

A microscopic image showing a neuromuscular junction. A dark, branching structure, likely a nerve terminal, is visible against a background of muscle fibers. The muscle fibers are arranged in parallel bundles, showing striations. The text "Doenças da Junção Neuromuscular" is overlaid in white, serif font.

Doenças  
da  
Junção Neuromuscular

- Sinapse
- Unidade Motora (UM)
- Junção neuromuscular (JNM)

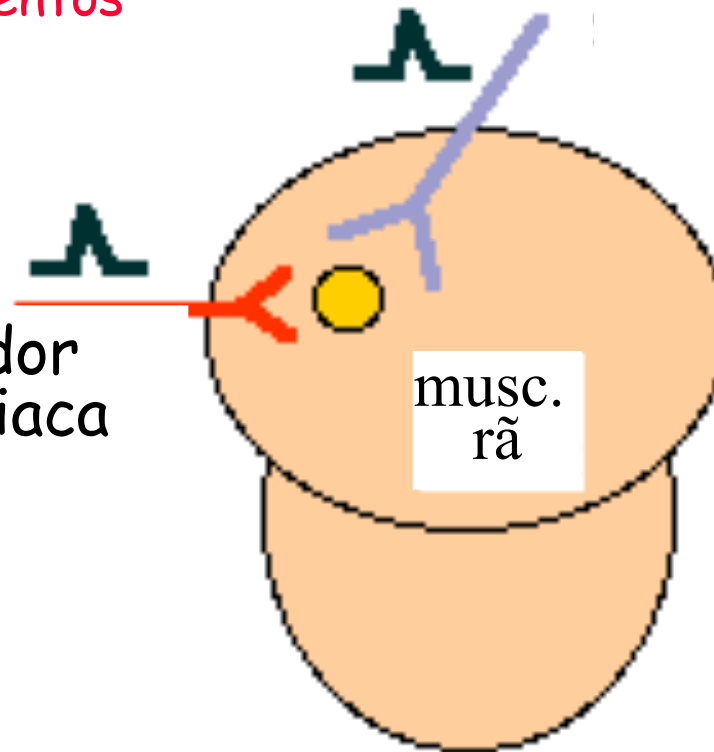
# Conceito de Sinapse

**Pergunta:**

se os impulsos elétricos  
são iguais, porque 1 nervo  
diminui e o outro  
aumenta os batimentos  
cardíacos?

n. vago diminui  
freq. cardíaca

n. acelerador  
freq. cardíaca



(Loewi 1903)

# Conceito de Sinapse



## Hipótese de Loewi:

est. nervo acelerador: libera **substância** que acelera o musculo cardíaco

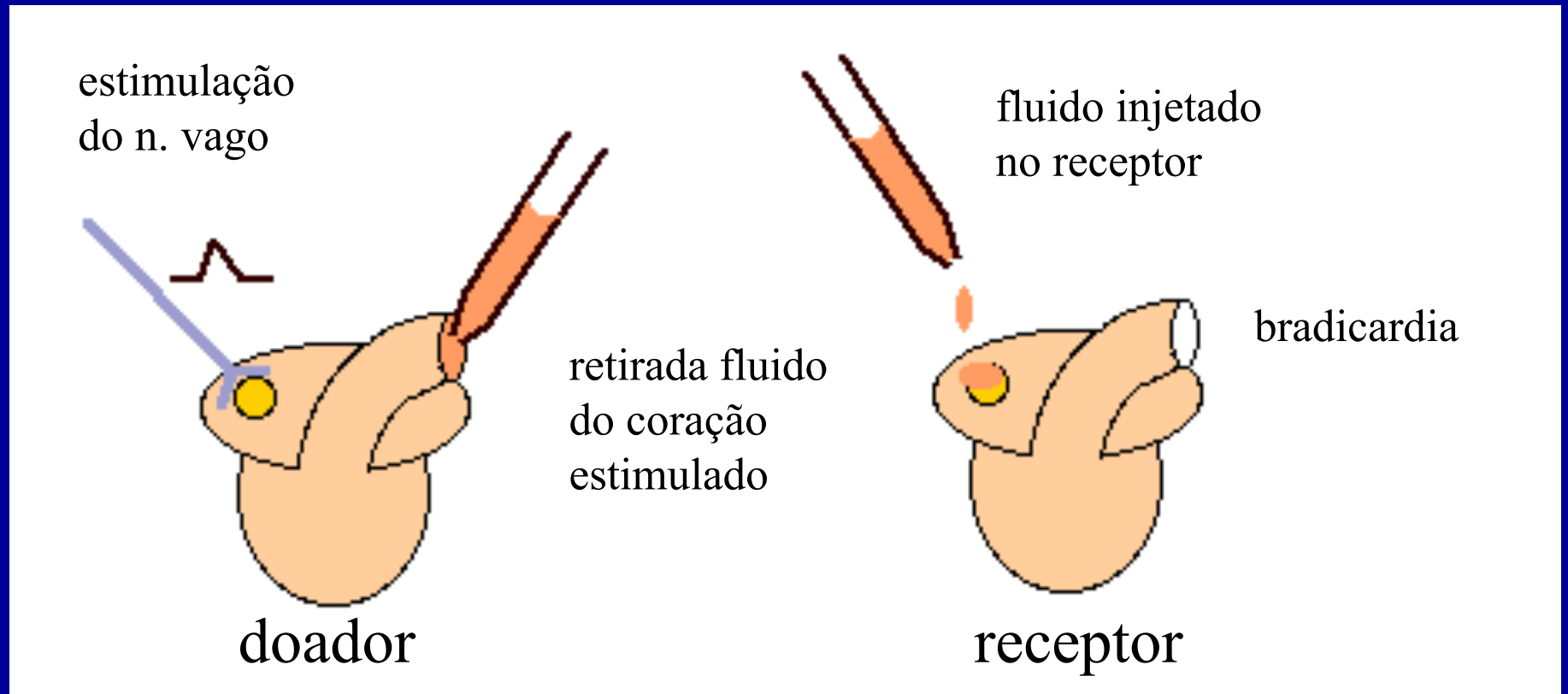


est. nervo vago: libera **substância** que alentece o musc. cardíaco

(Loewi 1903)

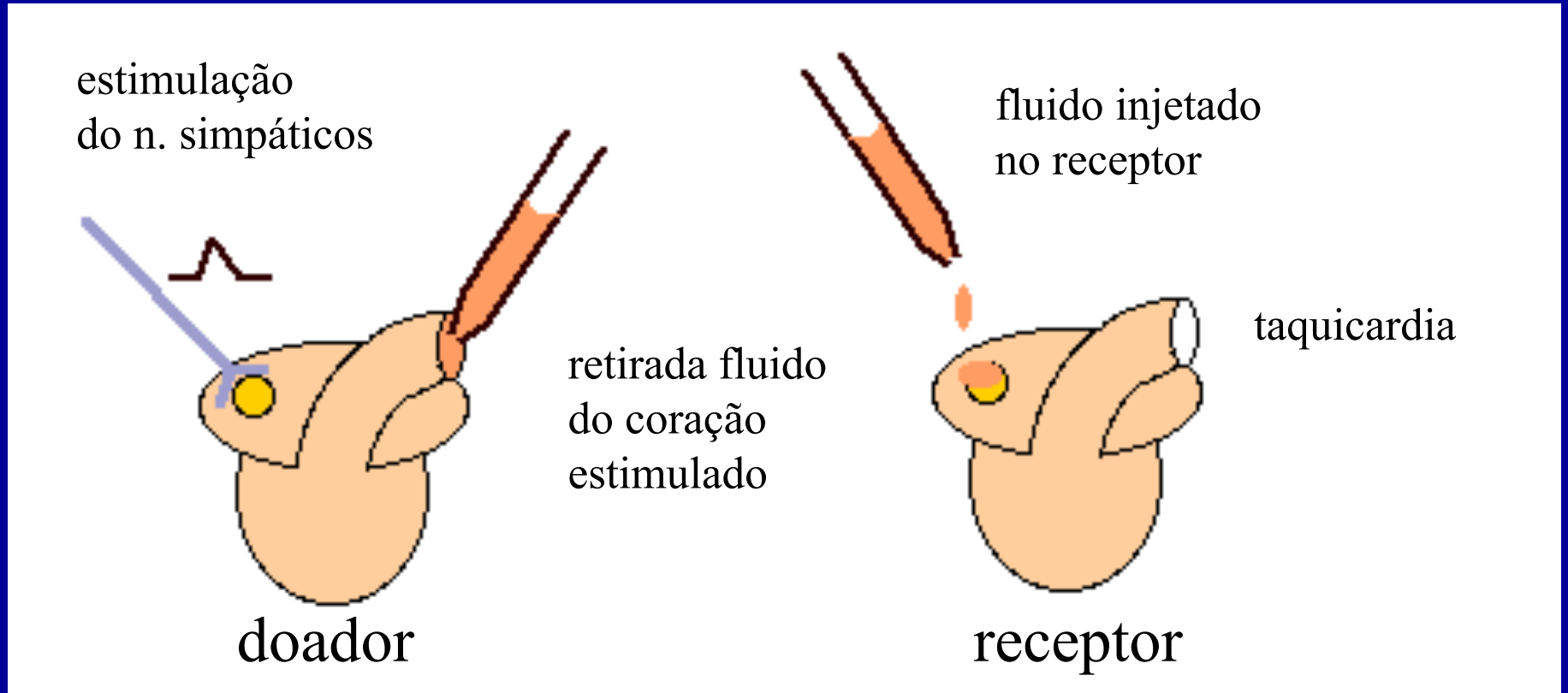


# Conceito de Sinapse



(Loewi 1920)

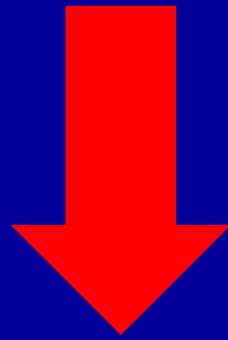
# Conceito de Sinapse



(Loewi 1920)

Substância estimuladora = noradrenalina

Substância alenteecedora = acetilcolina



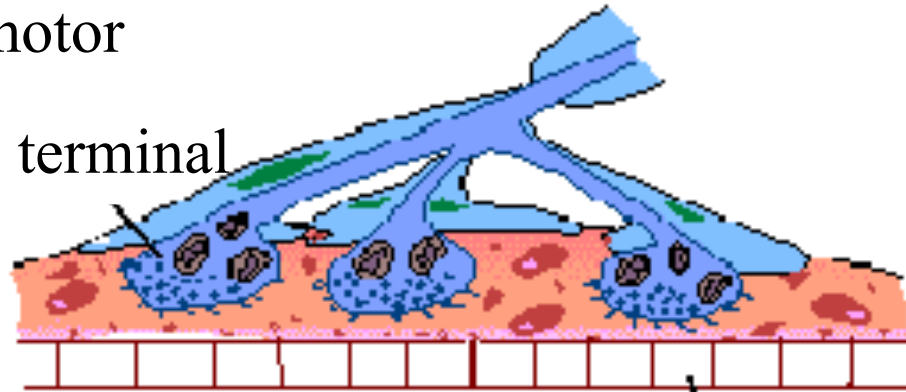
Neurotransmissores

# Unidade Motora

corpo celular neurônio motor



nervo terminal



miofibrila

axônio mielinizado

placa motora



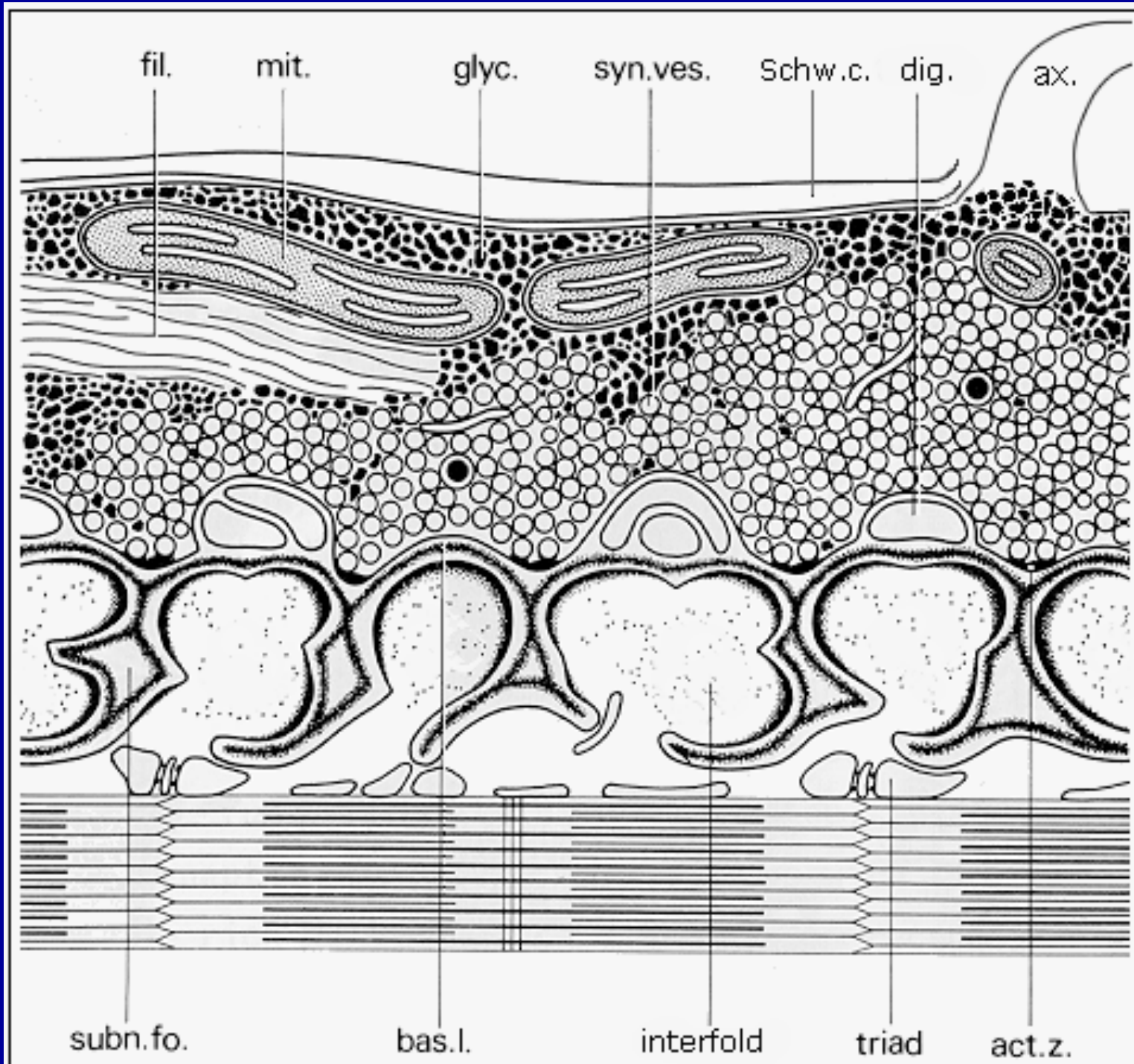
fibra muscular

# Características da JNM

- 1 - um único tipo de célula pré-sináptica (NMI)
- 2 - não há sobreposição cels pós-sinápticas
- 3 - um único potencial sináptico (potencial placa motora já é supramáximo)
- 4 - não há transmissão inibitória
- 5 - um único tipo de receptor pós-sináptico

# Objetivos da JNM (TNM)

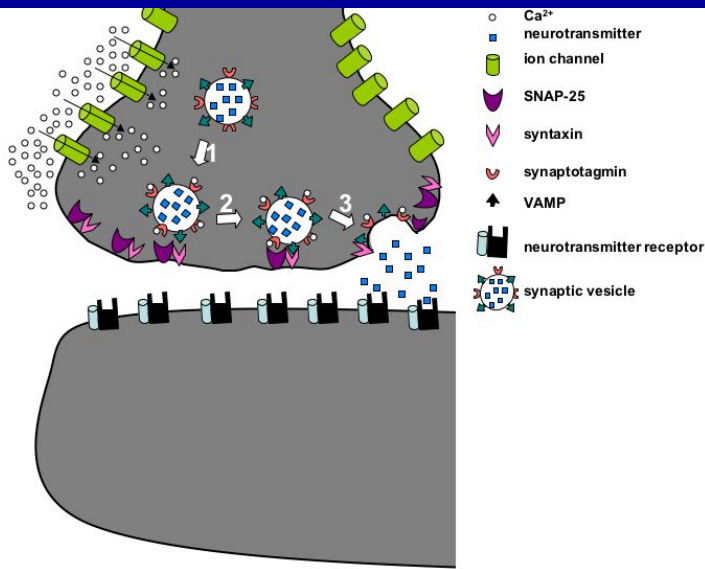
- 1 - rápida amplificação dos sinais neuronais
- 2 - modulação liberação do neurotransmissor





# Transmissão Neuromuscular

## Junção Neuromuscular



PA  $\blacktriangleright$   $\text{Ca}^{++}$   $\blacktriangleright$  Lib. Ach

Difusão  
Ach

PPM  $\blacktriangleright$  PA  $\blacktriangleright$  Contr  
Musc

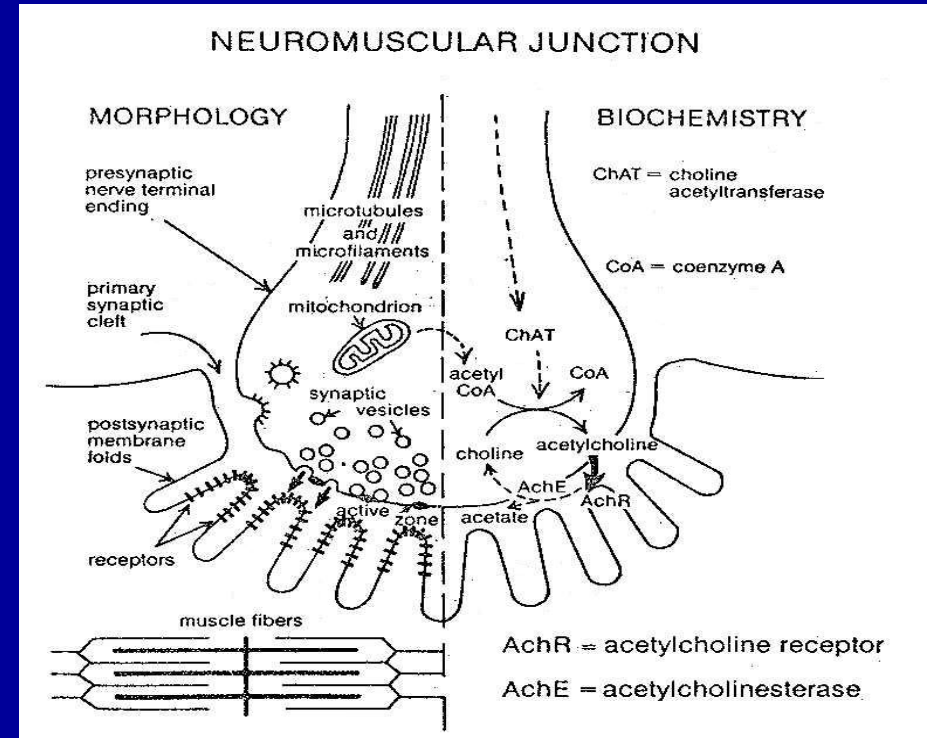
Terminal axônico

Fibra muscular

Fenda Sináptica

# Eventos da transmissão neuromuscular

- 1 - invasão do terminal nervoso por um PAN
- 2 - influxo de  $\text{Ca}^{++}$  ao terminal nervoso
- 3 - liberação de Ach pelas zonas ativas
- 4 - difusão da Ach pela fenda sináptica
- 5 - ligação da Ach ao RAch
- 6 - geração do PPM na fibra muscular
- 7 - geração do PAFM
- 8 - ação da AchE
- 9 - re-captação ativa da colina



# Conceitos Neurofisiologicos

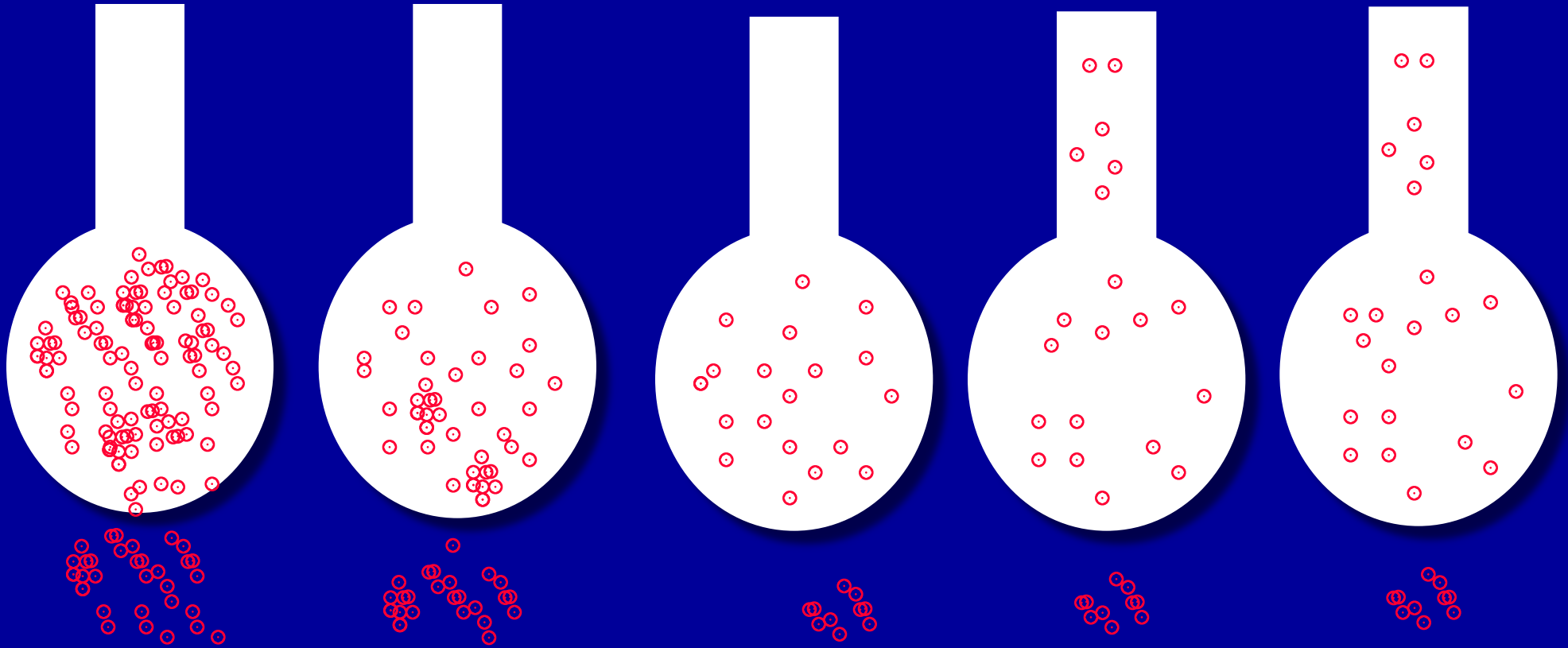
potencial de placa motora

potencial de ação

potencial de fibra muscular

potencial de ação muscular composto

# Transmissão Neuromuscular - JNM única



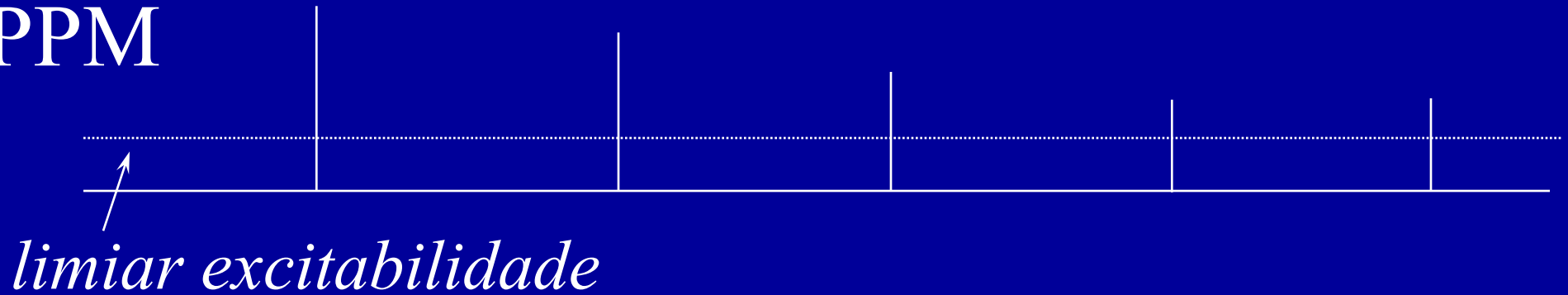
PPM



*limiar excitabilidade*

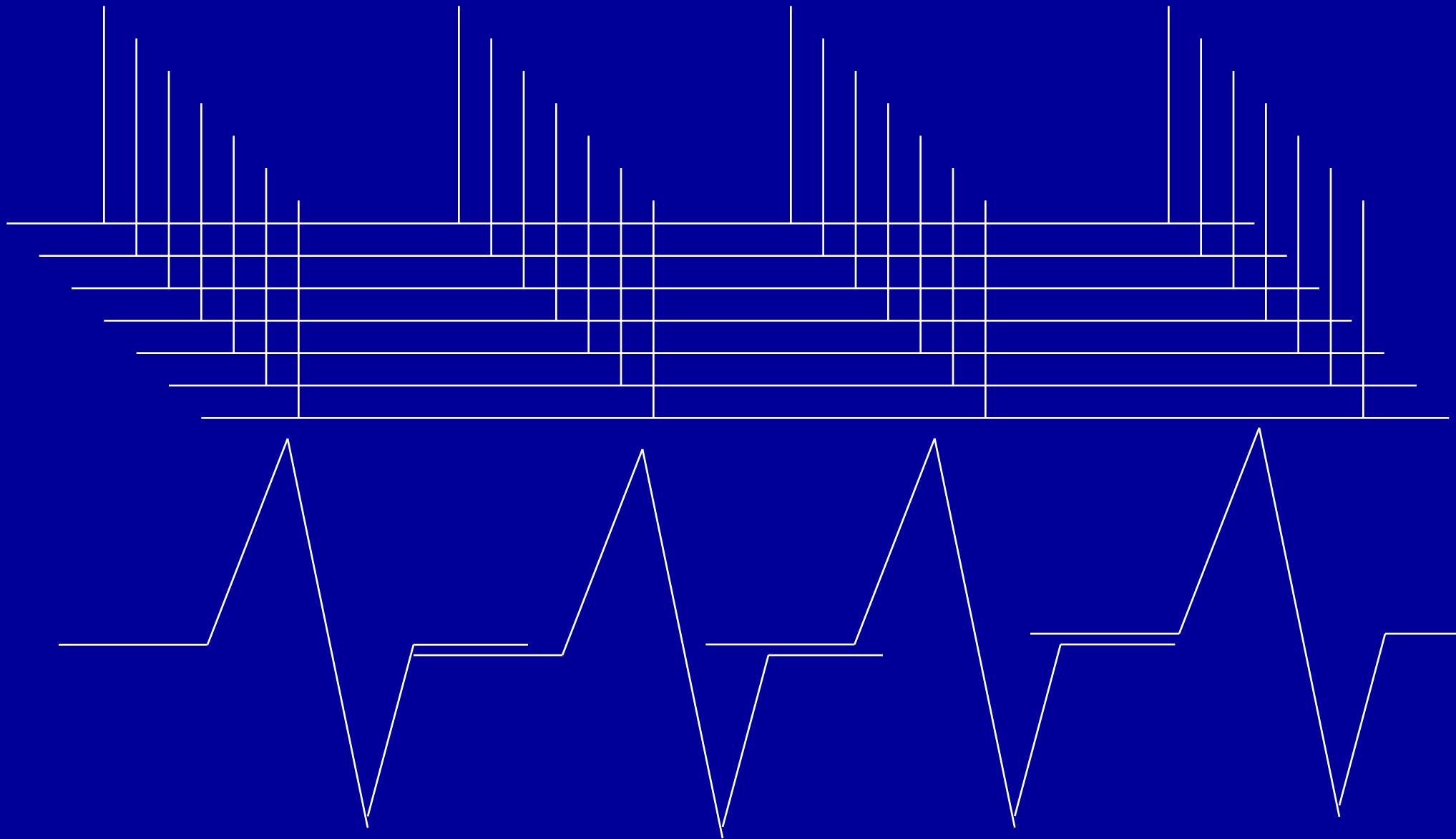
# Transmissão Neuromuscular - JNM única

PPM



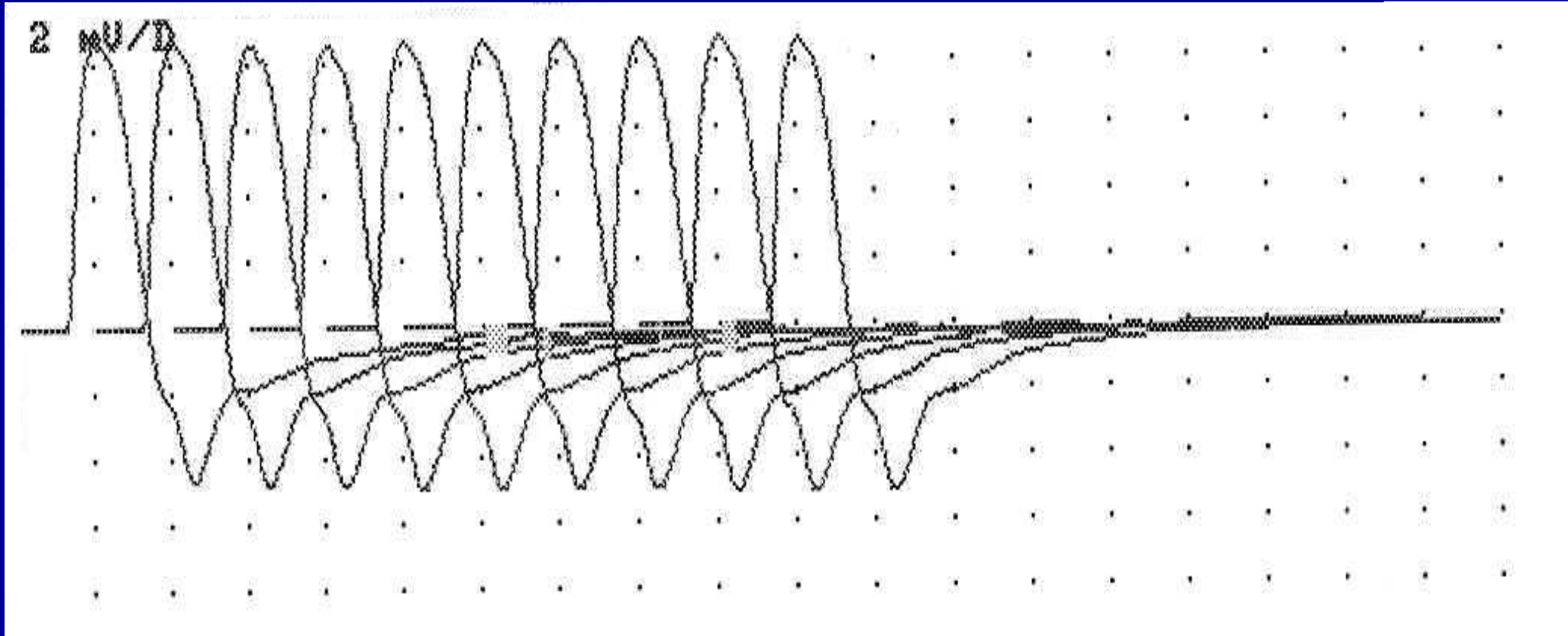
PAFM

# Transmissão Neuromuscular - todo o músculo



# Transmissão Neuromuscular

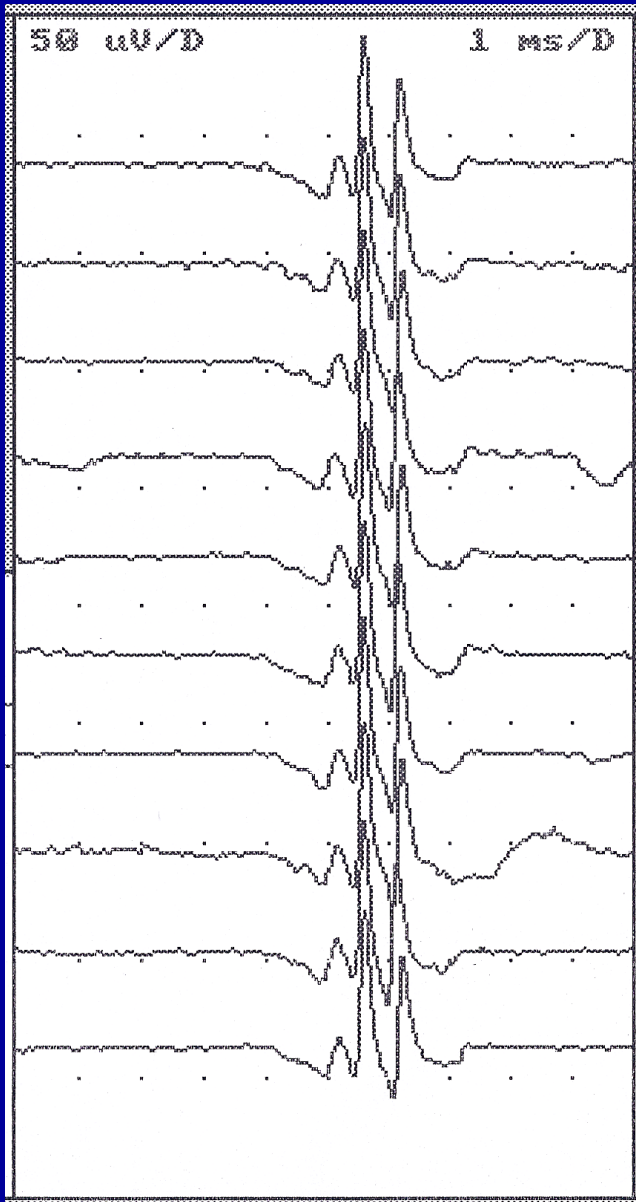
## Estimulação Repetitiva



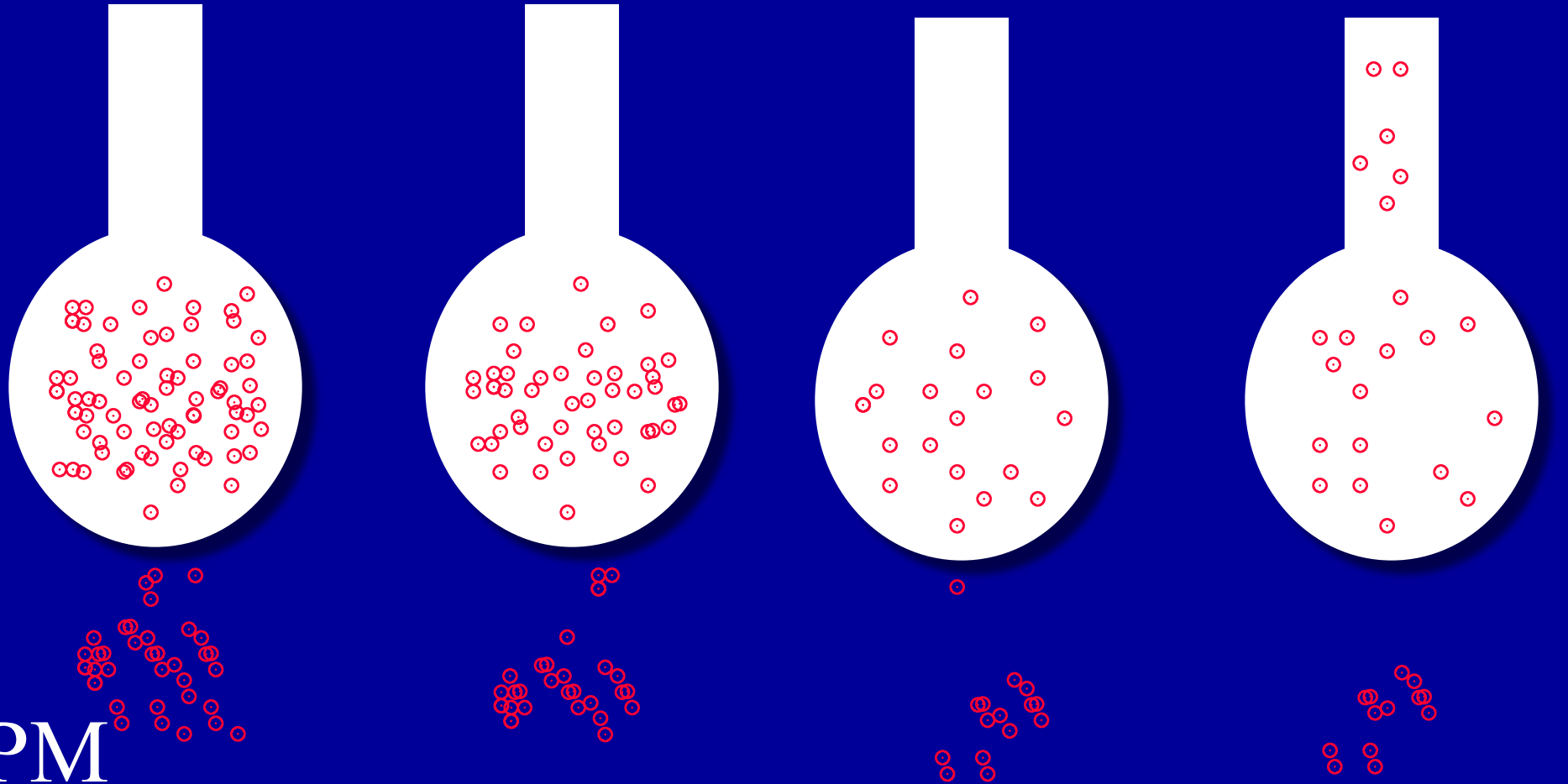


# Transmissão Neuromuscular

## EMG Fibra única



# Transmissão Neuromuscular - JNM única



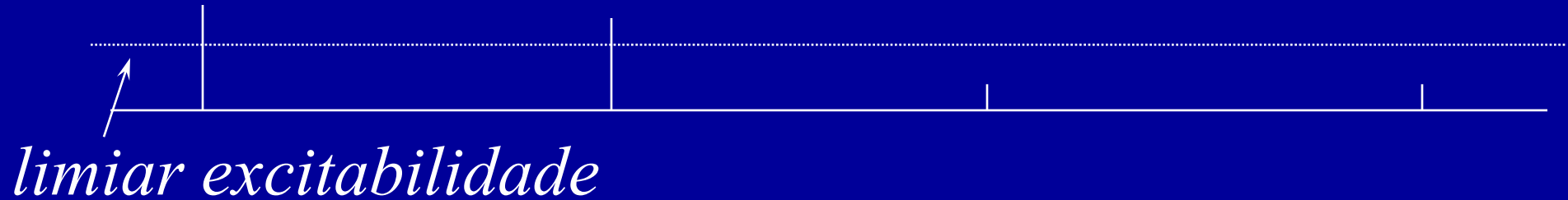
PPM

*limiar excitabilidade*

# Transmissão Neuromuscular - JNM única

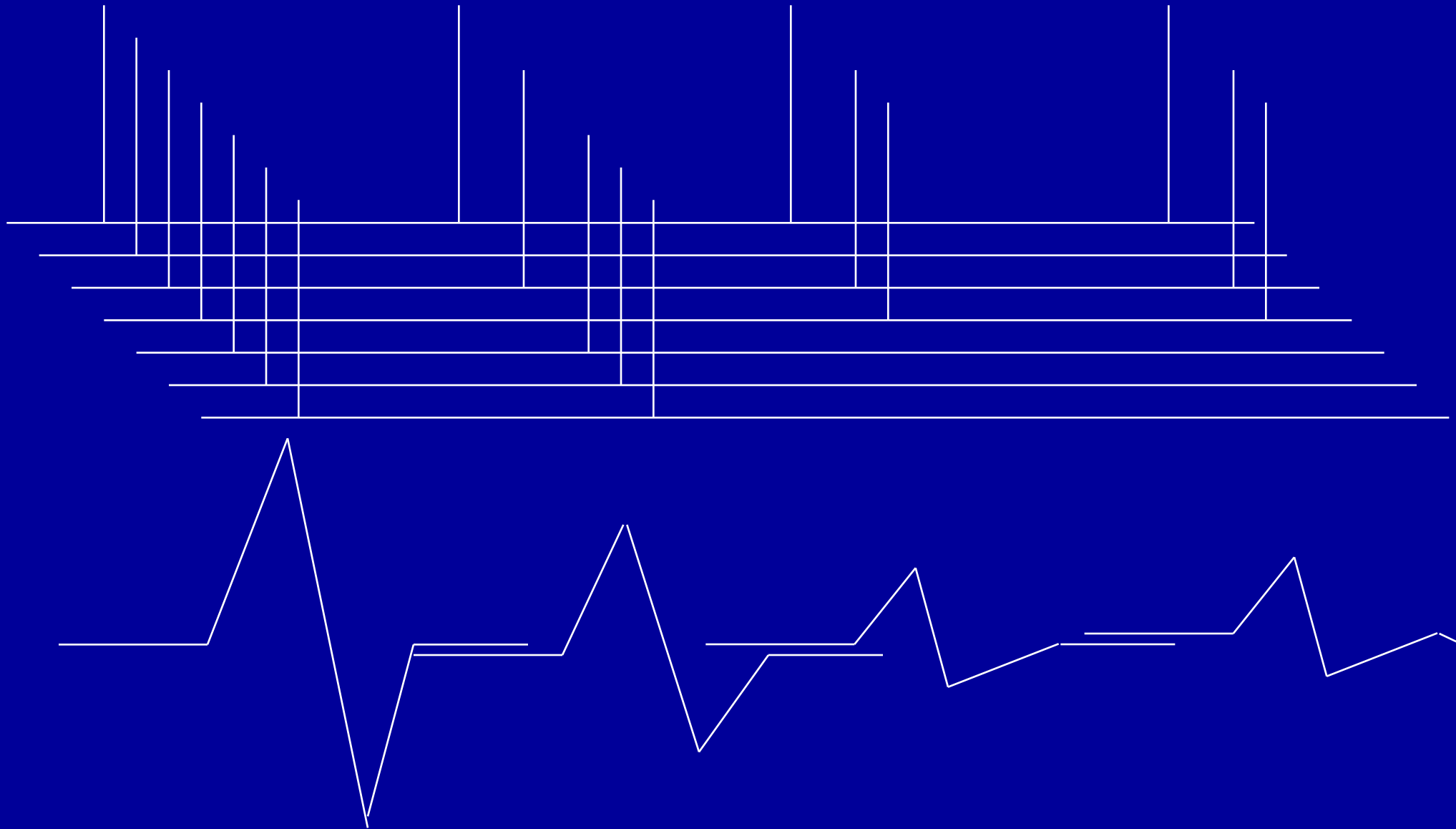
## Defeito Pós-sináptico

PPM



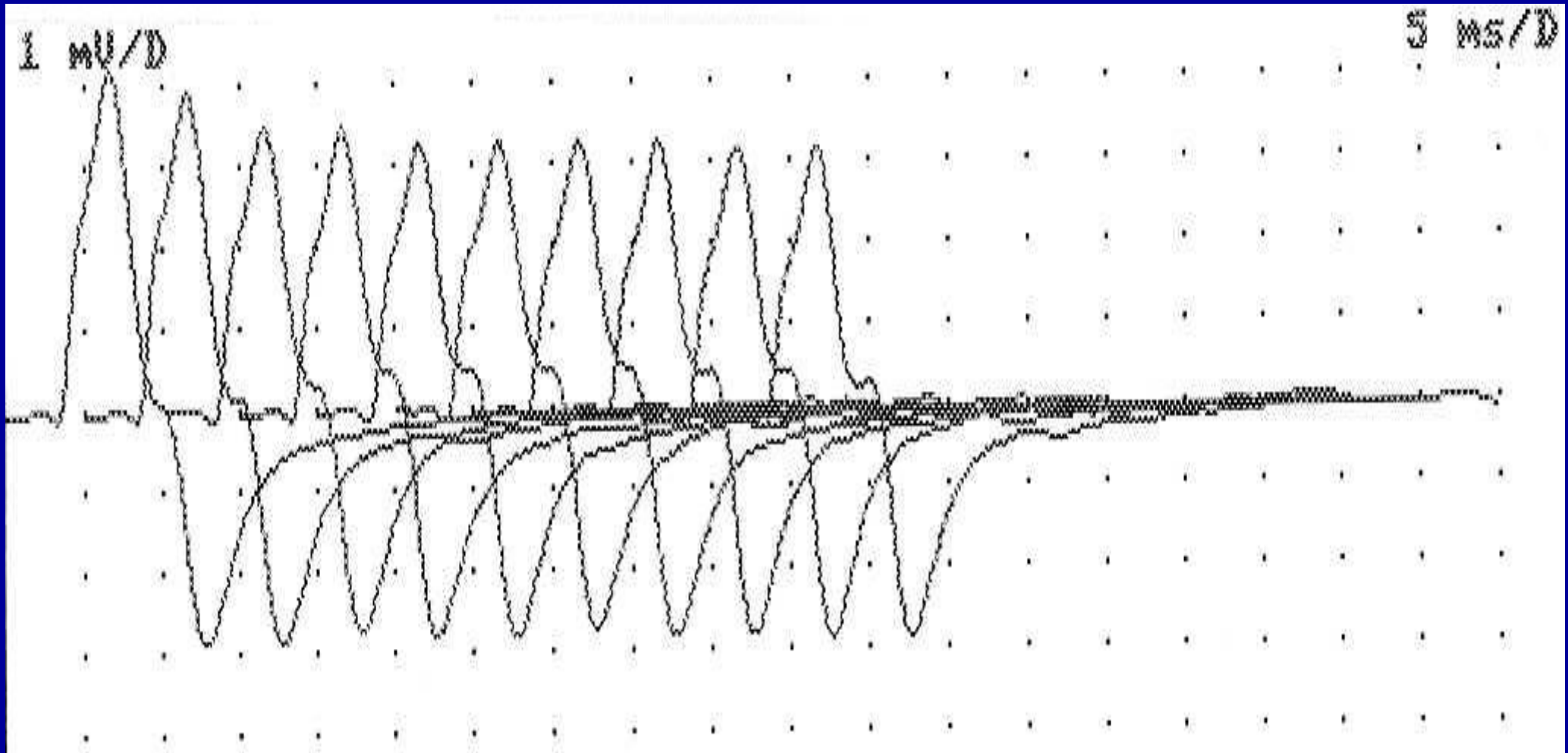
PAFM

# Transmissão Neuromuscular - todo o músculo



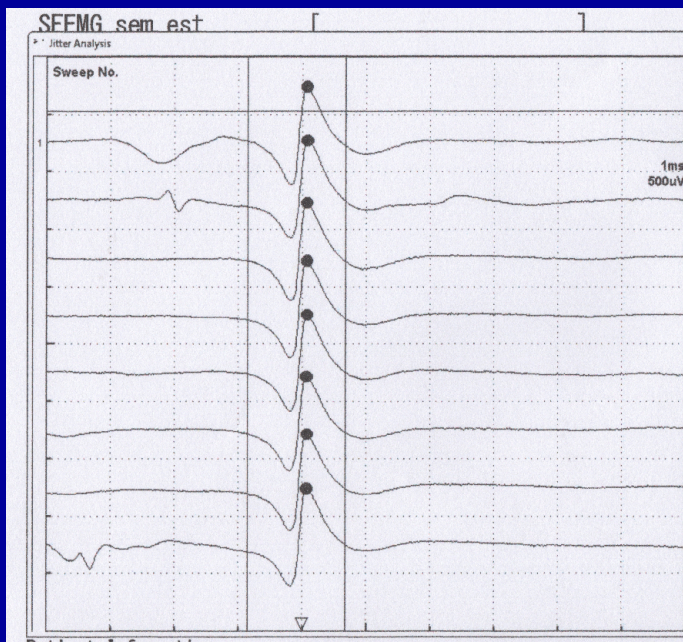
# Transmissão Neuromuscular

## Defeito Pós-sináptico

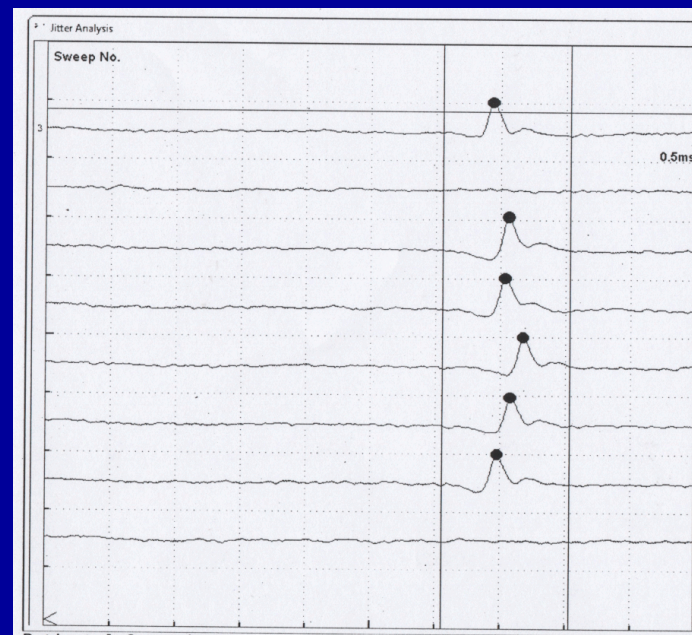


# Transmissão Neuromuscular

## Defeito Pós-sináptico – Fibra unica

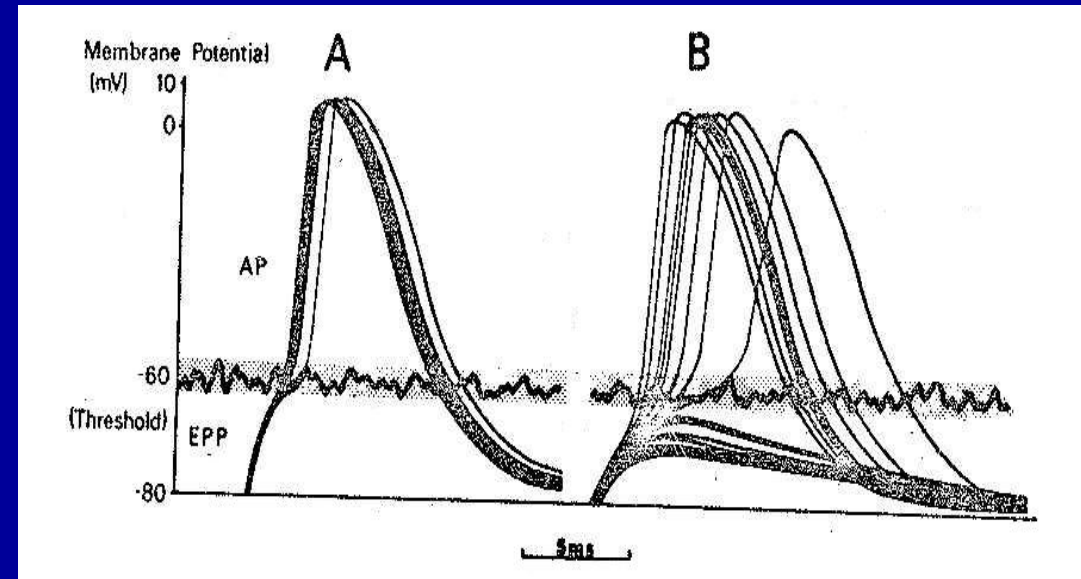
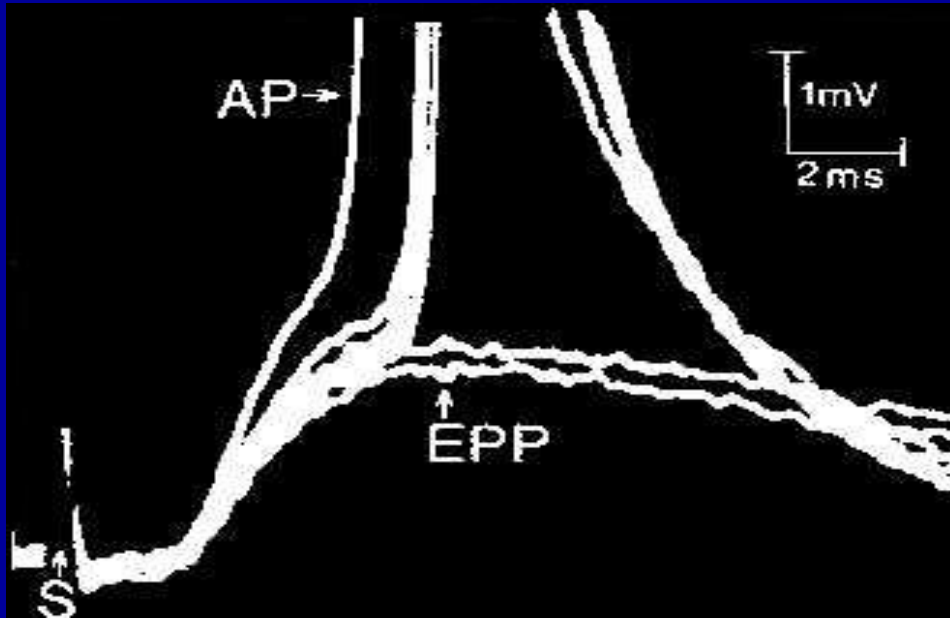


Normal



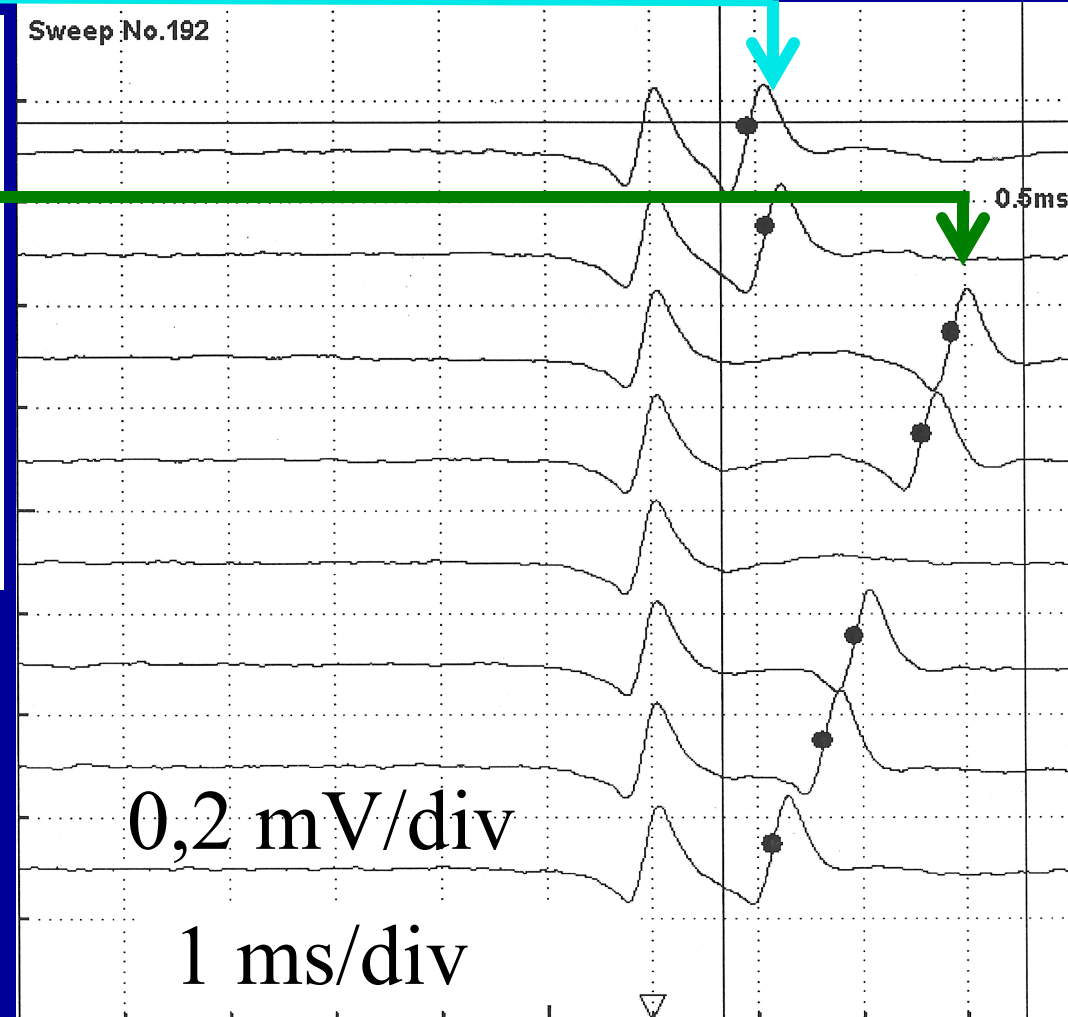
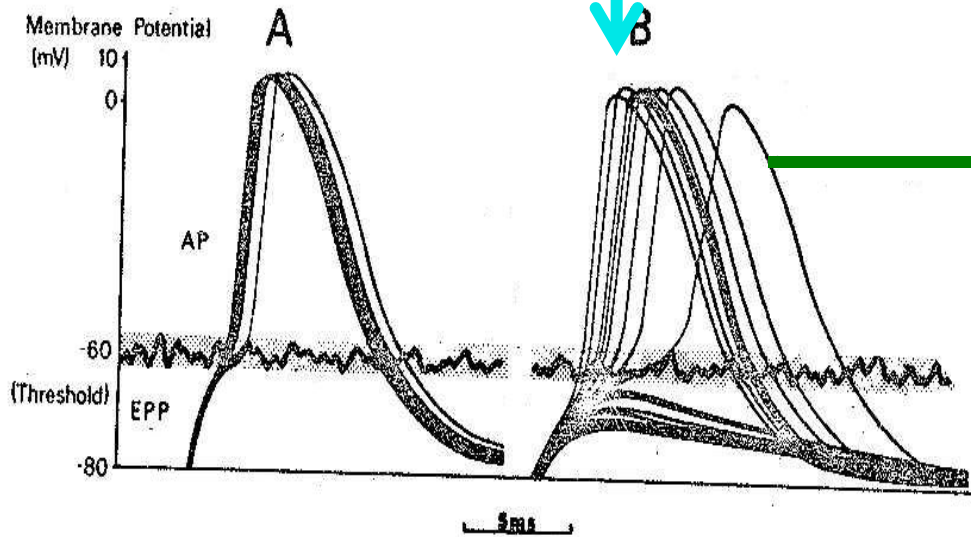
Jitter

# Transmissão Neuromuscular

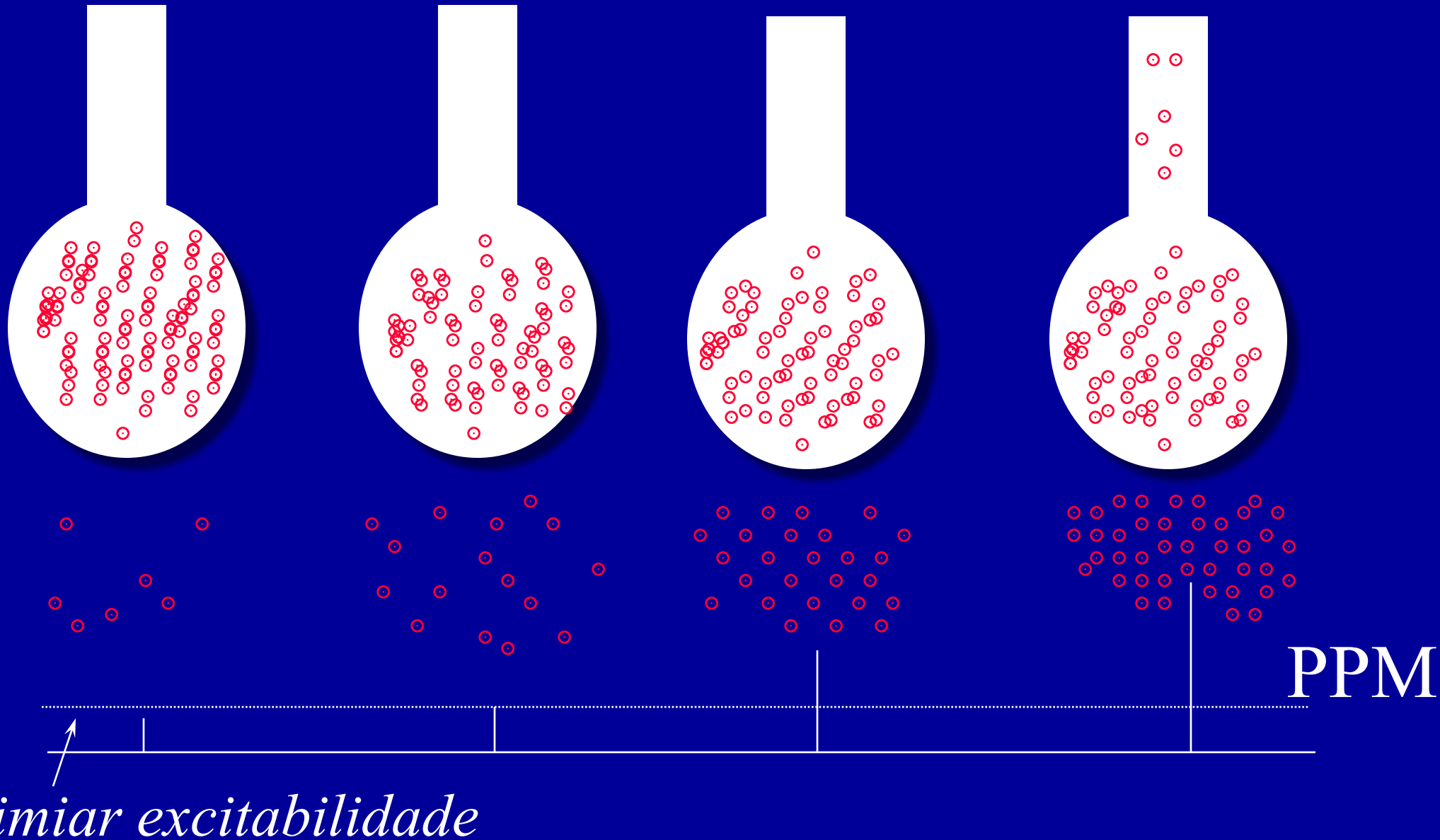




# Transmissão Neuromuscular - Jitter Anormal



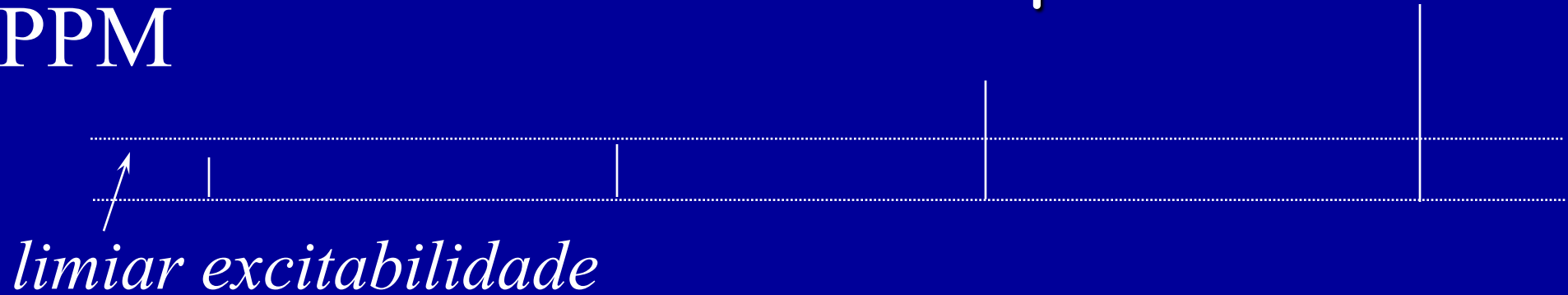
# Transmissão Neuromuscular - JNM única



# Transmissão Neuromuscular - JNM única

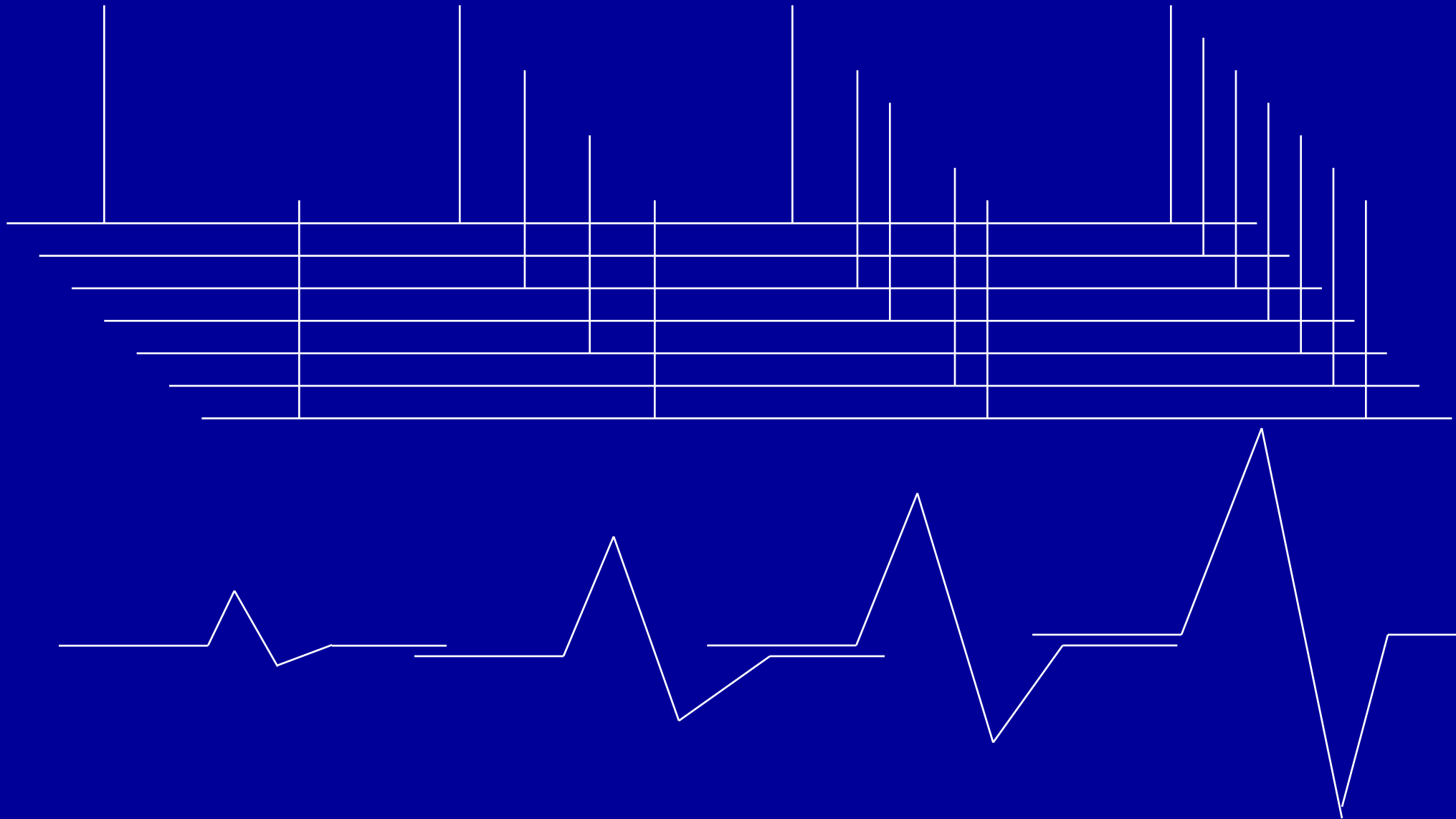
## Defeito Pré-sináptico

PPM

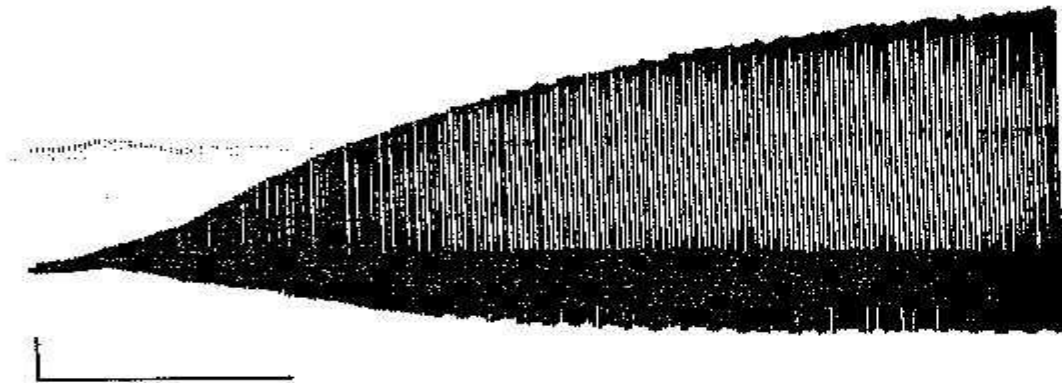
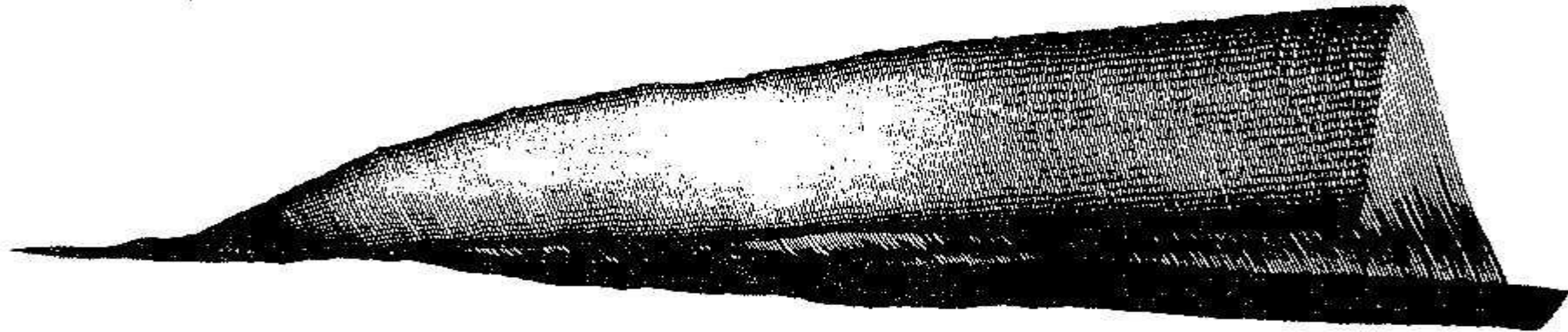



PAFM

# Transmissão Neuromuscular - todo o músculo

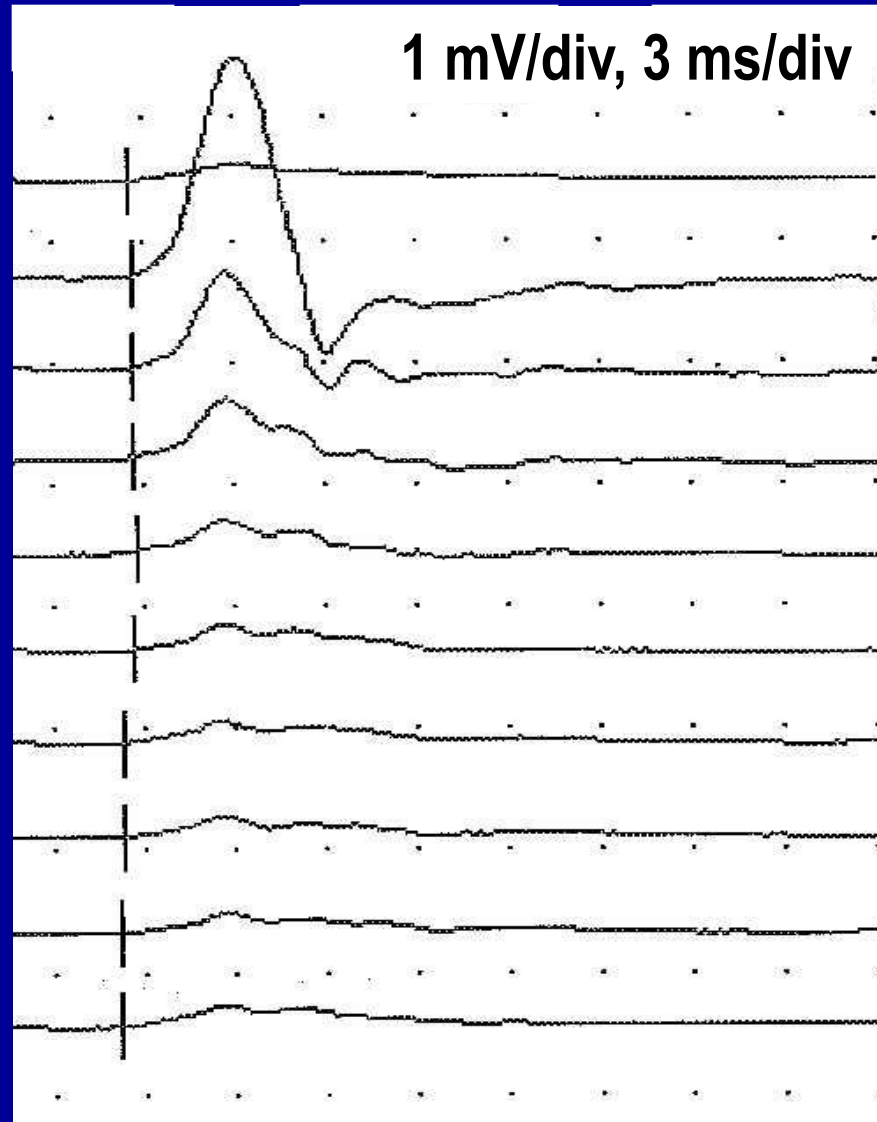


# Estimulação Repetitiva 50 Hz



5 mv [  ]  
1 sec

# Transmissão Neuromuscular



repouso

após 20 s esforço

40 s

60 s

80 s

120 s

140 s

160 s

180 s

200 s

# Miastenia Gravis

doença a porção pós-sináptica da JNM, cuja característica clínica fundamental é a fadiga muscular flutuante (fadiga miastênica)



# Miastenia Gravis - classificação

## A) MG adquirida autoimune

- Forma ocular X generalizada
- MG neonatal transitória

## B) Síndromes miastênicas congênicas (Hereditárias)

# Miastenia Gravis - classificação

Presença de anticorpos

- Soropositiva:

*Anticorpos anti-RACH*

*Anticorpos anti-Musk*

*Anticorpos anti-LRP4*

*Anticorpos anti-cortactina*

- Soronegativa

# *Myasthenia Gravis Autoimmune*

# Miastenia Gravis - Histórico

- \* Willis (1672): *flutuação da fraqueza muscular*
- \* Erb (1879): *confirmou o achado*
- \* Jolly (1895): *denominação MG*  
*efeito da estimulação elétrica*
- \* Weigert (1901): *associação c/ timoma*
- \* Buzzard (1905): *associação c/ hiperplasia tímica*
- \* Walker (1930s): *anticolinésterasícos*
- \* Simpson (1960s): *autoimunidade*

# Miastenia Gravis - Epidemiologia

- \* distribuição mundial: uniforme
- \* prevalência (EUA): 14:100.000 hab.
- \* todas as idades
- \* mulheres: 10 aos 30 anos  
homens: após os 60 anos
- \* no passado: mulheres >> homens  
atualmente: homens >> mulheres

# Miastenia Gravis - Quadro Clínico

- \* *fraqueza flutuante ou fadiga miastênica*
- \* *fraqueza na MG*
  - acomete grupos musculares específicos
  - indolor
  - piora com exercício
  - piora com temperatura corporal elevada



# Miastenia Gravis - Quadro Clínico

- Início: restrita grupo muscular/generalizada
  - # 2/3 casos: ptose palpebral/diplopia
  - # 1/6 casos dificuldade mastigar, deglutir ou falar
  - # 10 % casos: fraqueza apendicular
  - # raramente: fraqueza generalizada/insuf. respiratória

# Miastenia Gravis - Quadro Clínico

\* Músculos oculares:

fraqueza assimétrica MOE

ptose palpebral assimétrica

fraqueza assimétrica fechamento ocular

preservação mm pupilares



# Miastenia Gravis - fadiga miastênica



# Miastenia Gravis - fraqueza ocular

‘Frontalis sign’



# Miastenia Gravis - fraqueza ocular

**MG: "Curtain Sign"**



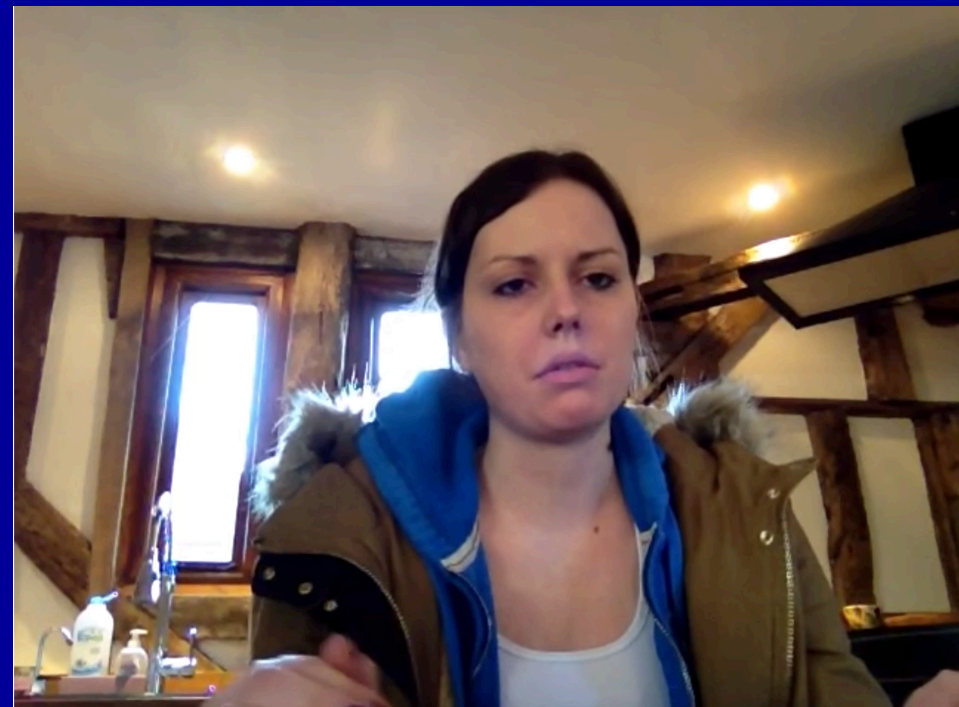
# Miastenia Gravis - fraqueza palpebral e ocular





# Miastenia Gravis - Quadro Clínico

- \* Músculos orofaríngeos e faciais
  - dificuldade mastigação
  - dificuldade deglutição
  - engasgos
  - necessidade “limpar garganta”
  - dificuldade permeab. vias aéreas superiores
  - “fisionomia triste”



# Miastenia Gravis - Quadro Clínico

- \* Músculos apendiculares e tronco  
predomínio: flexores pescoço, deltóide,  
triceps, extensores punho



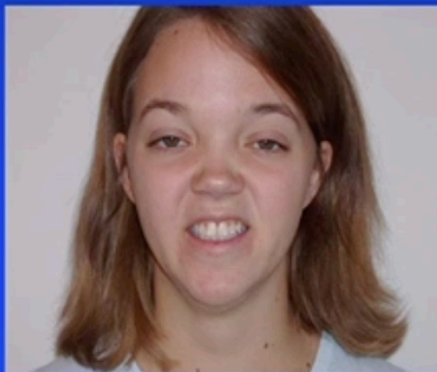
# Miastenia Gravis – fadiga miastênica



# MG MuSK

## MuSK

Myasthenic “sneer”,  
hypomimetic face



Weak tongue with atrophy  
MuSK



# MG MuSK

Mulheres jovens

Fenótipo:

-faciobulbar

-fraqueza pescoço

-insuf. Resp

MOE pouco afetada

Atrofia muscular

Rápida deterioração



# Miastenia Gravis - crise miastênica

- 20% dos casos
- Tempo doença médio = 8 meses
- Mais frequente em MUSK +
- Timoma presente em 52% dos pacientes em crise miastênica

# Miastenia Gravis - crise miastênica

## Fatores desencadeantes

- Infecção
- Aspiração
- Cirurgia
- Trauma
- Retirada medicação
- Início corticoide

- Tireoide
- Gravidez
- Desconhecida
- Trauma

# Miastenia Gravis - Historia Natural

- incapacitação máxima: primeiros 2-3 anos
- Crise miastênica: 1º ano
- 10%: restrita a forma ocular
- pré-tratamento: 1/3 - melhora espontânea  
1/3 - faleciam  
1/3 - evolução variável

# Myasthenia Gravis - Historia Natural

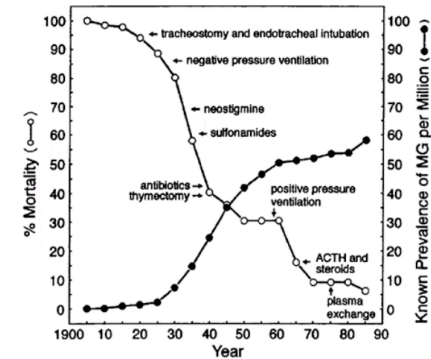
Natural History of MG without immunosuppression  
 73 patients followed 1926–1965 Oosterhuis H, JNNP 52(10)1989



87% reached max severity in 7 years

- Remission
- Marked Improvement
- Mod Improvement
- Unchanged
- Death

## Declining MG Mortality



Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle & Nerve (2004) 29:484-505.

# Miastenia Gravis - Hereditariedade

- \* predisposição genética
- \* não tem herança mendeliana
- \* chance família: 1000 vezes
- \* jitter anormal familiares
- \* Ac R-Ach familiares

# Miastenia Gravis - Fisiopatologia

- \* Ac R-Ach
- \* diminuição FSTNM
- \* bloqueio TNM

# Miastenia Gravis - Fisiopatologia

## Timo

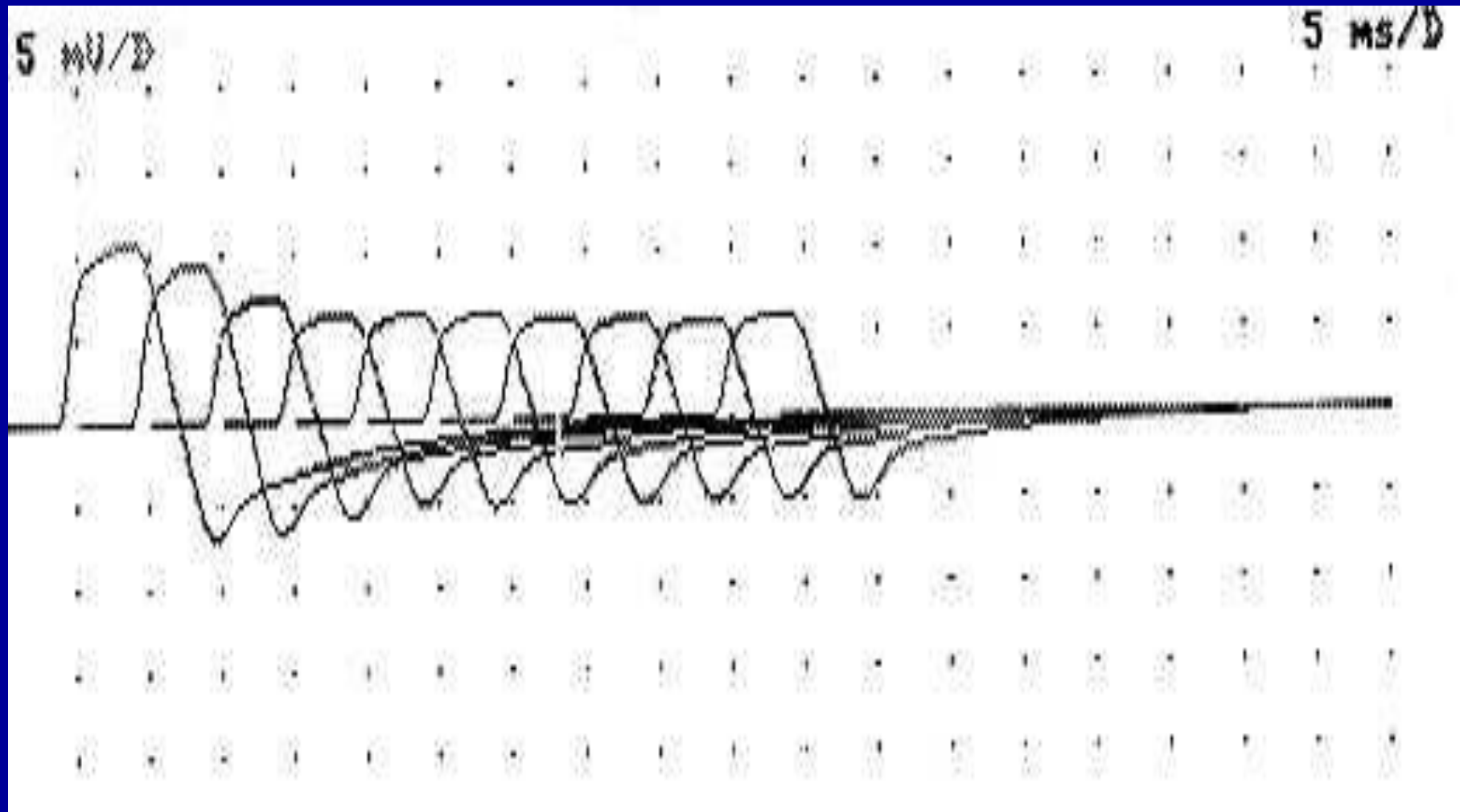
- Implicado na perda da auto tolerância imunológica
- Hiperplasia timica c/ centros germinativos ativos - 70% pacientes (MuSk???)
- Timomas - 10 a 15% dos pacientes
  - Início mais precoce
  - Doença mais grave
  - Maiores títulos de Ac RACH e anti-músculo estriado



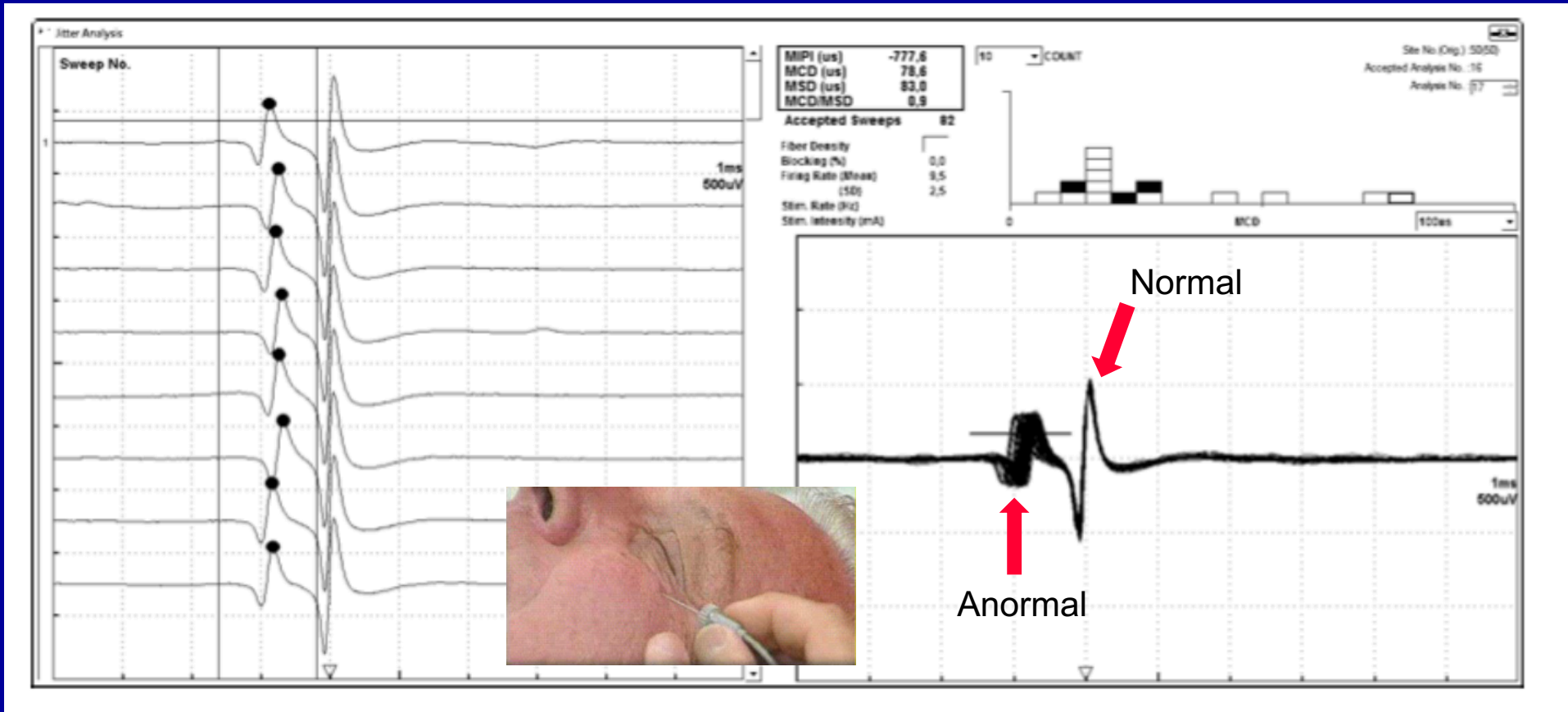
# Miastenia Gravis - Diagnostico

1. demonstração clinica fadiga miastenica
2. teste Tensilon (teste Prostigmina)
3. dosagem Ac R-Ach
4. estimulação repetitiva
5. eletromiografia de fibra única

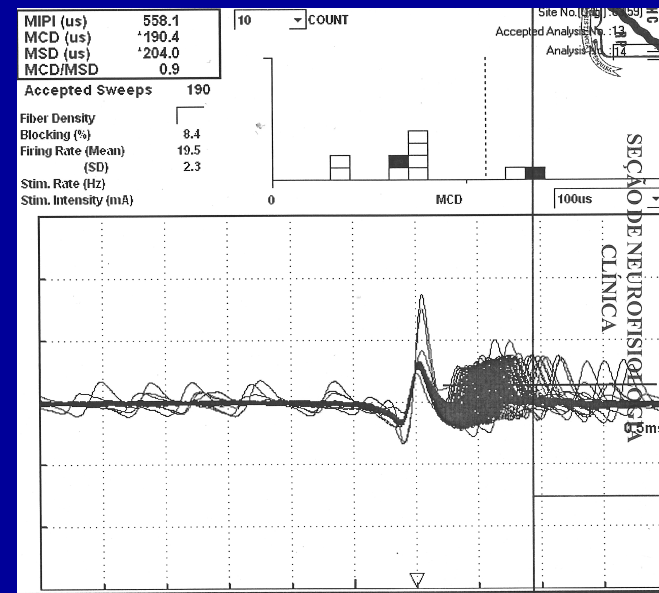
# Myasthenia Gravis - Diagnostico



# Myasthenia Gravis - Diagnostico



# Myasthenia Gravis - Diagnostico



# Tensilon testing

---

- Traditional 10mg may be excessive
- Incremental dosing w/ maximum total dose 10mg:
  - 2mg IV, monitor 1 minute
  - 2mg IV, monitor 1 minute
  - 3mg IV, monitor 1 minute
  - 3mg IV
- If improvement or weakening after any dose, stop
- Atropine 2mg IV readily available for symptomatic bradycardia, asystole, bronchospasm

MG - Tensilon Test



Before

15" after 3mg

# Miastenia Gravis - Tratamento

## 1. Inibidores Acetilcolinesterase

Mestinon (brometo piridostigmine)

Prostigmine (Brometo neoestigmine)

Mytelase (cloreto ambemonium)

# Miastenia Gravis - Tratamento

2. Tímectomia
3. Corticoesteroides
4. Imunossupressão
5. Plasmaferese
6. IgIV

# Crise Miastenica/Colinergica

1. UTI ou Unidade Assistência Respiratória
2. Retirar anticolinesterasicos
3. Tratar fator desencadeante
4. Se necessário: entubação precoce



# S. Miastenica Lambert-Eaton

- \* desordem rara
- \*  $\frac{1}{2}$  casos: malignidade associada  
(neoplasia pulmonar células pequenas)
- \* fenômeno autoimune
- \* Patogenese: Ac contra canais  $Ca^{++}$  volt. depend.

# S. Miastenica Lambert-Eaton

## Quadro Clínico

- \* fraqueza crônica e flutuante (proximal) membros
- \* fraqueza inicio movimento, melhora, piora
- \* reflexos profundos: diminuídos, melhoram, pioram
- \* mialgia
- \* parestesias
- \* fenômenos colinérgicos: boca seca, gosto metálico, impotência

# Botulismo

- toxinas botulínicas: destroem ap. neuroexcitose
- defeito pré-sináptico JNM/disautonomia
- dose fatal: 0,05 a 1 µm

# Botulismo

## Forma Clássica ou Alimentar

- fonte: ingestão alimento contaminado
- tipos de toxina: A, B, E
- início manifestações: 2 a 48 horas
- caráter descendente: diplopia, ptose, borramento visual, disartria, disfagia, fraqueza apendicular, insuficiência respiratória

# Botulismo

## Forma Clássica ou Alimentar

- disfunção autonômica: boca seca, olhos secos, íleo paralítico, dilatação pupilar
- Diagnóstico: ENMG, detecção toxina fezes e sangue, injeção material contaminado em camundongos, identificação toxina
- Tratamento: # manutenção  
# antitoxina??

# Botulismo

## Forma Infantil

- Ingestão do *Clostridium botulinum* (mel)
- Colonização intestino e produção toxina
- Início: primeiros 6 meses (< 6 semanas)