

# ESTUDO NEUROFISIOLÓGICO NA SÍNDROME MIASTÊNICA CONGÊNITA DO CANAL LENTO

## Relato de caso

*Paulo José Lorenzoni<sup>1</sup>, Cláudia Suely Kamoi Kay<sup>1</sup>, Walter Oleschko Arruda<sup>2</sup>, Rosana Herminia Scola<sup>3</sup>, Lineu César Werneck<sup>4</sup>*

**RESUMO** - A síndrome do canal lento é uma das síndromes miastênicas congênitas atribuída a desordem dinâmica do canal iônico do receptor de acetilcolina da junção neuromuscular. Descrevemos o caso de um homem de 25 anos com progressiva ptose palpebral e limitação da movimentação ocular desde infância, que evoluiu há 6 anos com piora da oftalmoparesia externa e diminuição da força muscular em ombros e mãos. O estudo da condução nervosa motora após estímulo único demonstrou duplo potencial de ação muscular composto (PAMC) com desaparecimento do segundo após esforço de 30 segundos. Ao estímulo repetitivo dos nervos facial e acessório observou-se um decremento da amplitude do PAMC maior que 10% com desaparecimento do segundo potencial. O paciente fez uso de fluoxetina mostrando discreta melhora da força muscular, porém persiste com: ptose palpebral, limitação dos movimentos oculares e PAMC repetitivo ao estudo da condução nervosa motora. As características da doença são discutidas.

**PALAVRAS-CHAVE:** canal lento, síndrome miastênica congênita, potencial de ação muscular composto, estimulação nervosa repetitiva.

### **Neurophysiological study in slow-channel congenital myasthenic syndrome: case report**

**ABSTRACT** - The slow-channel syndrome is one of the congenital myasthenic syndromes attributed to inherited kinetic disorders of the ion channel of the acetylcholine receptor of the neuromuscular junction. This is a case report of 25-years-old man with progressive ptosis and limitation of ocular movements since infancy, presented a 6-years history of worse of the external ophthalmoparesis and muscular weakness in the shoulders and hands. The motor nerve conduction studies after a supramaximal single stimulus disclosed a double compound muscle action potential (CMAP) that disappeared after a voluntary contraction of 30 seconds. Repetitive stimulation of facial and spinal accessory nerves showed a CMAP decrement greater than 10% with disappeared of the second potential. The patient received fluoxetine with mild improvement of muscular weakness, but persisted with: ptosis, limitation of ocular movements and repetitive CMAP in the motor nerve conduction study. The characteristic of disease are discussed.

**KEY WORDS:** slow-channel, congenital myasthenic syndromes, compound muscle action potential, repetitive nerve stimulation.

A síndrome do canal lento (SCL) é uma das várias síndromes miastênicas congênitas atribuídas à desordem dinâmica do canal iônico de acetilcolina (C-ACh) da junção neuromuscular<sup>1,2</sup>. Inicialmente descrita por Engel et al. em 1982<sup>3</sup>, esta síndrome é causada por mutações nas subunidades do receptor de acetilcolina (AChR) que prolongam o tempo de abertura do canal iônico de acetilcolina<sup>4,7</sup>. O diagnóstico de SCL é confirmado pela resposta decremental ao estímulo repetiti-

vo do nervo com captação em músculos clinicamente afetados e pelo repetitivo potencial de ação muscular composto após estímulo único do nervo. O quadro clínico, distribuição assimétrica da fraqueza muscular, história familiar e a resposta aos inibidores da acetilcolinesterase, fazem a suspeita diagnóstica<sup>3,4, 7,8</sup>.

Desde a primeira descrição da doença, poucos casos foram descritos na literatura nacional, o que nos levou a apresentar este caso.

---

Serviço de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba PR, Brasil: <sup>1</sup>Médico Neurofisiologista Clínico; <sup>2</sup>Professor Assistente; <sup>3</sup>Professora Adjunta; <sup>4</sup>Professor Titular.

Recebido 1 Agosto 2005, recebido na forma final 3 Novembro 2005. Aceito 9 Dezembro 2005.

*Dra. Rosana Herminia Scola - Serviço de Doenças Neuromusculares/ Hospital de Clínicas da UFPR - Rua General Carneiro 181 / 3º andar - 80060-900 Curitiba PR - Brasil. E-mail: scola@hc.ufpr.br*

**CASO**

Homem de 25 anos, com progressiva ptose palpebral e limitação dos movimentos oculares desde a infância. Aos 19 anos apresentava fraqueza muscular que afetava inicialmente os músculos distais dos membros superiores e do ombro direito, com discreta mudança durante o decorrer do dia e com a intensidade da atividade física. Fazia uso de piridostigmina com melhora parcial do quadro clínico. Relatava ainda um episódio de importante piora após uso de um relaxante muscular de ação central (carisprodol) e de corticosteroíde (prednisona). Não havia familiares com sintomas semelhantes. O exame neurológico mostrava ptose palpebral simétrica, oftalmoparesia externa e diparesia facial; discreta atrofia dos músculos faciais e distais dos membros superiores; fraqueza assimétrica nos músculos abductor

curto do polegar, primeiro interósseo dorsal, biceps braquial, tríceps braquial e cintura escapular (Medical Research Council: 4- e 3+ a direita e esquerda, respectivamente) sendo a força muscular normal nos membros inferiores; reflexos profundos diminuídos nos membros superiores; todas as formas de sensibilidade estavam preservadas; marcha normal.

Ao estudo da condução nervosa motora apresentava um repetitivo potencial de ação muscular composto (PAMC) de dois componentes após estímulo supramáximo único, sendo a amplitude do segundo componente menor que a do primeiro nos nervos facial, acessório espinhal, mediano, ulnar, fibular profundo e tibial posterior (Figs 1A e 2A). A

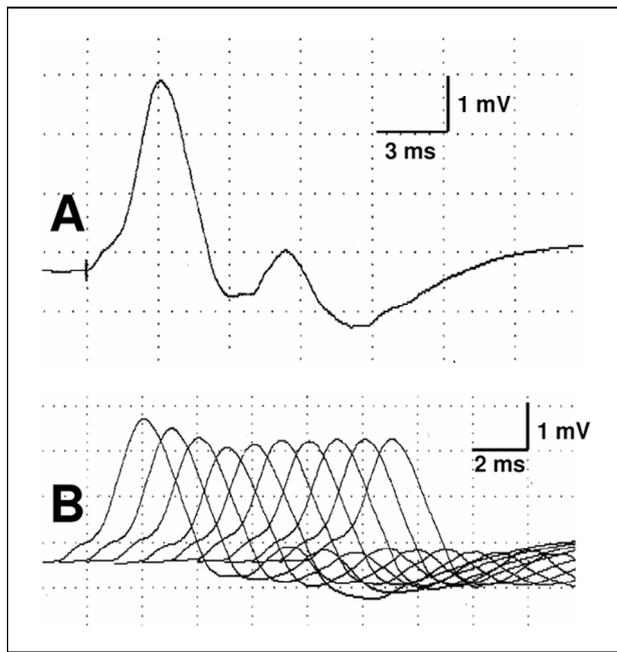


Fig 1. (A) Estudo da condução nervosa motora do nervo facial com captação no músculo nasal demonstrando um repetitivo potencial de ação muscular composto. (B) Estimulação repetitiva do nervo facial a 3 Hz mostrando um decremento de 22,0%.

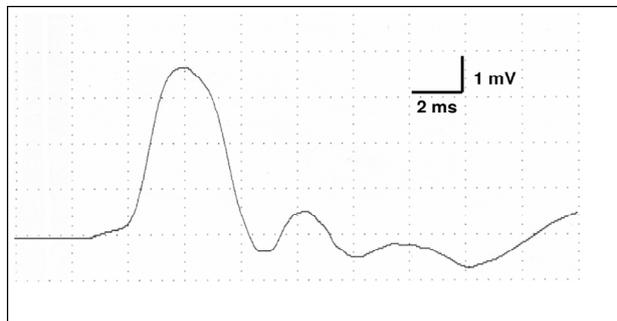


Fig 3. Estudo neurofisiológico realizado após um ano de uso de fluoxetina mostra persistência de repetitivo PAMC ao estudo da condução nervosa motora do nervo mediano com captação no músculo abductor curto do polegar.

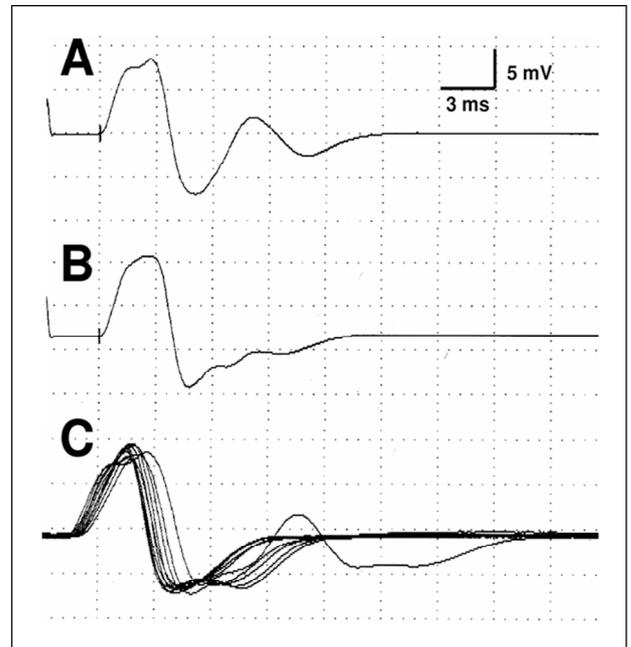


Fig 2. (A) Estudo da condução nervosa motora do nervo ulnar com captação em músculo abductor do quinto dígito mostrando um repetitivo PAMC. (B) Estudo da condução nervosa motora do nervo ulnar após contração muscular voluntária de 30 segundos mostrando o desaparecimento do PAMC repetitivo. (C) Estimulação repetitiva do nervo ulnar a 40 Hz não demonstrou significativo decremento ou incremento e mostra desaparecimento do PAMC repetitivo.

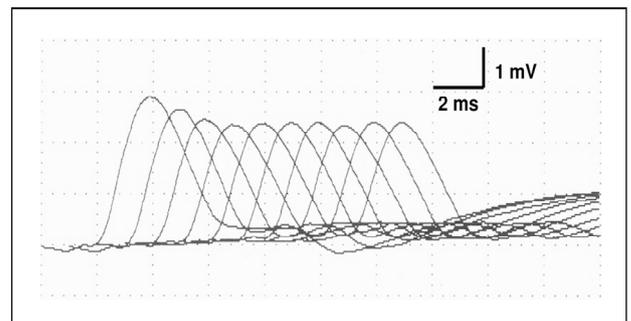


Fig 4. Estimulação repetitiva a 3 Hz do nervo facial com captação no músculo nasal evidenciando decremento de 22,8% na amplitude do PAMC após um ano de uso de fluoxetina.

estimulação repetitiva na frequência de 3 Hz mostrava decréscimo maior de 10% da amplitude do PAMC nos nervos facial e acessório espinhal; não houve significativo incremento no PAMC com a estimulação em altas frequências (Figs 1B e 2C). O PAMC repetitivo desaparecia após contração voluntária por 30 segundos e com estimulação repetitiva a 40 Hz (Fig 2). O estudo da condução nervosa sensitiva foi normal. A eletromiografia de agulha durante o repouso muscular foi normal. Os potenciais de ação de unidade motora ao esforço voluntário apresentavam baixa amplitude e curta duração em músculos deltóide e biceps braquial.

Foram normais a tomografia computadorizada de mediastino e a dosagem sérica do anticorpo anti-receptor de acetilcolina (anti-AChR: 0,08 nmol/L; normal < 0,2).

O diagnóstico de síndrome miastênica congênita do canal lento foi realizado com base nas típicas manifestações clínicas e neurofisiológicas apresentadas pelo paciente, sendo iniciado tratamento com fluoxetina. Durante o acompanhamento ambulatorial, o paciente não tolerou aumento da dose diária de fluoxetina acima de 40 mg, por efeito colateral da medicação. Após um ano em uso de fluoxetina, o paciente apresenta discreta melhora da força muscular, mas persiste com ptose palpebral e limitação dos movimentos oculares; o estudo de condução nervosa motora e a estimulação repetitiva mostram persistência do repetitivo PAMC (Figs 3 e 4) (publicação autorizada pelo paciente).

## DISCUSSÃO

A SCL pode apresentar-se em qualquer fase da vida, seja infância, adolescência ou vida adulta<sup>4</sup>. O diagnóstico de SCL pode ser sugerido pela manifestação clínica e história familiar, discreta melhora ao uso de inibidores da acetilcolinesterase, piora ao uso de corticosteróides, sendo confirmado através do estudo da condução nervosa motora e da análise molecular do AChR<sup>3,4,7,8</sup>.

O padrão de herança é autossômico dominante com alto grau de penetrância, mas com grau de expressão variável<sup>4</sup>. Variações nos achados clínicos e eletrofisiológicos de casos individuais de SCL sugerem heterogeneidade no que diz respeito às mutações e às propriedades do AChR resultante dessas alterações<sup>1</sup>. Já foram identificadas mutações em alguns dos pontos dos genes que codificam as subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$  do AChR<sup>1,8-12</sup>. Casos esporádicos como o nosso podem ocorrer, sugerindo novas mutações ou heterogeneidade genética<sup>4</sup>.

Quanto às manifestações clínicas, a movimentação ocular é diminuída, porém diplopia é raramente encontrada, e a ptose palpebral quando presente, é leve ou moderada. Os músculos tipicamente afetados, de forma assimétrica, são os cervicais, escapulares e extensores dos dedos, sendo os dos membros inferiores menos envolvidos que os superiores, fadigando

facilmente após exercício, como ocorreu em nosso caso<sup>4,13,14</sup>. A fraqueza e fatigabilidade podem flutuar durante o decorrer do dia e intensidade da atividade física, como ocorreu em nosso paciente, mas não rapidamente como na miastenia grave auto-imune<sup>4,13</sup>. Ao exame físico podemos observar ainda, nos pacientes com maior tempo de evolução, atrofia muscular e reflexos profundos diminuídos em membros muito afetados, além de fraqueza muscular<sup>4</sup>.

Ao estímulo repetitivo em baixa frequência (2-3 Hz) podemos encontrar uma resposta decremental somente em músculos clinicamente afetados. Porém, o achado típico da SCL no estudo da condução nervosa motora é um repetitivo PAMC, com duas ou mais ondas ocorrendo num intervalo de 5-10 ms, sendo cada uma de menor amplitude e maior decréscimo que a onda anterior<sup>4,8,13-15</sup>. Como demonstrado em nosso caso, após uma breve contração voluntária ou uma estimulação nervosa com alta frequência, o PAMC repetitivo desaparece<sup>4,13</sup>. Contudo os PAMCs repetitivos não são específicos para SCL, pois podem ocorrer na deficiência congênita de acetilcolinesterase e raramente em indivíduos normais<sup>2,13</sup>.

O mecanismo eletrofisiológico responsável pelo repetitivo PAMC na SCL está relacionado com um distúrbio na formação do potencial de ação. O influxo abrupto dos íons sódio para o interior da fibra muscular, conseqüente à abertura do C-ACh, altera o potencial de membrana na área próxima à placa motora, gerando o chamado potencial de placa motora (PPM), que posteriormente irá desencadear o potencial de ação na fibra muscular. Na SCL, estudos com microeletrodos in vitro, demonstram duração aumentada dos potenciais miniatura de placa motora (PMPM) que irão formar o PPM, secundários a prolongada abertura do C-ACh, que permite maior tempo de entrada de íons positivos na fibra muscular<sup>4,8,14</sup>. Dessa forma, quando a membrana da fibra muscular termina a fase de repolarização encontra um PPM propício para uma nova despolarização, ocorrendo então um segundo PAMC. A menor amplitude desse PAMC repetitivo pode ser explicada pela presença de diferentes populações de fibras musculares; após a fase de repolarização nem todas ainda têm PPM suficiente para uma nova despolarização<sup>15</sup>. O estudo microfisiológico também confirma a heterogeneidade da SCL no que diz respeito às mutações do AChR, uma vez que no mesmo paciente podem ser encontradas populações com diferentes propriedades de abertura do canal iônico da acetilcolina (normal ou prolongada)<sup>4,8</sup>.

A persistente abertura do canal iônico da ACh também permite que outros íons positivos, como o cálcio, sejam acumulados de forma excessiva na região da placa motora, causando uma "miopatia da placa motora" por degenerar as estruturas da fenda sináptica<sup>8,15</sup>. Isso altera a configuração da fenda sináptica, diminuindo o número de AChR e permitindo maior destruição da acetilcolina pela acetilcolinesterase, resultando na diminuição da margem de segurança da transmissão neuromuscular<sup>8</sup>. Essa alteração da margem de segurança também é responsável pelas manifestações clínicas e neurofisiológicas (decremento) da SCL, por diminuir a amplitude do PMPM e PPM<sup>8,15</sup>.

Os achados da eletromiografia de agulha são variáveis, dependendo do momento em que é realizado o exame e da severidade da doença. Em pacientes com pouco tempo de evolução a eletromiografia pode ser normal, porém pacientes com maior tempo de evolução podem apresentar alterações características das miopatias, como potenciais de ação de unidade motora com duração e amplitude diminuídas, aumento do número de potenciais polifásicos curtos e do recrutamento das unidades motoras. A maior frequência do "padrão miopático" na eletromiografia de agulha de pacientes com SCL, possivelmente secundária a miopatia da placa motora, também contribui na sua diferenciação com a deficiência congênita de acetilcolinesterase<sup>4</sup>.

Devido a recente descrição de pacientes com manifestações clínicas e eletrofisiológicas da SCL, mas com a presença de anticorpo anti-AChR, a dosagem deste auto-anticorpo nestes pacientes tem sido preconizada com a finalidade de identificar uma possível síndrome do canal lento adquirido<sup>13,16</sup>. Diferindo das descrições iniciais, isso mostra que um mecanismo de auto-imunidade também pode realizar alteração dinâmica na função de abertura destes canais iônicos. Porém, o teste do anticorpo anti-AChR deve ser negativo na síndrome congênita, conforme foi descrito em nosso caso<sup>4</sup>.

A SCL é uma doença raramente relatada, sendo sua real prevalência difícil de ser estimada. Provavelmente por esta razão poucos estudos foram publicados com relação ao seu tratamento. Nenhum tratamento efetivo para SCL está disponível até o momento, mas alguns relatos demonstraram melhora com uso de medicamentos que reduzem o tempo de abertura do C-ACh, como o sulfato de quinidina, na dose de 600 a 900 mg/dia<sup>8,17</sup> e a fluoxetina, na dose de 80 a 120 mg/dia<sup>5</sup>. Nosso paciente utilizou fluoxetina com discreta melhora da força muscular, porém sem melhora da ptose e da limitação ocular. Na SCL os PAMCs

repetitivos podem desaparecer ou diminuir após uso de medicamentos que diminuem o tempo de abertura do C-ACh, como o sulfato de quinidina e a fluoxetina, porém, em nosso caso houve persistência do segundo componente do PAMC após um ano de uso da fluoxetina na dose de 40 mg/dia<sup>5, 17</sup>.

Medicamentos sintomáticos usados para miastenia gravis, como os inibidores da acetilcolinesterase, melhoram discretamente ou não influenciam os sintomas da SCL, provavelmente por aumentarem a duração do PPM, contribuindo para destruição da fenda sináptica<sup>4,14,15,17</sup>. A resposta aos inibidores da acetilcolinesterase pode auxiliar no diagnóstico diferencial com a deficiência congênita de acetilcolinesterase por não alterar suas manifestações clínicas e neurofisiológicas (PAMC repetitivo e decremento ao estímulo repetitivo), enquanto que pacientes com SCL podem obter discreta melhora ou piora deste quadro após uso desta medicação<sup>4,8,14</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Gomez CM, Gammack JT. A leucine-to-phenylalanine substitution in the acetylcholine receptor ion channel in a family with the slow-channel syndrome. *Neurology* 1995;45:982-985.
- Van Dijk JG, Lammers GJ, Witzén AR, Molenaar PC. Repetitive CMAPs: mechanisms of neural and synaptic genesis. *Muscle Nerve* 1996;19:1127-1133.
- Engel AG, Lambert EH, Mulder DM, et al. A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine-induced ion channel. *Ann Neurol* 1982;11:553-569.
- Engel AG. Congenital myasthenic syndromes. *Neurol Clin* 1994;12:401-437.
- Harper CM, Fukudome T, Engel AG. Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology* 2003;60:1710-1713.
- Engel AG, Ohno K, Minole M, Swe SM. Congenital myasthenic syndrome caused by mutations in acetylcholine receptor genes. *Neurology* 1997;48(S5):S28-S35.
- Engel AG, Ohno K, Swe SM. Congenital myasthenic syndrome: recent advances. *Arch Neurol* 1999;56:163-167.
- Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: progress over the past decade. *Muscle Nerve* 2003;27:4-25.
- Gomez CM, Maselli RA, Gammack JBS, et al. A  $\beta$ -subunit mutation in the acetylcholine receptor channel gate causes severe slow-channel syndrome. *Ann Neurol* 1996;39:712-723.
- Gomez CM, Maselli RA, Vohra BPS, et al. Novel delta subunit mutation in slow-channel syndrome causes severe weakness by novel mechanisms. *Ann Neurol* 2002;51:102-112.
- Ohno K, Hutchinson DO, Milone M, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by prolonged acetylcholine receptor channel openings due to a mutation in the M2 domain of the epsilon subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:758-762.
- Sine SM, Ohno K, Bouzat C, et al. Mutation of the acetylcholine receptor  $\alpha$  subunit causes a slow-channel myasthenic syndrome by enhancing agonist binding affinity. *Neuron* 1995;15:229-239.
- Scola RH, Werneck LC, Iwamoto FM, Comerlato EA, Kay CK. Acquired slow-channel syndrome. *Muscle Nerve* 2000;23:1582-1585.
- Harper CM. Neuromuscular transmission disorders in childhood. In Jones HR, Bolton CF, Harper CM (eds). *Pediatric clinical electromyography*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:372-375.
- Amato AA, Dumitru D. Neuromuscular junction disorders. In Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ (eds). *Electrodiagnostic medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002:1197-1199.
- Wintzen AR, Plomp JJ, Molenaar PC, et al. Acquired slow channel syndrome: a form of myasthenia gravis with prolonged open time of the acetylcholine receptor channel. *Ann Neurol* 1998;44:657-664.
- Harper CM, Engel AG. Quinidine sulfate therapy for the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1998;43:480-484.