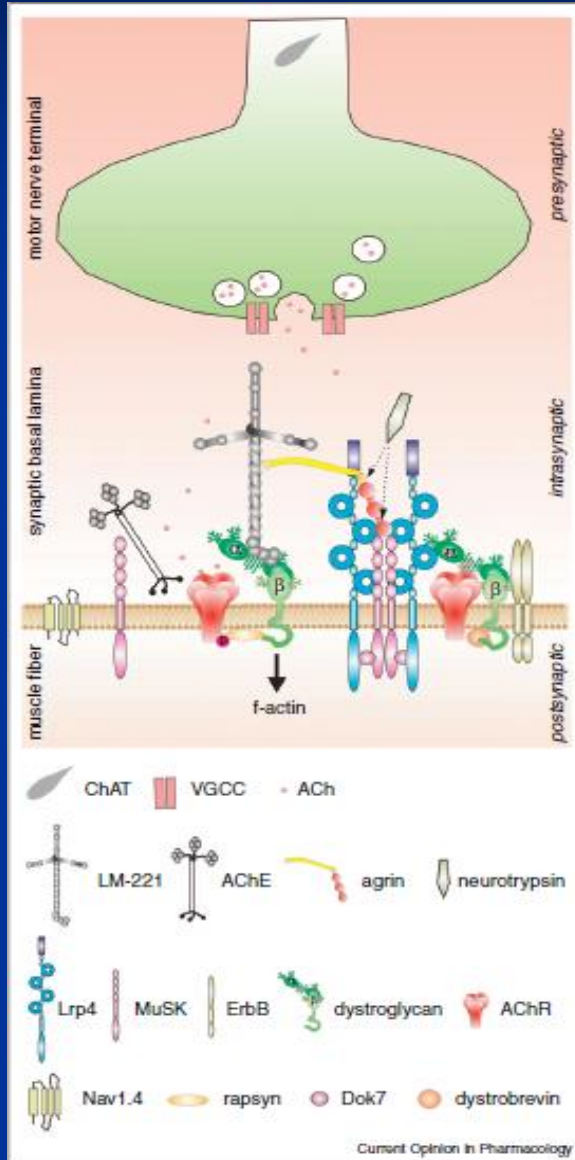


FISIOLOGÍA DE LA PLACA MOTORA

The Neuromuscular Junction

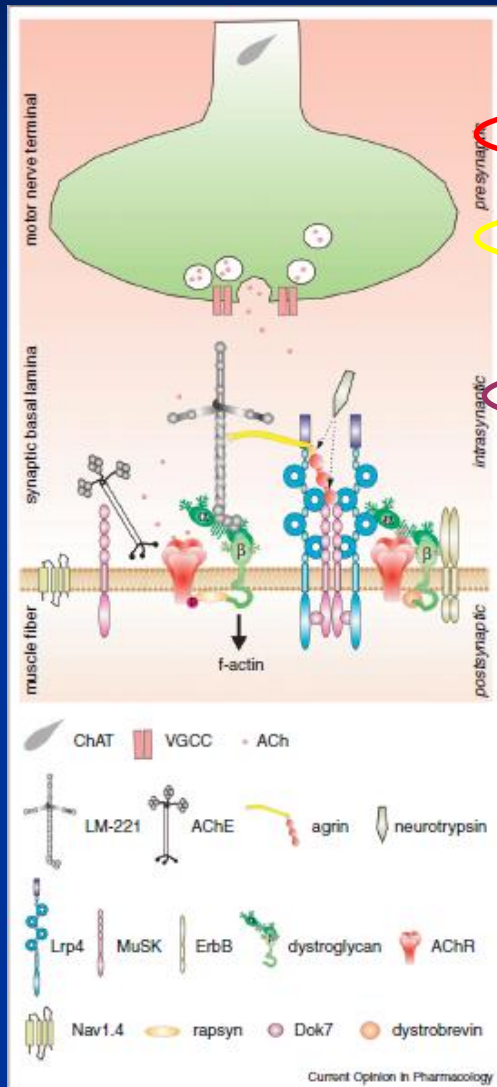


Enfermedades de la transmisión neuromuscular



- Postsinápticas:
 - Miastenia Gravis
- Presinápticas:
 - Eaton Lambert
 - Botulismo
- Pre o postsinápticas:
 - Síndromes miasténicos congénitos
 - Fármacos

Sdr. Miasténicos Congénitos



Syndrome

Gene

Main pathology

Presynaptic

Choline acetyltransferase (ChAT) deficiency

CHAT

Reduced acetylcholine synthesis

Synaptic

Acetylcholinesterase (AChE) deficiency/COLQ

COLQ

Paucity of AChE
Increased lifetime of acetylcholine within synaptic cleft
AChR desensitisation
Excitotoxic end-plate myopathy

Postsynaptic

■ Receptor deficiencies, abnormalities of clustering or synaptogenesis

AChR deficiency

AChR subunit genes

■ ϵ subunit: *CHRNE*

■ α subunit: *CHRNA*

■ β subunit: *CHRNA*

■ δ subunit: *CHRNA*

The ϵ subunit is invariably affected (see text)

Reduced expression of AChR

Rapsyn

RAPSN

Impaired clustering of AChR

DOK7

DOK7

Synaptopathy; small and simplified presynaptic and postsynaptic structures

GFPT1

GFPT1

Not ascertained

DPAGT1

DPAGT1

Abnormal glycosylation of synaptic components AChR deficiency

Escobar syndrome

AChR γ subunit: *CHRNA*

Loss of fetal AChR

■ Kinetic abnormalities

Slow channel syndrome

CHRNE, *CHRNA*, *CHRNA* or *CHRNA*

Prolonged AChR channel opening
Excitotoxic end-plate myopathy

Fast channel syndrome

CHRNE, *CHRNA* or *CHRNA*
CHRNA theoretically possible though not reported

Abnormally brief AChR channel opening

Estudio neurofisiológico placa motora

Técnicas diagnósticas

- Específicas de la transmisión neuromuscular:
 - Estimulación repetitiva
 - EMG de fibra aislada
- Otros estudios:
 - ENG
 - EMG

ENG

- Neurografía sensitiva: dentro de la normalidad
- Neurografía motora: dentro de la normalidad
 - * raramente en pacientes con gran debilidad →
Amplitud discretamente disminuida (muchas fibras musculares no llegan a contraerse con el estímulo)

EMG

- Suele ser normal
- Podemos ver:
 1. Inestabilidad de los MUAPs: No es específico, se puede ver en otros trastornos de la unión neuromuscular y en trastornos neurogénicos
 2. Corta duración, baja amplitud y polifasia de los MUAPs: Aspecto miopático. Se producen por el bloqueo y enlentecimiento fisiológico de la transmisión neuromuscular durante la activación voluntaria
 3. Fibrilaciones: Son muy raras. Se cree que aparecen por una transmisión bloqueada persistente → denervación efectiva de algunas fibras musculares. Si aparecen hay que pensar en otros diagnósticos.

Estimulación repetitiva

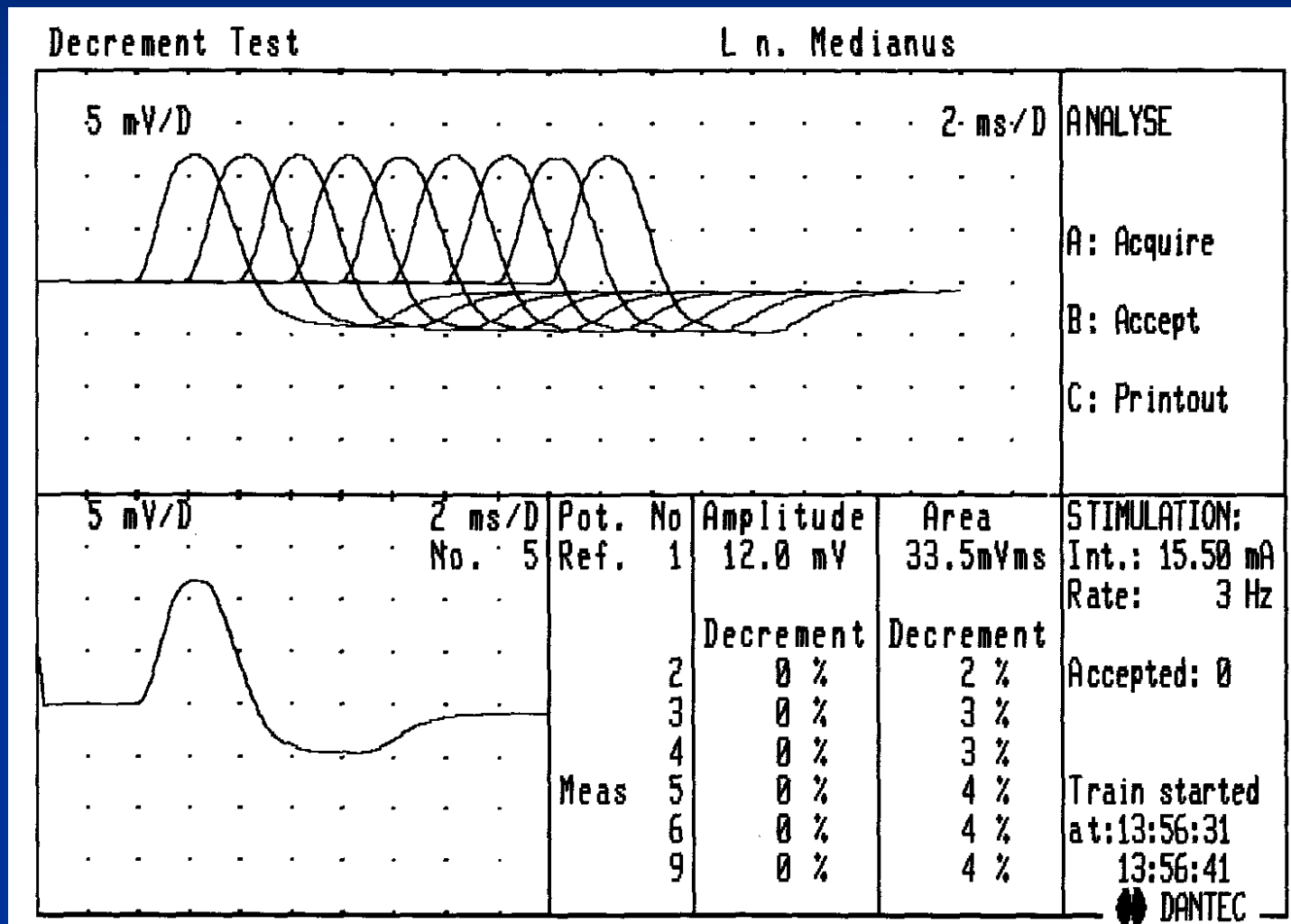
GENERALIDADES

- Estudio neurofisiológico más específico en el diagnóstico de los trastornos de la unión neuromuscular
- Estimulo supramáximo (que activa todas las fibras nerviosas) sobre un nervio motor con un tren de descargas
- Registro de los potenciales de acción motores en el músculo correspondiente
- Amplitud de los potenciales: número de fibras musculares activadas por el estímulo

FISIOLOGÍA

- Normalidad: al llegar el potencial de acción al terminal nervioso → libera 20% de la Ach almacenada
- Trenes estímulos repetidos a baja frecuencia (2, 3 y 5 Hz) → consumo de la Ach de liberación inmediata → disminución de las vesículas liberadas en los primeros estímulos nerviosos → ↓ la amplitud del potencial de placa motora (**en sanos es < 5%**)
- Con la activación de la Ach almacenada, que ocurre entre el 4º y 5º potencial → se estabiliza la cantidad de Ach liberada y el potencial de placa motora

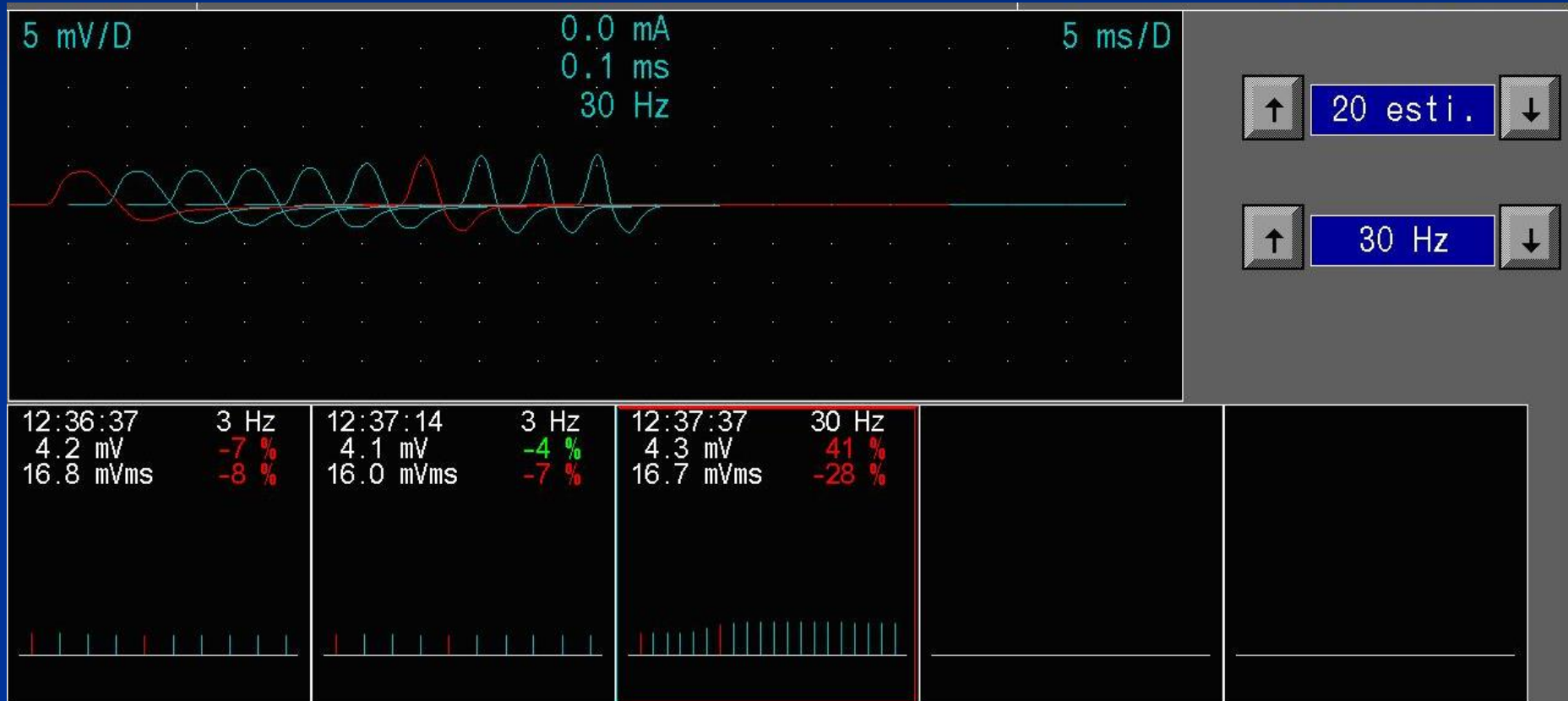
Estimulación repetitiva normal



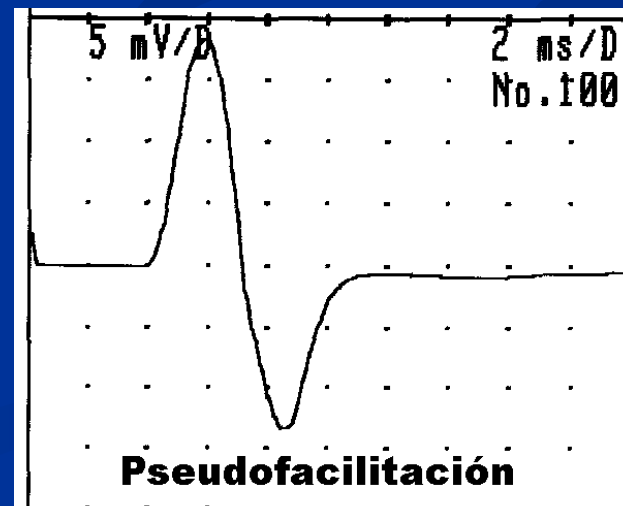
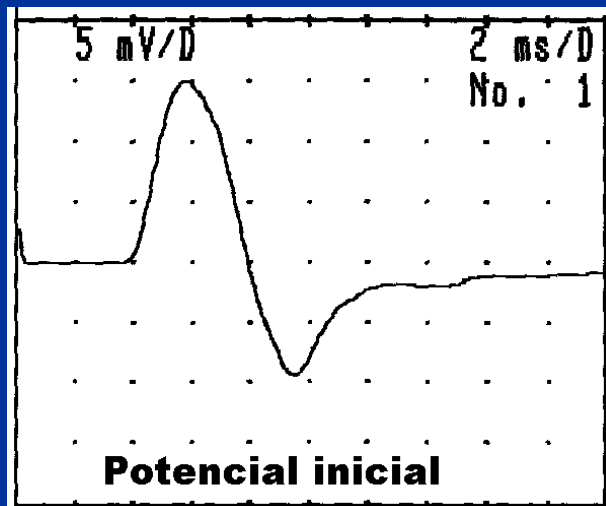
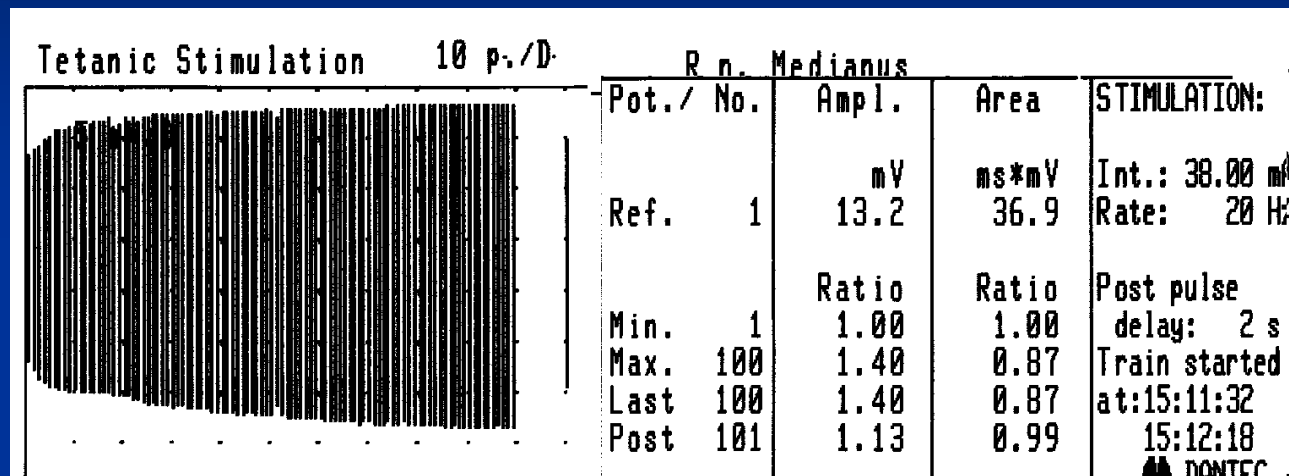
FISIOLOGÍA

- Trenes con frecuencias más elevadas (>10 Hz): pueden producir un incremento de la amplitud de los potenciales de placa motora con $\downarrow$ de la duración, sin modificarse el área (PSEUDOFACILITACIÓN)

Pseudofacilitación



Pseudofacilitación



Frecuencia del estímulo

- Baja frecuencia:
 - DECREMENTO de la amplitud comparándola con el 1º potencial motor.
 - El decremento empieza a mejorar en la 5º o 6º estimulación porque se empieza a recuperar el almacén inmediatamente disponible
 - Patológico:
 - Decremento en la amplitud del 4º o 5º potencial $>$ del 10%

Frecuencia del estímulo

- Frecuencias altas:
 - FACILITACIÓN (aumento de la amplitud del potencial motor)
 - Patológico: facilitación mayor del 100%

TÉCNICAS DE ACTIVACIÓN DE LA ESTIMULACIÓN REPETITIVA

- Intentan aumentar la sensibilidad de la prueba
 - Contracción mantenida
 - Isquemia + estimulación prolongada

CONTRACCIÓN MANTENIDA

- Contraer el músculo intensamente 10-60 sg es lo mismo que estimularlo (20-30 Hz) hasta conseguir su tetanización (pero es indoloro)
- Moviliza las reservas de Ach y se acumula Ca^{++} → Se consiguen potenciales de mayor amplitud
- En sujetos normales puede producir pseudofacilitación, y producir un aumento leve de la amplitud

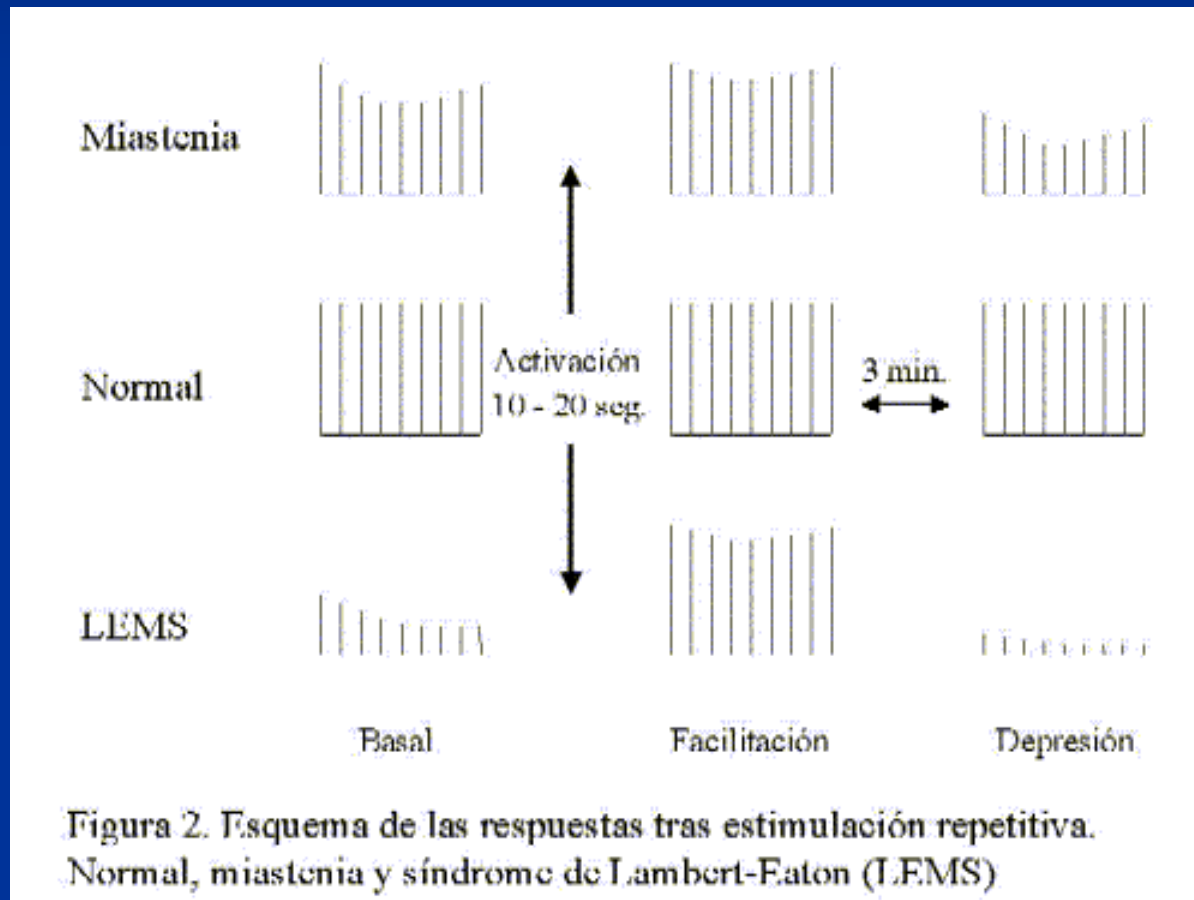
CONTRACCIÓN MANTENIDA

- En trastornos presinápticos produce un aumento significativo de la amplitud del PAMC. El ejercicio breve puede recuperar los potenciales disminuidos por la estimulación lenta
- En trastornos postsinápticos, tras 2-4 minutos de la contracción (se agotan las reservas de Ach) se pone de manifiesto más claramente el decremento en comparación con los valores pre-ejercicio

ISQUEMIA

- Ya en desuso (hacemos el EMGFU)
- Acentúa el decremento que se produce en condiciones basales en la miastenia gravis

E. Repetitiva en enfermedades de la transmisión neuromuscular

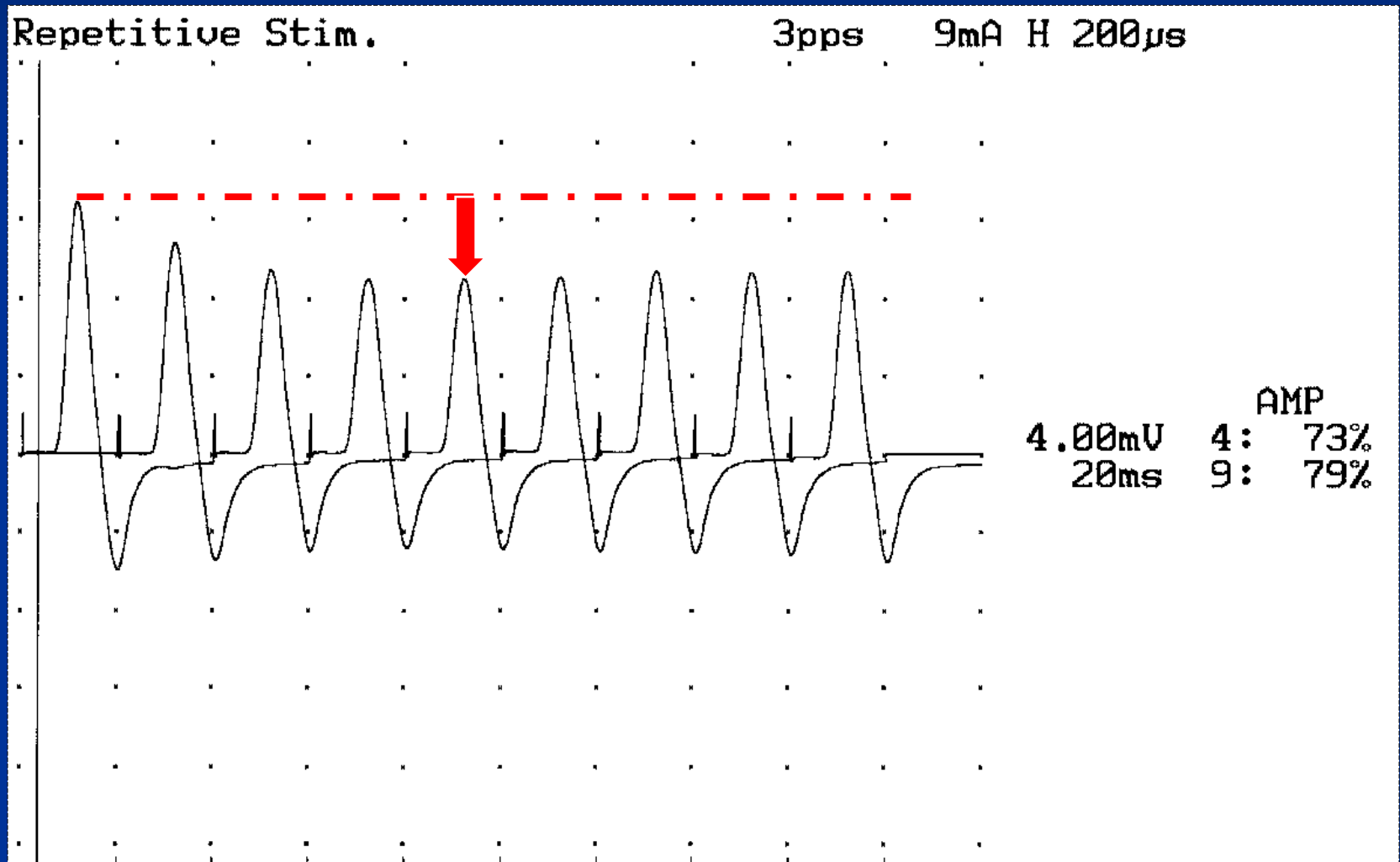


E. Repetitiva en enfermedades de la transmisión neuromuscular

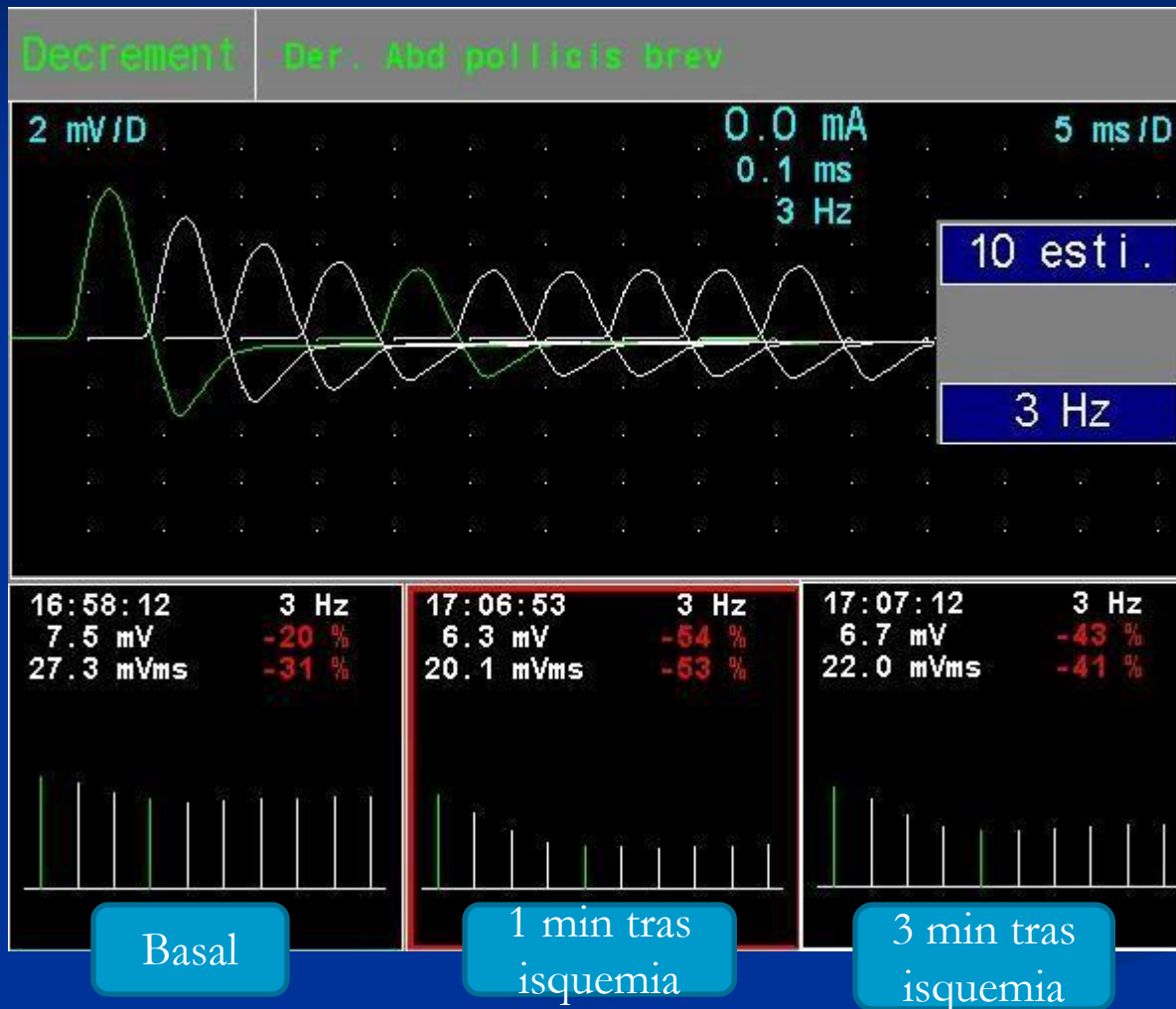
■ Postsinápticas:

- Potencial evocado motor normal
- Estimulación baja frecuencia ↓↓
- Estimulación alta frecuencia –
- Tras 2-4 minutos de contracción (se agotan las reservas de Ach) se pone de manifiesto más claramente el decremento

Miastenia Gravis



Miastenia Gravis

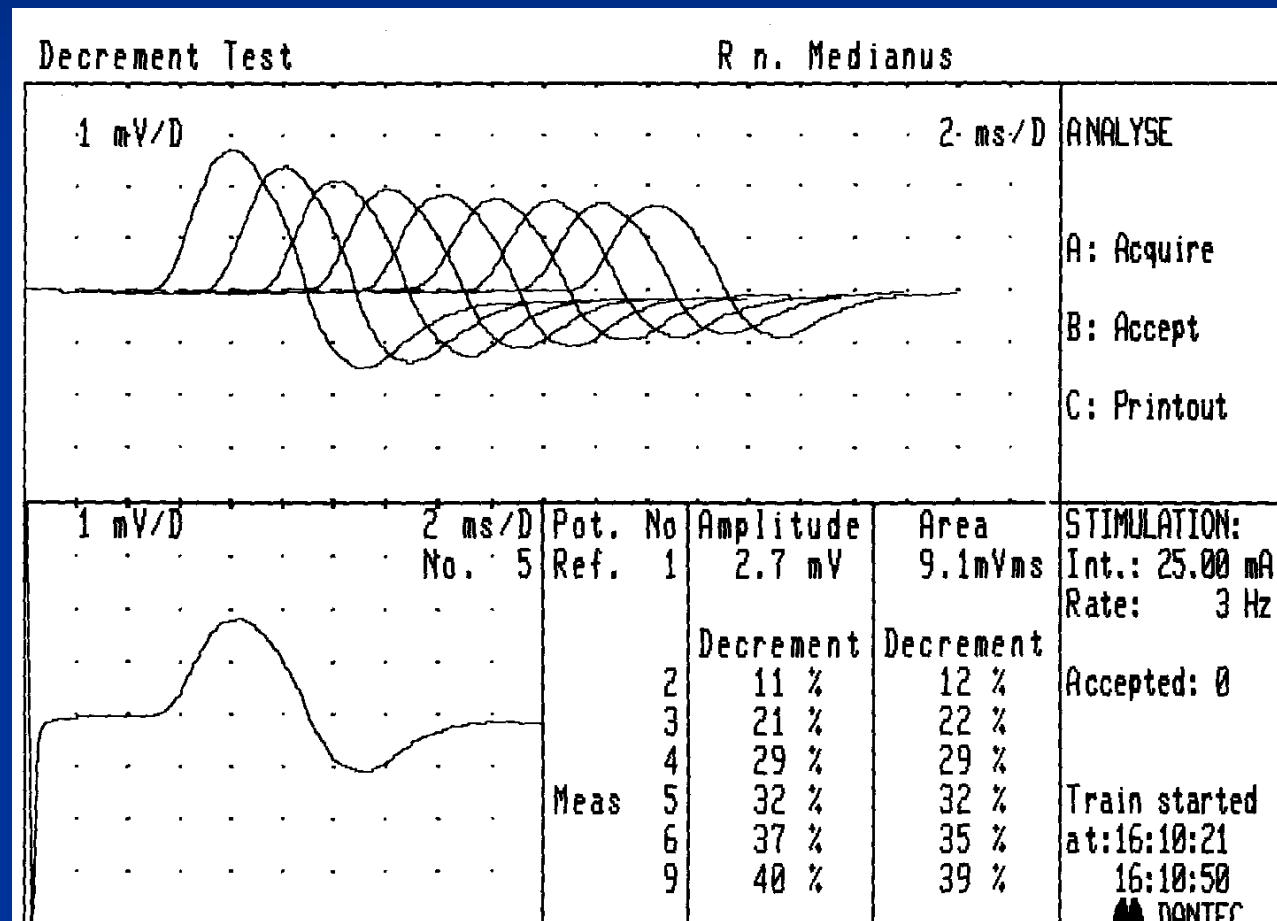


E. Repetitiva en enfermedades de la transmisión neuromuscular

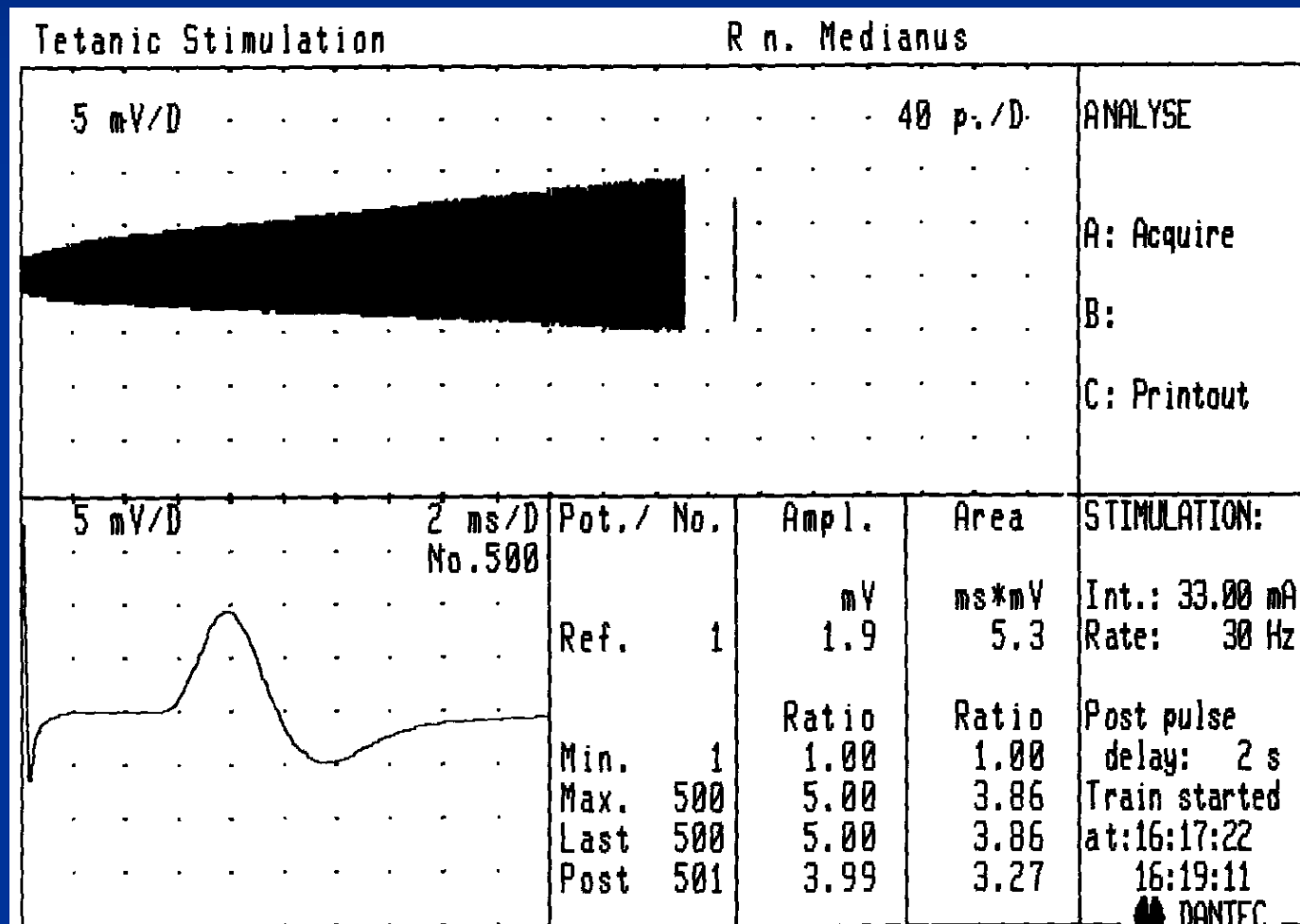
■ Presinápticas:

- Potencial evocado motor ↓↓
- Estimulación baja frecuencia ↓
- Estimulación alta frecuencia ↑↑↑

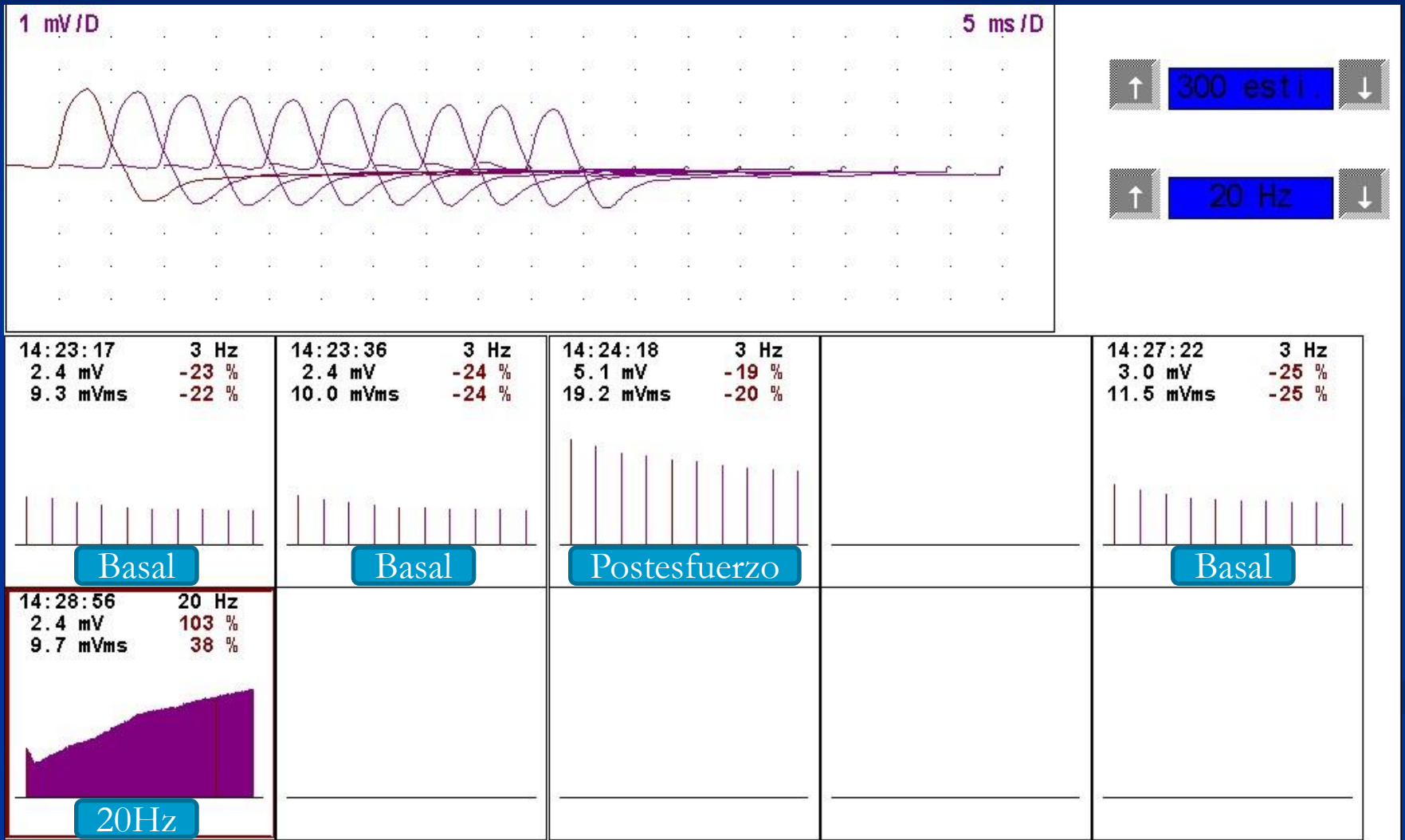
Sdr. Eaton-Lambert



Sdr. Eaton Lambert



Sdr. Eaton Lambert



EMG de fibra aislada o Jitter

DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

- Registro selectivo del potencial de acción de una fibra muscular aislada en un radio de 300 μm
- Aporta información detallada de la fisiología de la UM
- Se puede explorar cualquier músculo
- Se realiza mediante activación muscular voluntaria leve y mantenida (también puede hacerse con estimulación)
- Permite el análisis del comportamiento y relación entre si de 1, 2 o más fibras pertenecientes a la misma UM

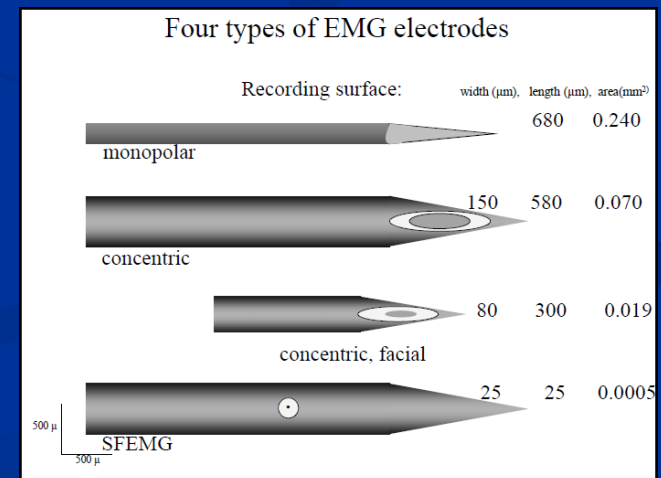
DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

■ Aguja de fibra aislada

- Electrodo con superficie de registro muy reducida ($25\ \mu\text{m}$) $\rightarrow$ $<$ que el diámetro medio de las fibras musculares
- El área de registro del electrodo es de $270\ \mu\text{m}$, está a 3 mm de la punta de la aguja
- Reutilizable, se despunta con las esterilizaciones

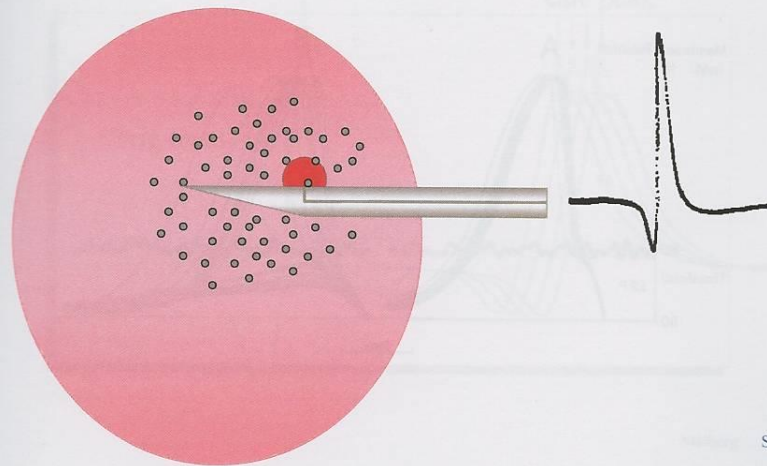
➤ Aguja concéntrica

- Mayor superficie de registro
- Ajustando los filtros, valores de jitter similares a la aguja de fibra aislada
- Un solo uso



SFEMG

SFEMG (Single Fibre EMG)
signal from 1 muscle fibre



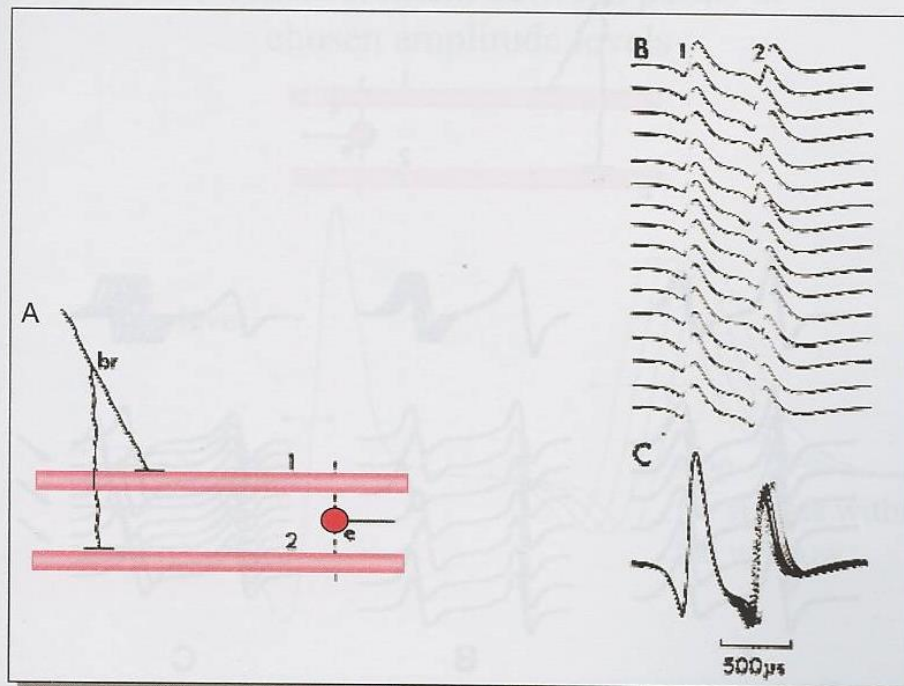
Stålberg

JITTER

- Variabilidad de la activación de dos fibras musculares pertenecientes a la misma unidad motora
- Al mantener una activación voluntaria leve y mantenida del músculo, el electrodo registra la actividad de una sola fibra muscular
- Cuando la posición del electrodo permite recoger la actividad de 2 o más fibras musculares de la misma UM, uno de estos se utiliza para disparar el osciloscopio y se observa la variabilidad del intervalo interpotencial en las sucesivas descargas

SFEMG

SFEMG; jitter

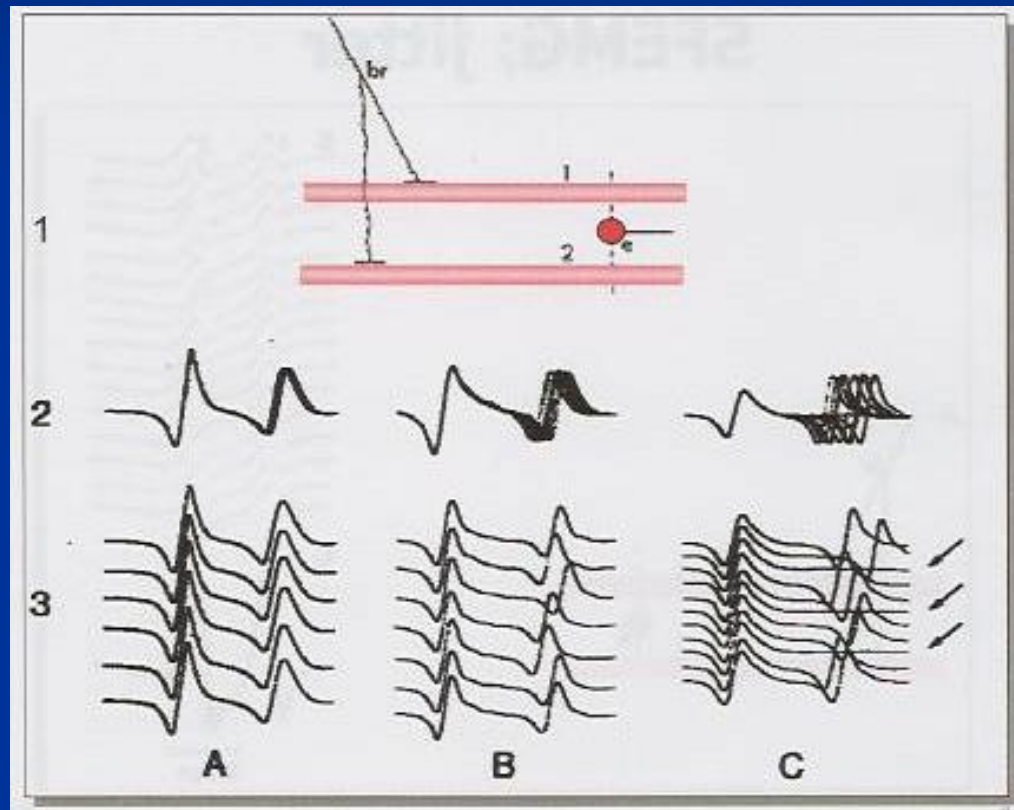


Stålberg

JITTER

- Expresa el margen de seguridad de la placa motora
- Aumenta en trastornos de la unión NM
- Si el trastorno de transmisión es más grave el impulso nervioso es insuficiente para alcanzar el umbral de despolarización de la membrana postsináptica y no se desencadena el potencial de acción de la fibra muscular: BLOQUEOS INTERMITENTES DEL IMPULSO

SFEMG



Interpretación

- Valores de normalidad corregidos para cada rango de edad y músculo
- Necesario estudiar 20 pares de fibras para obtener 20 valores individuales
- Estudio anormal si:
 - Jitter medio excede los valores límites normales
 - Más del 10 % de pares presentan jitter aumentado (2 de 20)

Densidad de fibras

- Número de fibras de una UM dentro del área de registro de $270\ \mu$ para cada una de las 20 posiciones diferentes del electrodo
- Permite averiguar la disposición de las fibras de la unidad motora
- Con la edad $\uparrow$ progresivamente
- Normal en trastornos de la transmisión neuromuscular
- Aumentada en procesos neurógenos y miopáticos
- No cuantificable con aguja concéntrica

Jitter Normal

Single Fiber EMG

R m. Frontalis

200 μ V/D . . . 0.5 ms/D
. 7.5 ms



ANALYSE

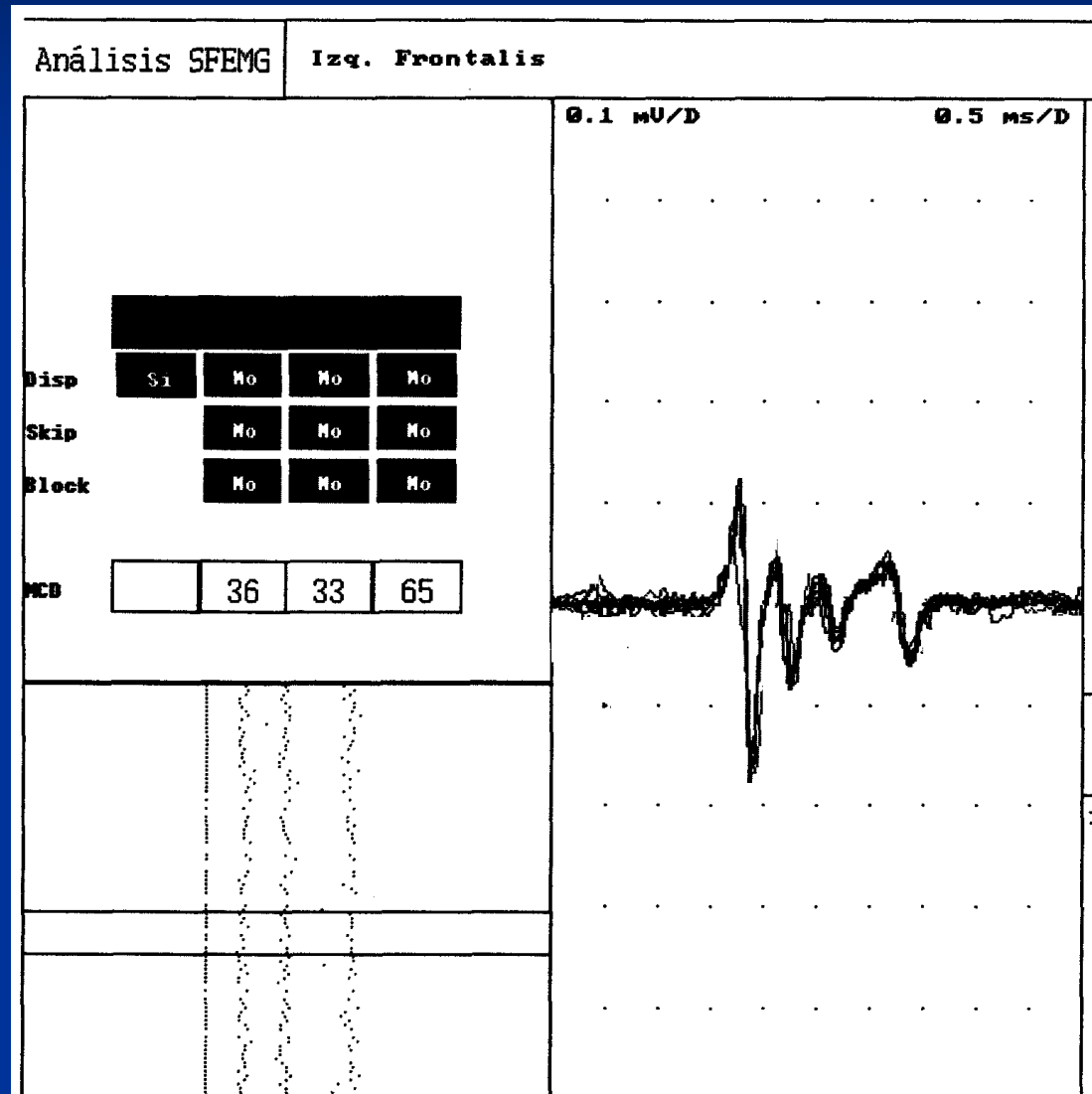
A:

B: Acquire

C: Printout

Accept: 5
MCD: 13 μ s
MSD: 13 μ s
MCD/MSD 1.00
Block: No
M.Trig 13.4 Hz
SD: 4.5 Hz
Counter:100

Aumento densidad de fibras con Jitter normal



Jitter voluntario vs estimulado

- Voluntario:
 - Más fiable
 - Requiere la colaboración del paciente
 - Laborioso: requiere entrenamiento
- Estimulado:
 - Estímulo con electrodos de aguja aislados
 - Si no se estimula adecuadamente: aumenta el jitter
 - Difícil identificar fibras aisladas
- **Voluntario siempre que sea posible**
- Estimulado en pacientes no colaboradores (niños muy pequeños, comas)

Voluntario vs estimulado

Jitter in control subjects

120212 Kouyoumdjian, Stålberg: jitter with conc electrode							
VOLUNTARY						pract limit	SFEMG limit
		n	mean	2SD	3SD		
Ext Dig	MCD	67	23.6	29.7	32.8	30	35
	Ind	1340	23.5	38.2	45.5	42	50
Orb Oc	MCD	50	24.7	31.0	34.1	31	40
	Ind	1000	24.7	39.0	46.1	41	55
STIMULATED							
		n	mean	2SD	3SD		
Ext Dig	MCD	41	18.2	22.6	24.8		25
	Ind	1230	18.3	28.7	33.9		40
Orb Oc	MCD	50	21.4	25.4	27.3		21
	Ind	1500	21.5	33.1	38.8		30
Frontalis	MCD	20	16.1	21.5	24.2		23
	Ind	600	16.1	28.0	33.9		30

EMGFU permite estudiar in situ la función de las placas motoras y mejora el rendimiento diagnóstico en enfermedades de la transmisión neuromuscular (sobre todo en la MG)

MIASTENIA GRAVIS

- Prueba de Edrofonio (anticolinesterásico).
Mejoría de la debilidad. Si es negativo no descarta la MG
- Detección de Acs anti RcAch: Marcadores de la MG. Positivos en el 80% de MG generalizadas y en el 60% de las oculares
- Pruebas neurofisiológicas

MYASTHENIA GRAVIS:

sensibilidad de los test diagnósticos

Group	SFEMG	Decrement		Anti-AChR
		ADM	Delta	
Ocular				
EDC + Frontalis	85	4	19	76
EDC	59			
Mild generalized	96	31	68	76
Mod-severe generalized	100	68	89	88
Remission	62	0	0	

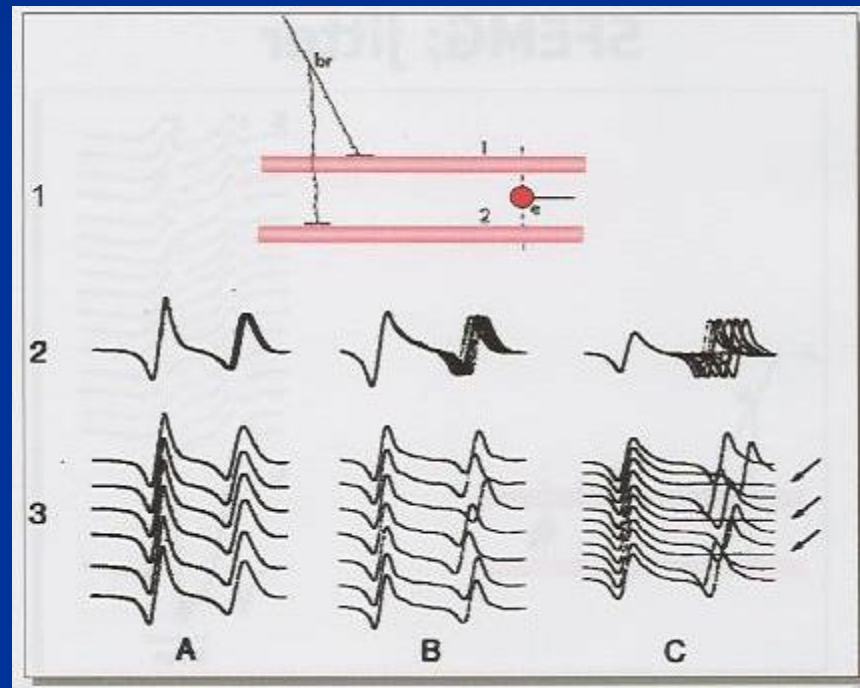
MIASTENIA GRAVIS: EMGFU

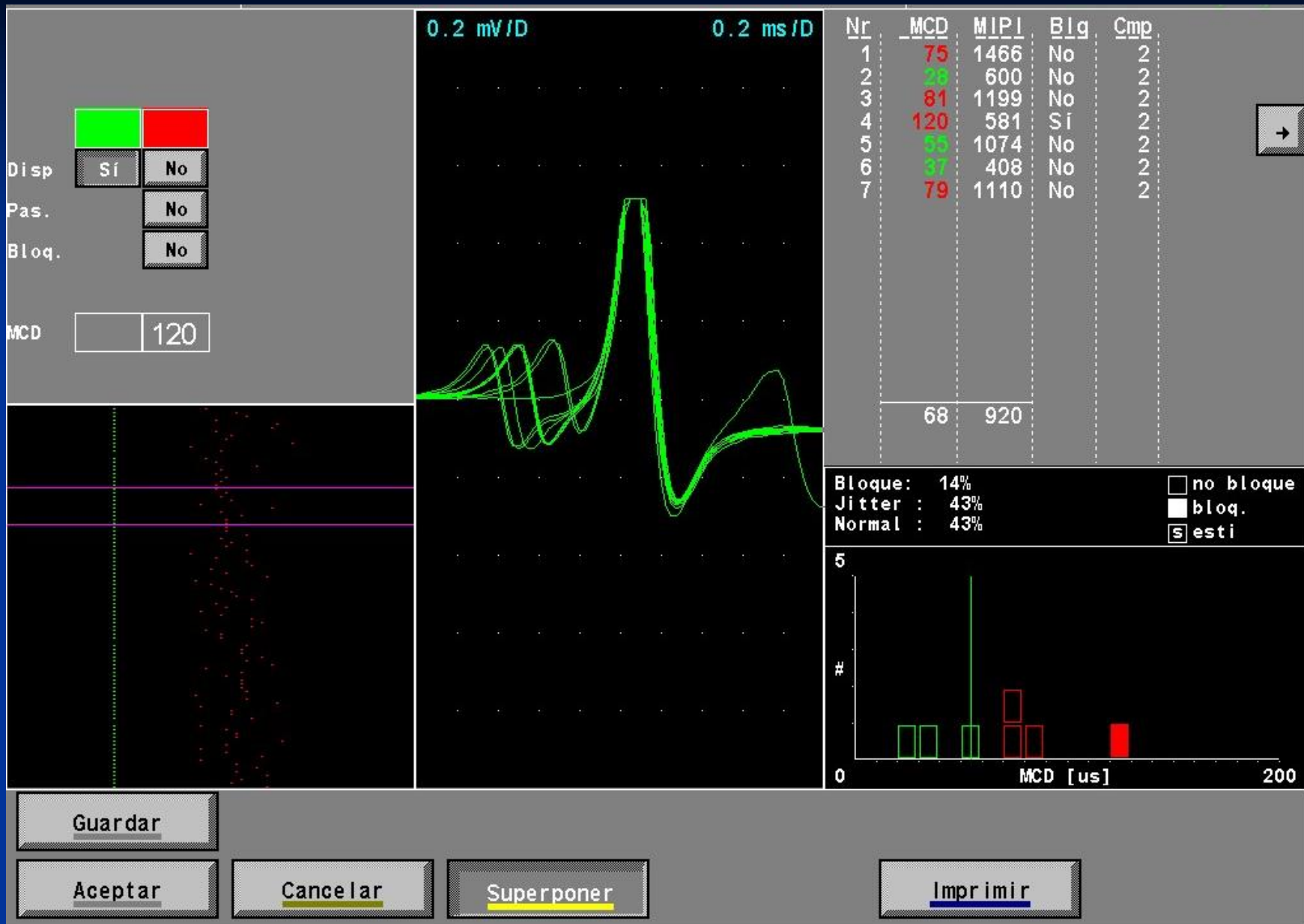
- Método de dx idóneo sobre todo en las formas oculares
 - La ER es muy poco rentable en territorios no afectados
- ↑ Jitter: Mayor rendimiento diagnóstico que la estimulación repetitiva
- Los bloqueos del impulso son más frecuentes cuando el jitter es mayor o igual $100\ \mu\text{s}$
- No varía la sensibilidad con la medicación anticolinesterásica

MYASTHENIA GRAVIS

- Existe correlación significativa entre la debilidad, la fatigabilidad muscular y el $\uparrow$ jitter, y entre la debilidad y los bloqueos
- La DF es normal

MYASTHENIA GRAVIS





Single Fiber EMG

L m. Frontalis

100 μ V/D

0.3 ms/D

6.2 ms



ANALYSE

A:

B: Acquire

C: Printout

Accept: 5

MCD: 281 μ sMSD: 301 μ s

MCD/MSD 0.94

Block: Yes

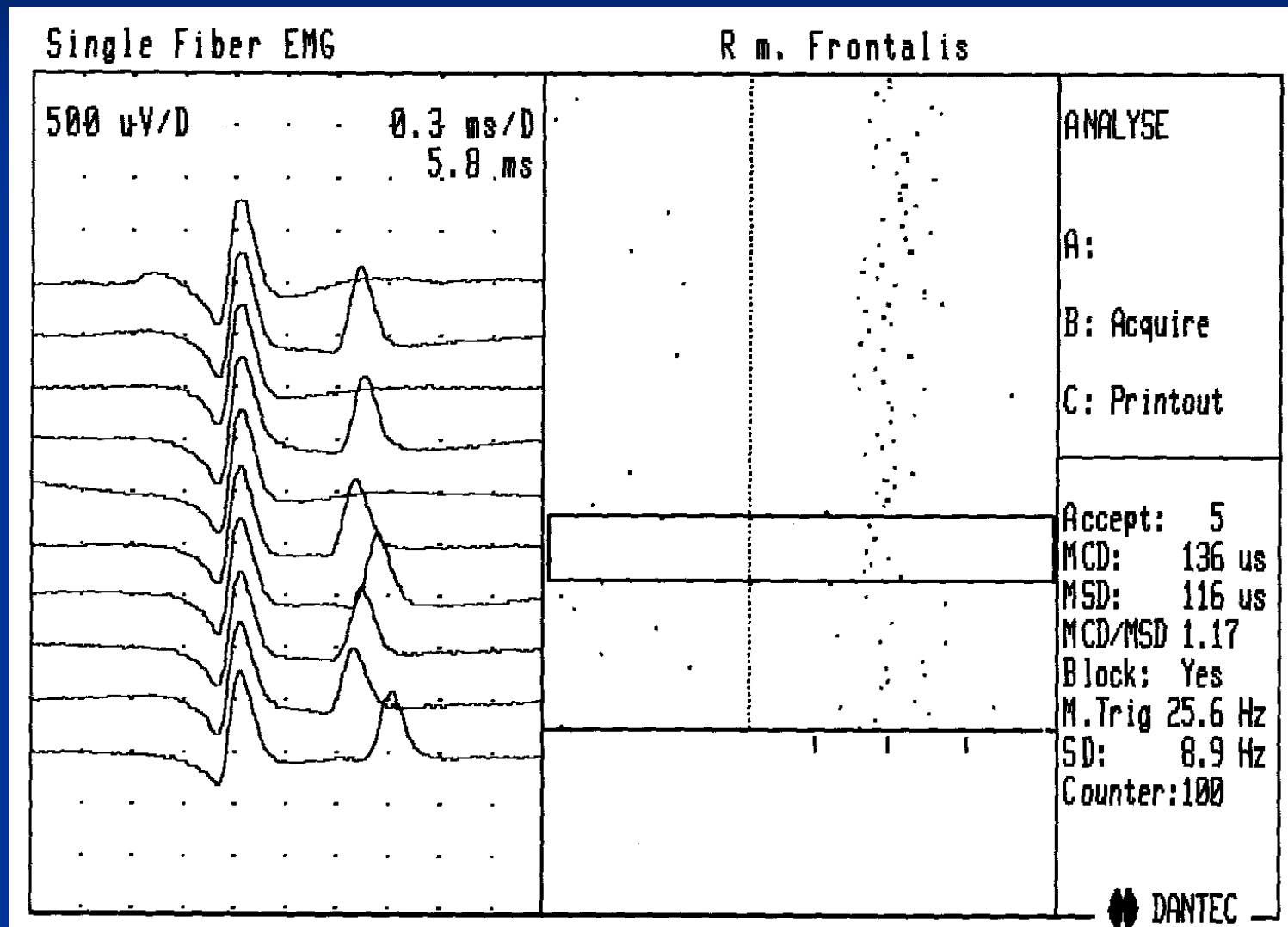
M.Trig 23.3 Hz

SD: 7.8 Hz

Counter: 96

DANTEC

Bloqueos en MG

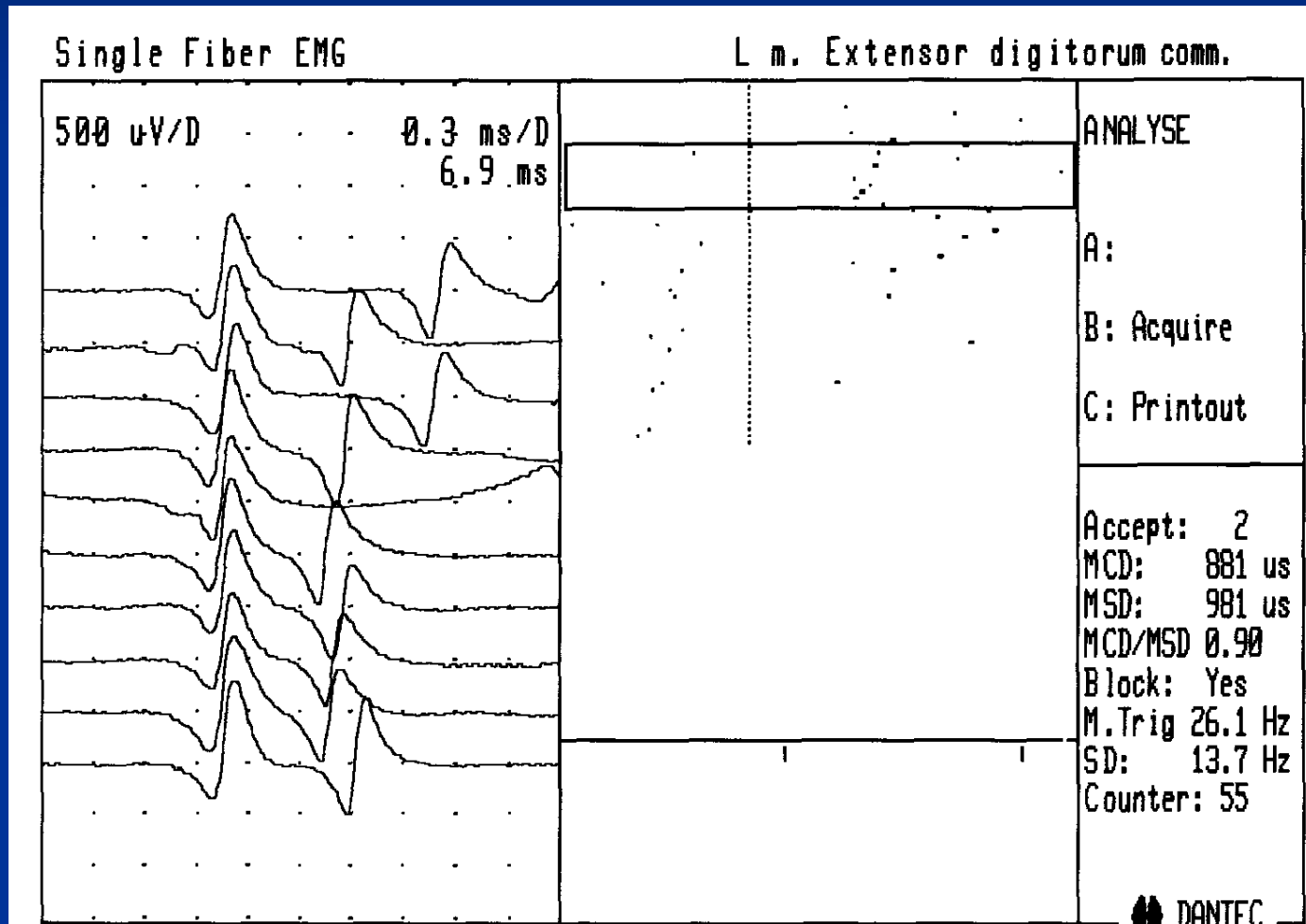


TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR A NIVEL PRESINÁPTICO

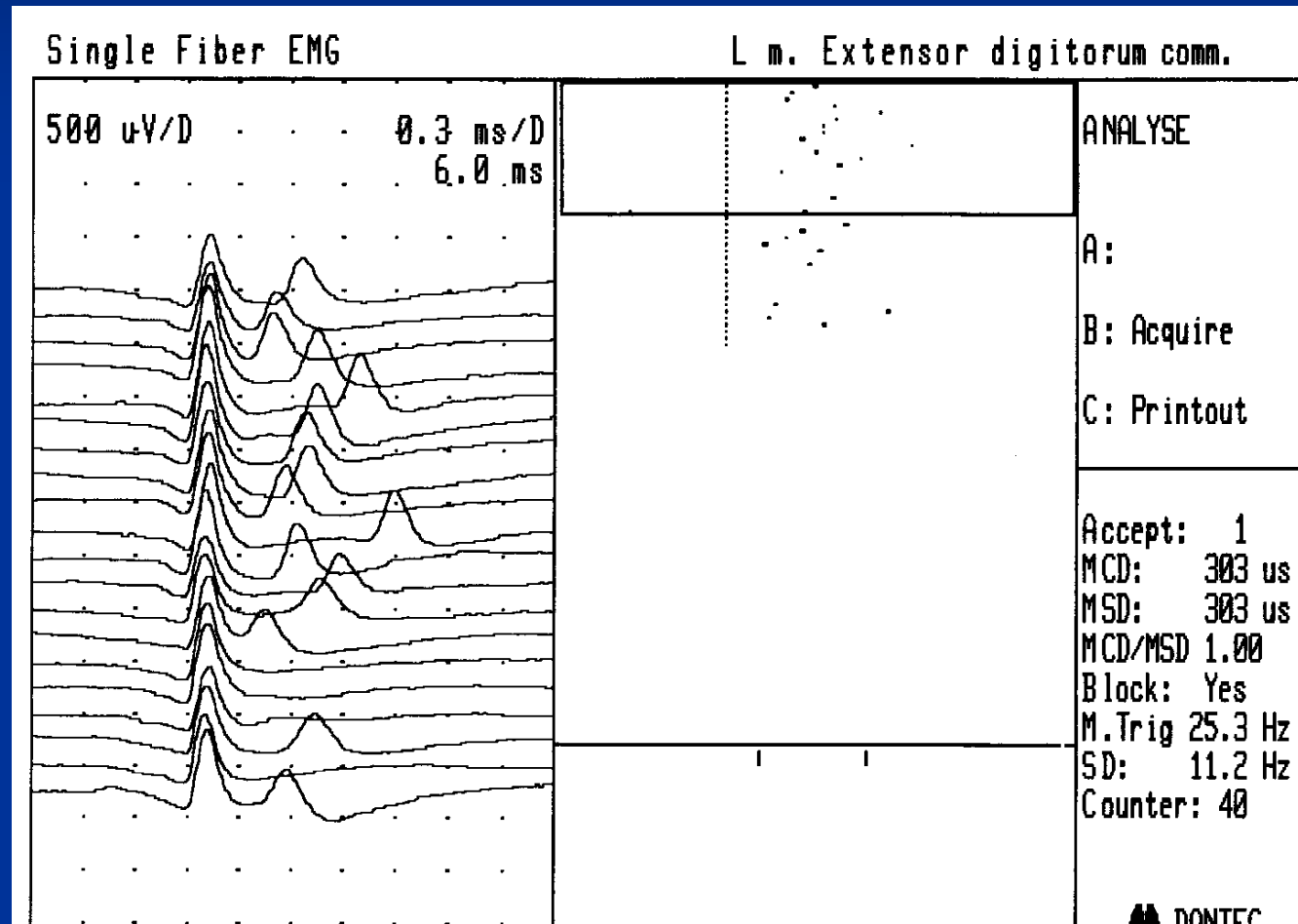
SÍNDROME DE EATON-LAMBERT

- Ac frente a la parte activa de la membrana presináptica → Se libera menos Ach
- EMG FU:
 - ↑ Jitter y bloqueos del impulso.
 - DF suele ser normal
- EMG FU no muestra ventajas diagnósticas evidentes con respecto a la estimulación repetitiva

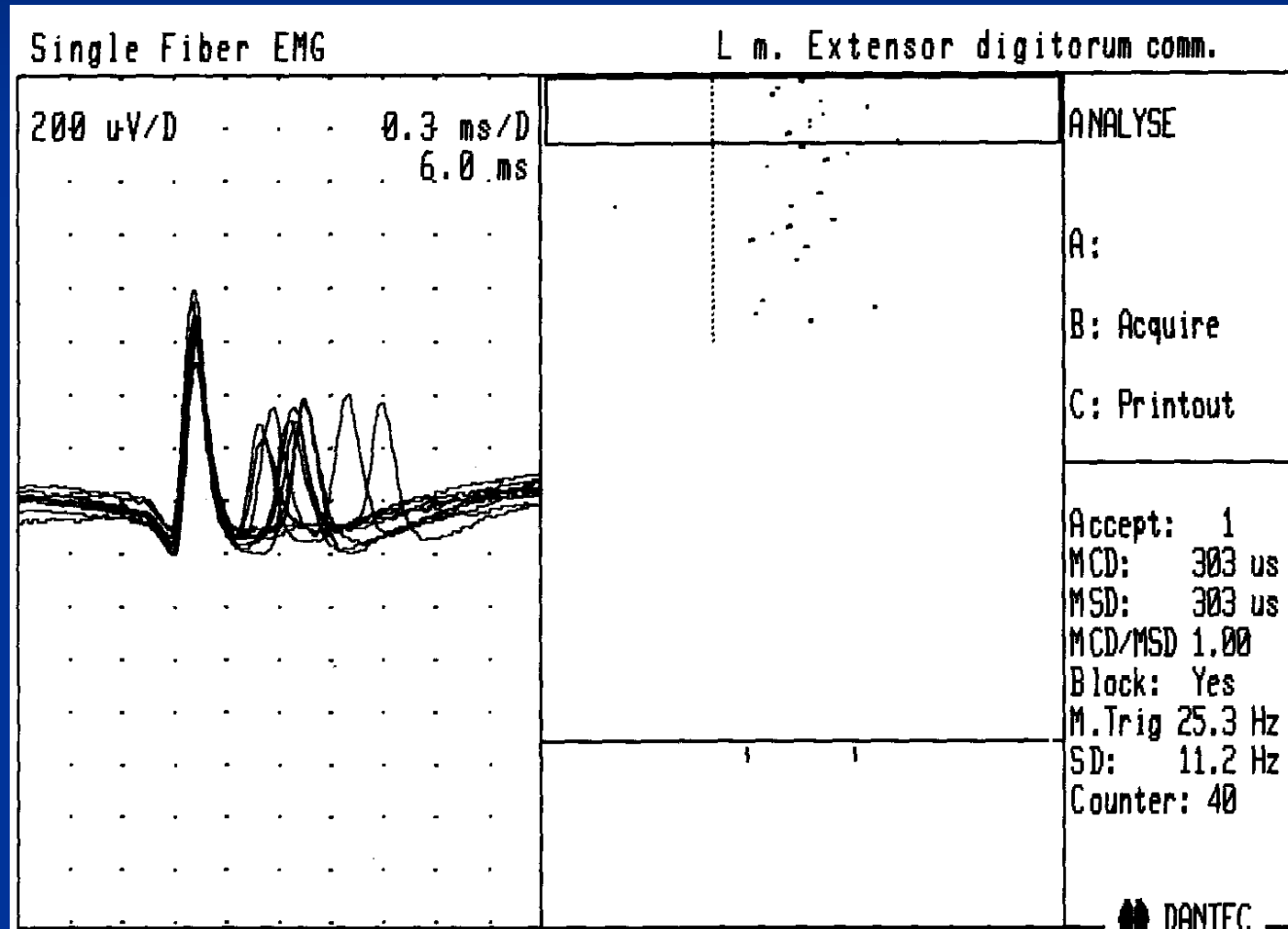
Eaton-Lambert



Eaton-Lambert



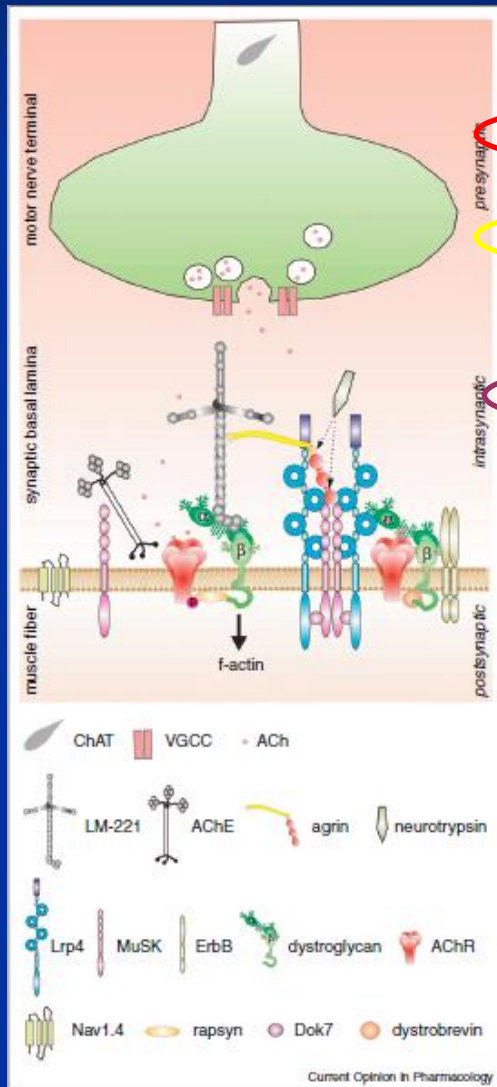
Eaton-Lambert



BOTULISMO

- La toxina botulínica actúa a nivel del terminal presináptico bloqueando la liberación de Ach
- EMGFU:
 - Bloqueos con valores del MCD sólo ligeramente aumentado
 - ↑ Jitter
 - DF suele ser normal

Síndromes miasténicos congénitos



Syndrome

Gene

Main pathology

Presynaptic

Choline acetyltransferase (ChAT) deficiency

CHAT

Reduced acetylcholine synthesis

Synaptic

Acetylcholinesterase (AChE) deficiency/COLQ

COLQ

Paucity of AChE
Increased lifetime of acetylcholine within synaptic cleft
AChR desensitisation
Excitotoxic end-plate myopathy

Postsynaptic

■ Receptor deficiencies, abnormalities of clustering or synaptogenesis

AChR deficiency

AChR subunit genes

■ ϵ subunit: *CHRNE*

■ α subunit: *CHRNA*

■ β subunit: *CHRNA*

■ δ subunit: *CHRNA*

The ϵ subunit is invariably affected (see text)

Reduced expression of AChR

Rapsyn

RAPSN

Impaired clustering of AChR

DOK7

DOK7

Synaptopathy; small and simplified presynaptic and postsynaptic structures

GFPT1

GFPT1

Not ascertained

DPAGT1

DPAGT1

Abnormal glycosylation of synaptic components AChR deficiency

Escobar syndrome

AChR γ subunit: *CHRNA*

Loss of fetal AChR

■ Kinetic abnormalities

Slow channel syndrome

CHRNE, *CHRNA*, *CHRNA* or *CHRNA*

Prolonged AChR channel opening
Excitotoxic end-plate myopathy

Fast channel syndrome

CHRNE, *CHRNA* or *CHRNA*
CHRNA theoretically possible though not reported

Abnormally brief AChR channel opening

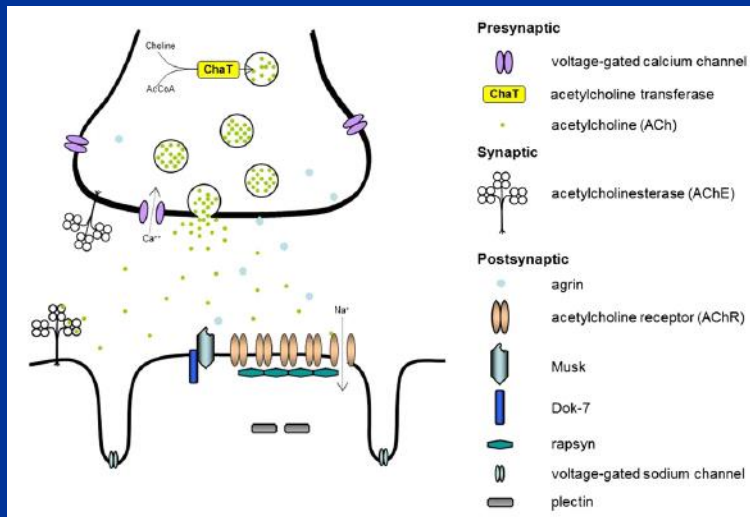
Síndromes miasténicos congénitos

Current status of the congenital myasthenic syndromes

Andrew G. Engel *

Departments of Neurology and Neuromuscular Research Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States

Received 11 September 2011; received in revised form 11 October 2011; accepted 13 October 2011



Prevalencia estimada: aprox 4/1000000

Classification and relative frequency of congenital myasthenic syndromes based on index patients observed at the Mayo Clinic^a.

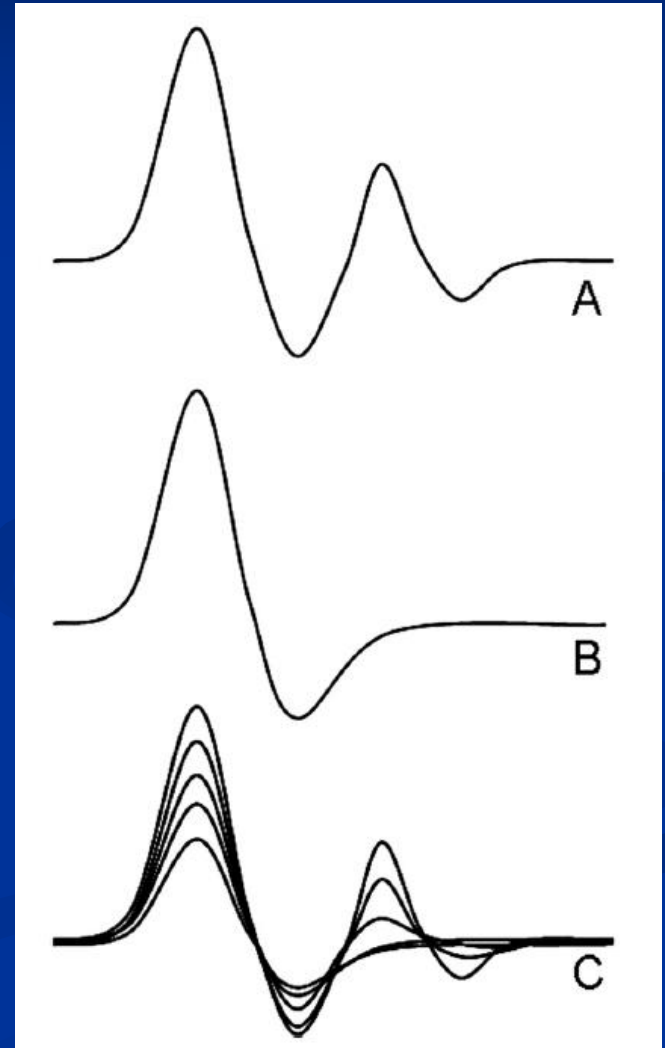
Defect site	Index cases	Relative frequency (%)
<i>Presynaptic (5.9%)</i>		
Choline acetyltransferase	17	5.3
Paucity of synaptic vesicles ^b	1	0.3
Congenital Lambert–Eaton-like syndrome ^b	1	0.3
<i>Synaptic Basal Lamina (13.7%)</i>		
Endplate AChE deficiency	43	13.4
β-2 laminin deficiency	1	0.3
<i>Postsynaptic (68%)</i>		
Primary AChR deficiency with/without kinetic abnormality	109	34
Primary kinetic abnormality with/without AChR deficiency	58	18.1
Rapsyn deficiency	48	15
Plectin deficiency	2	0.6
Na-channel myasthenia	1	0.3
<i>Defects in mechanisms governing endplate development and maintenance (12.5%)</i>		
Dok-7 myasthenia	31	9.7
Glutamine–fructose-6-phosphate transaminase deficiency (GFPT1)	8	2.5
Myasthenic syndrome associated with centronuclear myopathy ^b	1	0.3
Total	321	100

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS PRESINÁPTICOS

- Los menos frecuentes
- Gran heterogenicidad
- Pocos casos caracterizados

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS SINÁPTICOS

- Más frecuente: deficiencia de acetilcolinesterasa
- Neurofisiología:
 - Estimulo aislado: CMAP repetitivo
 - Estímulo aislado tras contracción: Desaparición 2º componente
 - Repetitiva: Decremento de ambos componentes

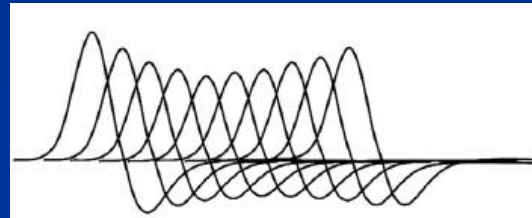


SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS POSTSINÁPTICOS

- Los más frecuentes
- Gran variación en clínica y electromiografía
- Heterogenicidad de mutaciones y sus efectos en los receptores de acetilcolina.

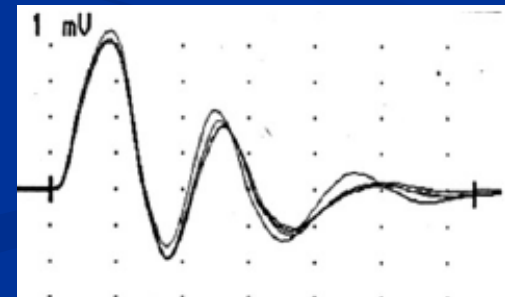
SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS POSTSINÁPTICOS

- Deficiencia primaria de receptores de ACh



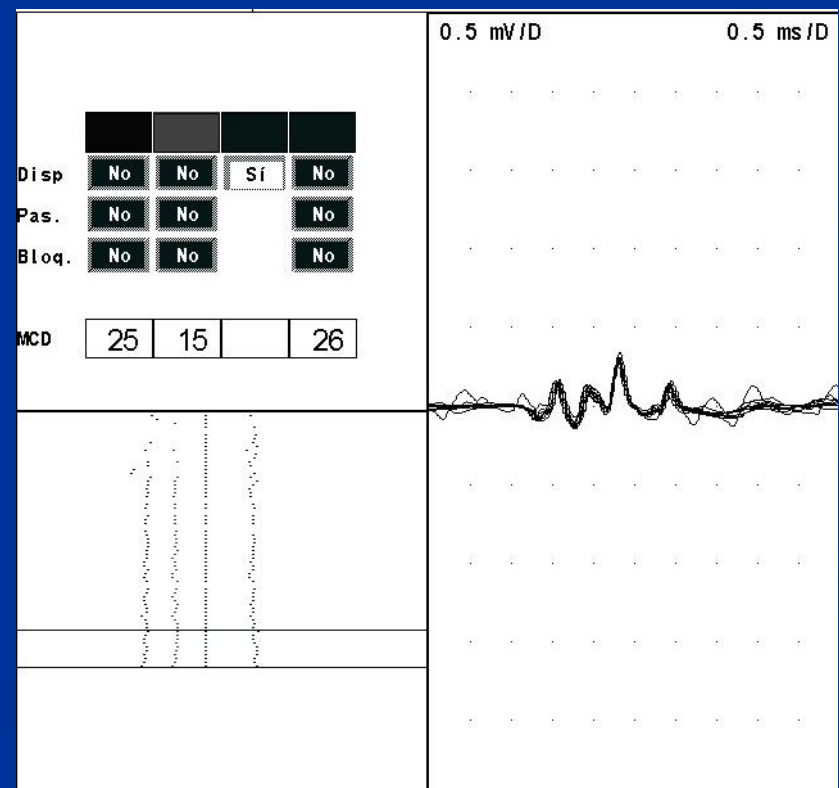
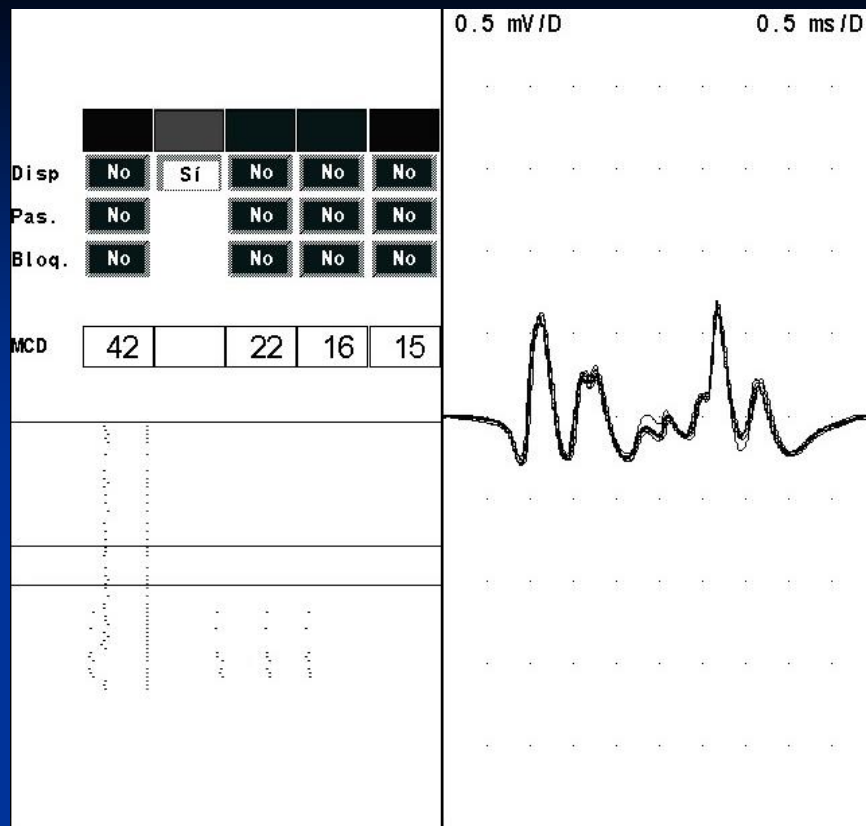
- Sdr. del canal lento

- Doble respuesta del potencial evocado
- Acentuada con edrofonio



Dx DIFERENCIAL: DISTROFIAS MUSCULARES

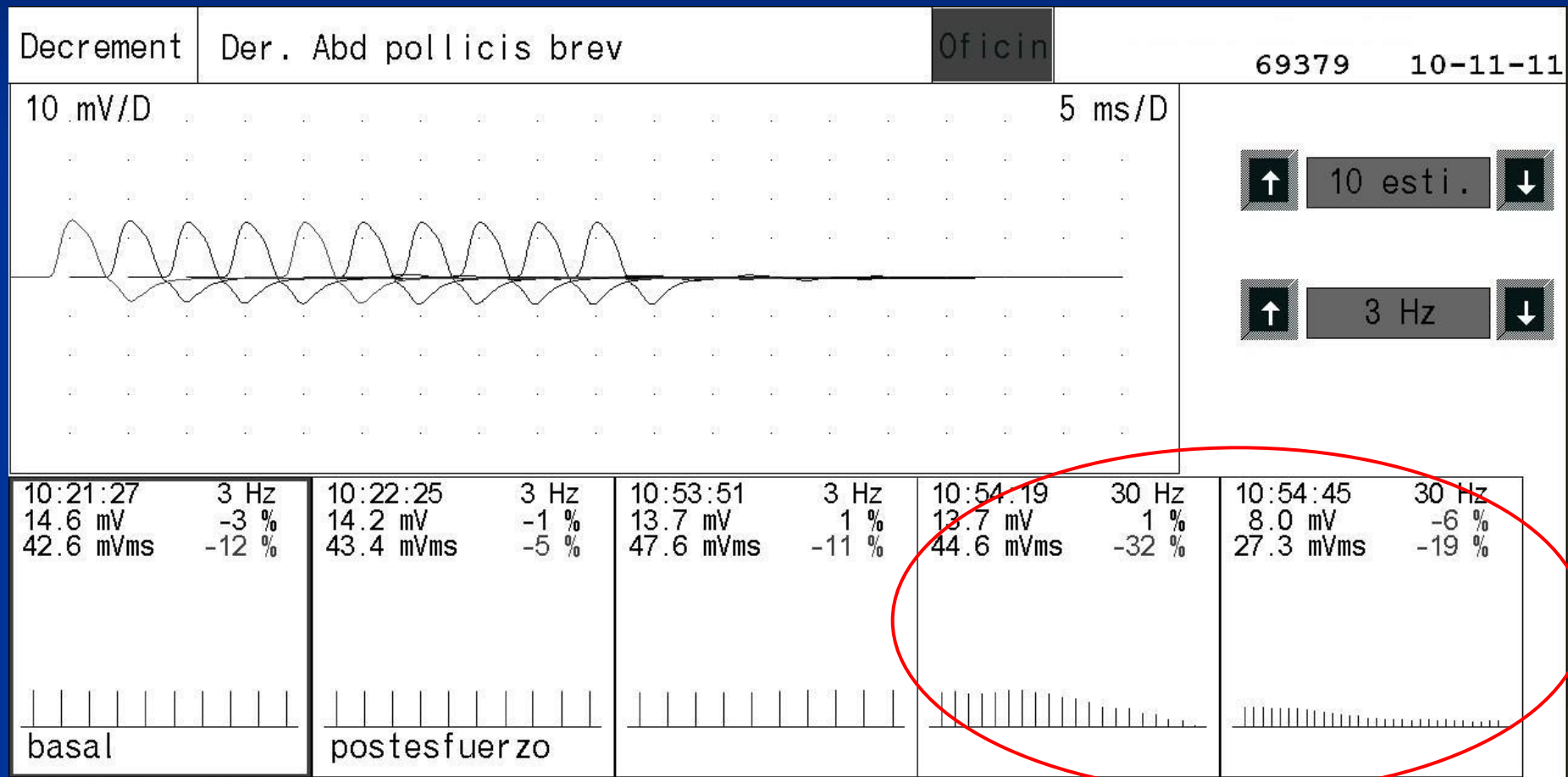
- La arquitectura de la UM cambia por pérdida de fibras y mezcla de hipertrofia y atrofia de fibras supervivientes → marcada variabilidad de la velocidad de propagación del impulso
- EMFU:
 - ↑ DF (sobre todo en la Enf. De Duchenne)
 - Potenciales complejos de larga duración



Dx. Diferencial: miotonías

- Jitter normal o moderadamente ↑ por trastornos de la transmisión del impulso a lo largo de la fibra muscular o de la función de la membrana de la placa motora
- E. repetitiva:
 - Normal a baja frecuencia
 - Decremento a alta frecuencia (progresivo, mayor al aumentar la frecuencia)

Miotonía congénita



Gracias

