

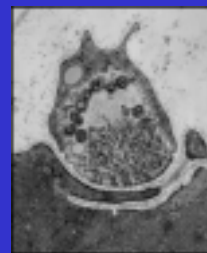
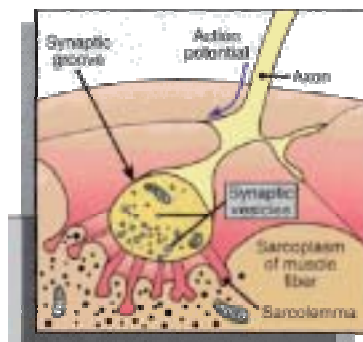
# LA TRASMISSIONE NEUROMUSCOLARE

Bussolengo Ottobre 2002

Dottor Carlo Guidi

La trasmissione neuromuscolare è una serie di eventi elettrochimici che permette la trasformazione di un potenziale d'azione dell'assone motorio in un potenziale d'azione delle fibre muscolari che da esso dipendono.

## Neuromuscular Junction



## GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

ACETILCOLINA

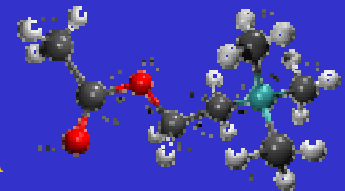
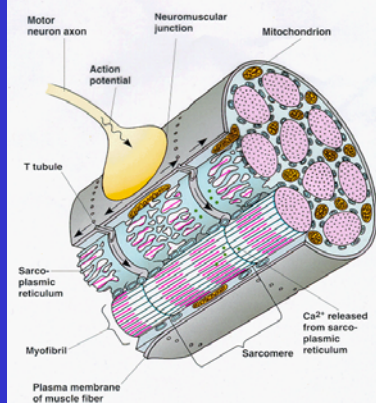


Figure 45.29 The role of the muscle fiber's sarcoplasmic reticulum and T tubules in contraction



La combinazione della acetilcolina con il recettore colinergico produce un potenziale a livello della placca motrice (*end plate potential*) che al di sopra di un valore soglia genera un potenziale d'azione che si propaga lungo la fibra muscolare e dà luogo a una catena di eventi che portano all'accorciamento del sarcomero

## ACQUIRED NMJ DISORDERS

Botulism  
Myasthenia gravis  
Autoimmune myasthenia gravis  
Childhood MG  
Drug-induced MG  
Neonatal Transient MG  
Ocular  
Anti-AChR Antibody-Negative  
Thymoma  
Domestic animals  
Myasthenic syndrome (Lambert-Eaton)  
Snake venom toxins

## CONGENITAL A/FAMILIAL NMJ DISORDERS

Genetic location  
AChR: 3p21  
Congenital AChR deficiency  
Congenital AChR deficiency (BAT, 6q11)  
Congenital AChR deficiency (A1, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A2, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A3, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A4, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A5, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A6, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A7, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A8, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A9, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A10, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A11, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A12, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A13, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A14, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A15, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A16, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A17, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A18, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A19, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A20, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A21, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A22, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A23, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A24, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A25, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A26, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A27, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A28, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A29, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A30, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A31, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A32, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A33, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A34, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A35, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A36, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A37, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A38, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A39, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A40, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A41, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A42, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A43, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A44, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A45, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A46, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A47, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A48, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A49, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A50, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A51, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A52, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A53, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A54, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A55, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A56, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A57, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A58, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A59, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A60, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A61, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A62, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A63, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A64, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A65, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A66, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A67, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A68, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A69, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A70, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A71, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A72, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A73, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A74, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A75, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A76, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A77, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A78, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A79, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A80, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A81, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A82, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A83, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A84, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A85, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A86, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A87, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A88, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A89, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A90, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A91, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A92, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A93, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A94, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A95, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A96, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A97, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A98, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A99, 10q24)  
Congenital AChR deficiency (A100, 10q24)

## MIASTENIA GRAVIS

Malattia autoimmune dovuta al blocco dei recettori colinergici muscolari da parte di autoanticorpi, che si manifesta con abnorme affaticabilità muscolare corretta dal riposo e dall'utilizzo di farmaci anticolinesterasici

Prevalenza di 14/100.000

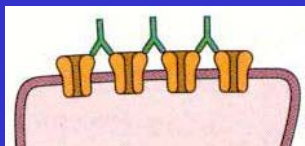
Femmine/Maschi circa 1:1

Esordio dopo i 50 anni

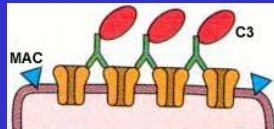
Non familiarità

Esordio a carico dei muscoli oculo-palpebrali (70%), oro-faringei e laringei (20%) raramente a carico degli arti

Ipostenia che varia nella giornata (peggio la sera) acuita dal caldo



PATOGENESI  
DEL DANNO  
RECETTORIALE



## FORME CLINICHE (Osserman 1958)

- GRUPPO I : localizzate non progressive
- GRUPPO II : generalizzate non progressive con o senza interessamento respiratorio
- GRUPPO III : generalizzate a rapida evoluzione e interessamento respiratorio
- GRUPPO IV : evoluzione dopo i due anni delle forme I o II

## DIAGNOSI DI MIASTENIA (1)

Esame neurologico con manovre di affaticamento per evidenziare l'esauribilità

Test farmacologici (Tensylon)

Indagini elettrofisiologiche

- Stimolazione ripetitiva (RNS)
- Elettromiografia di singola fibra (SFEMG)

Dosaggio anticorpi antirecettore Ach circolanti (80% dei casi)

## DIAGNOSI DI MIASTENIA (2)

Studio dei movimenti oculari (elettroculografia e coordimetria)

TAC mediastinica (iperplasia timica o timoma associati)

Esami di laboratorio (funzione tiroidea, malattie del connettivo di origine autoimmune, anticorpi antimuscolo striato)

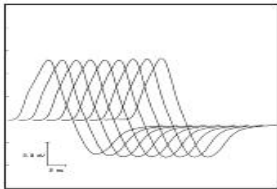
Impedenziometria acustica (riflesso stapediale)

### Ricerca dell'affaticamento palpebrale



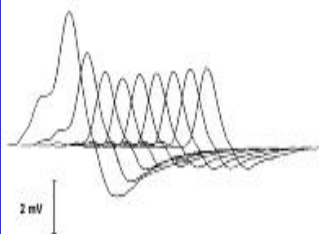
### STIMOLAZIONE RIPETITIVA A BASSA FREQUENZA

La risposta muscolare alla stimolazione elettrica di un nervo motorio è un indice indiretto della qualità della trasmissione neuromuscolare. Si utilizza una registrazione di superficie e una stimolazione sovramassimale ripetuta (frequenza media 3 Hz) e si considera il decremento di ampiezza del cMAP fra la prima risposta e le successive (soprattutto fra l'e IV o V) che è minimo o assente nel soggetto normale e superiore al 10% nel paziente miastenico



← NORMALE

MIASTENICO →



La stimolazione ripetitiva si può applicare a muscoli segmentari e del distretto cranio cervicale ma è poco sensibile nelle forme oculari pure (che sono la maggioranza) e se eseguita su muscoli distali senza manovre di sensibilizzazione.



Stimolazione ripetitiva del trapezio

**RNS DEL MUSCOLO ANCONEO  
(Is+Srp)  
(Rizzone et al.)**



## METODOLOGIA

- Registrazione di superficie con stimolazione del radiale all'omero
- Posizionamento di sfigmomanometro al braccio che viene gonfiato 20 mm Hg sopra la pressione sistolica (ischemia)
- Affaticamento durante ischemia con stimolazione continua sovrastimolazione a 5 Hz per 2-2,30-3-3,30 e 4 minuti
- Mantenendo l'ischemia si somministrano 10 stimoli sovrastimolazione a 3 Hz ogni 30 secondi per quattro volte
- CONTROLLO DELLA TEMPERATURA (31-32 °C)

## RISULTATI 1

La stimolazione ripetitiva prolungata sotto ischemia dopo 2,30 minuti è sufficiente a provocare un decremento della I-IV fino al 13%

### NEI SOGGETTI NORMALI,

Pertanto utilizzando una Is+Srp di tale durata si definisce patologico un decremento superiore al 17%.

## RISULTATI 2

Nei pazienti miastenici con positività del test sull'anconeo (a-RNS) solo una minoranza presenta positività della RNS anche in altri distretti

La positività in altri distretti è sempre correlata a positività quantitativamente maggiore della a-RNS

### TEST DIAGNOSTICO DI PRIMA SCELTA





## SINDROME MIASTENIFORME DI LAMBERT-EATON (LEMS)

- Esordio con ipostenia prossimale agli arti poco frequente l'interessamento oculare
- Migliorata da breve ed intenso esercizio fisico peggiorata da sforzi prolungati
- Associazione con neoplasia maligna (80%)
- Patologia disimmune dei canali del  $Ca^{++}$  nella membrana presinaptica
- Forme non paraneoplastiche associate ad altre malattie autoimmuni

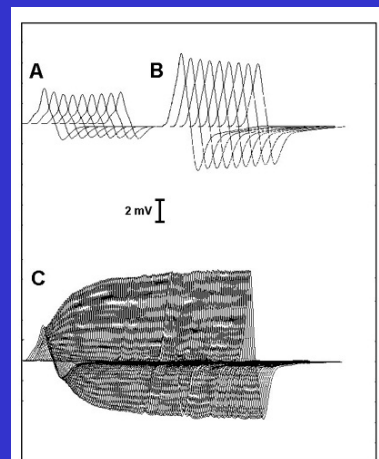
## STIMOLAZIONE RIPETITIVA AD ALTA FREQUENZA

La stimolazione ripetitiva ad alta frequenza (20-50 Hz) nel soggetto normale può provocare un aumento di ampiezza a parità di area per diminuzione della durata noto come

### PSEUDOFACILITAZIONE

Nella sindrome miasteniforme di Lambert Eaton (LEMS) è presente un incremento cospicuo di ampiezza con aumento o stabilità di durata e quindi un aumento dell'area del cMAP

### FACILITAZIONE



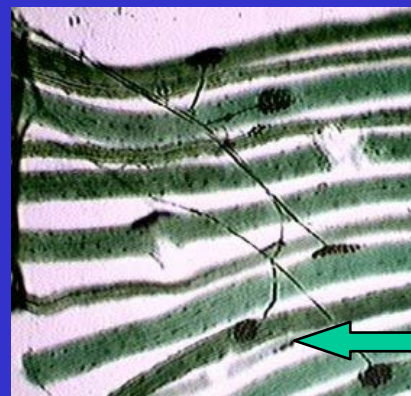
A: Base 3 Hz

B: Attivazione volontaria per 10 " 3Hz

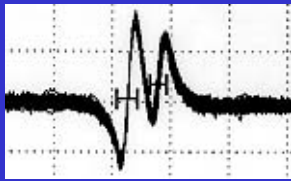
C: Facilitazione ad alta frequenza (30 Hz)

## ELETTROMIOGRAFIA DI SINGOLA FIBRA ( Ekstedt e Stalberg 1963)

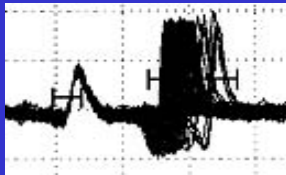
E' la registrazione con agolettrodo speciale dell'attività di due fibre muscolari appartenenti alla stessa unità motoria con misurazione dell'intervallo normalmente presente fra le due (JITTER) che risulta aumentato nella miastenia come pure in altre condizioni patologiche (esame altamente sensibile ma non specifico per MG)







← NORMALE



← MIASTENICO

## CALCOLO DEL JITTER IN SFEMG

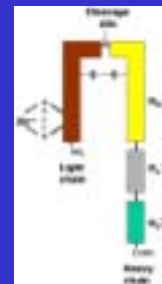
Variabilità dell'intervallo interpotenziale (IPI) fra scariche consecutive, espresso come valore medio delle differenze fra scariche consecutive (MCD) o non consecutive e assortite (MSD) secondo ordine crescente di intervallo fra una scarica e l'altra (IDI).

Se il rapporto MCD/MSD è  $> 1.25$  il jitter è = MSD se inferiore è = MCD

## VALORI NORMALI JITTER

- Muscoli frontali  $< 45 \mu\text{sec}$
- Bicipite brachiale  $< 35 \mu\text{sec}$
- Estensore comune dita  $< 55 \mu\text{sec}$
- Arti inferiori  $< 60 \mu\text{sec}$

## LA TOSSINA BOTULINICA



Si lega alla terminazione presinaptica introducendosi all'interno e impedisce la liberazione dell'acetilcolina dalle vescicole sinaptiche.

Rapida incubazione e comparsa di paralisi flaccida degli arti e del distretto cranico con importanti disturbi neurovegetativi e possibile paralisi respiratoria

La stimolazione ripetitiva a bassa frequenza può evidenziare un decremento e ridotta ampiezza del cMAP

La stimolazione ad alta frequenza (40 Hz) mostra incremento di risposta in circa il 50% dei casi

