

ΤΟ ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ LAMBERT-EATON: ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ 35 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Θωμάς Ζαμπέλης, Ευάγγελος Αναγνώστου, Βασιλική Ζούβελου, Νικόλαος Καρανδρέας

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Εργαστήριο Ηλεκτρομυογραφίας και Κλινικής Νευροφυσιολογίας,
1^η Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Το Μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton είναι ένα σπάνιο αυτοάνοσο παρανεοπλασματικό η ιδιοπαθές προσυναπτικό νόσημα. Σκοπός της μελέτης είναι η περιγραφή των κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων στους ασθενείς με Μυασθενικό σύνδρομο.

Υλικό-Μέθοδος: Περιγράφουμε 35 ασθενείς με Lambert-Eaton. Οι 32 έχουν διαγνωστεί στο εργαστήριό μας από το 1991 μέχρι σήμερα και 3 σε ιδιωτικά νοσοκομεία της Αθήνας.

Αποτελέσματα: Οι 20 ήταν άνδρες και οι 15 ήταν γυναίκες, μέσης ηλικίας 62,2 έτη (35-81). Κεντρομελική αδυναμία παρουσίαζε το 76,5% των ασθενών και διάχυτη μυϊκή αδυναμία το 23,5%. Τα τενόντια αντανάκλαστικά ήταν νωθρά ή καταργημένα στο 96,7% και όλοι σχεδόν είχαν συμπτώματα από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, κυρίως ξηροστομία (86,4%) και ανικανότητα (93,3% των ανδρών). Η διάγνωση του συνδρόμου έγινε κατά μέσον όρο 8,5 μήνες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (0,5-48). Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια του συνδρόμου. Το σύνδρομο ήταν παρανεοπλασματικό στο 78,1%. Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος (ΜΚΠ) διαπιστώθηκε στους 21 από τους 32 ασθενείς (65,6%) για τους οποίους είχαμε διάγνωση. Σε 4 ασθενείς διαπιστώθηκε άλλη κακοήθεια. Τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) ήταν αρνητικά σε όλους τους ασθενείς. Αντισώματα έναντι των διαύλων ασβεστίου (VGCC) ήταν θετικά στο 90,5% των ασθενών στους οποίους αναζητήθηκαν (19/21).

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με άτυπη κεντρομελική αδυναμία, νωθρά ή καταργημένα τενόντια αντανάκλαστικά, ξηροστομία και ανικανότητα, η διάγνωση του LEMS πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν και οι ασθενείς να υποβάλλονται σε έλεγχο για μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος.

Λέξεις ευρετηρίου: μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton, μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος, παρανεοπλασματικό σύνδρομο, επαναληπτικός ερεθισμός

LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME. CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS IN 35 PATIENTS

Thomas Zambelis, Evangelos Anagnostou, Vasiliki Zouvelou, Nikolaos Karandreas

National and Kapodistrian University of Athens, 1st department of Neurology, Aeghinition Hospital

Abstract

Objective: To describe the clinical and electrophysiological characteristics of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

Material: We present 35 patients with LEMS.

Results: 20 patients were male, and the mean age of all was 61,97 years (35-81). Proximal muscle weakness presented 76,5% and generalized 23,5%. Tendon reflexes were absent or depressed in 96,7%. The syndrome was diagnosed 8.5 months from the onset of the symptoms (0.5-48). Acetylcholine receptors antibodies were negative in all patients and anti-VGCC antibodies were measured in 21 patients and were positive in 19 (90,5%). All patients fulfilled the electrophysiological criteria for LEMS: Low amplitude of muscle action potential at rest and increment after 15 sec of voluntary contraction, decrement at 3Hz and increment more than 60% at 30-40Hz. The syndrome was paraneoplastic in 78,1% and in 65,6% a

histologically verified small cell lung cancer (SCLC) was diagnosed. Four more patients were diagnosed with other malignancies, mainly leukaemia.

Conclusion: In patients with atypical proximal weakness, absent or depressed tendon reflexes and autonomic symptoms, mainly impotence and dry mouth, the diagnosis of LEMS must be considered and, mainly in the older male subjects, the possibility of small-cell lung cancer must be seriously considered and investigated. In the non-cancer LEMS group the prognosis is favorable.

Key words: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, small cell lung cancer, paraneoplastic syndrome, Repetitive nerve stimulation

Εισαγωγή

Το Μυασθενικό σύνδρομο (ΜΣ) Lambert-Eaton (LEMS) (1) είναι ένα σπάνιο αυτοάνοσο, ιδιοπαθές η παρανεοπλασματικό προσυναπτικό σύνδρομο της νευρομυϊκής σύναψης με συχνότητα 0,75/εκατομύριο και επίπτωση 3,4/εκατομύριο (2). Κλινικώς χαρακτηρίζεται από κεντρομελική κυρίως αδυναμία, νωθρά η καταργημένα τενόντια αντανακλαστικά και συμπτώματα από το Αυτόνομο νευρικό Σύστημα (ξηροστομία, διαταραχές στύσης κ.λπ.) (1, 2). Ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηρίζεται από μια τριάδα ευρημάτων: 1. Χαμηλό ύψος σύνθετου μυϊκού προκλήτου δυναμικού στην ηρεμία και αύξησή του μετά από εκούσια σύσπαση 10-15 sec. 2. Μείωση του ύψους των προκλητών δυναμικών με μικρή συχνότητα ερεθισμάτων (3-5Hz). 3. Αύξηση των προκλητών δυναμικών, συνήθως μεγαλύτερη από 100% στον τετανικό ερεθισμό (30-50 Hz) (3-5). Σε ποσοστό 85%-100 των ασθενών ανιχνεύονται στον ορό αντισώματα έναντι των διαύλων ασβεστίου (P/Q VGCC) (6-10).

Στο 50-74% των ασθενών το σύνδρομο συνοδεύεται από κακόηθες νεόπλασμα, κυρίως μικροκυτταρικό πνεύμονος (ΜΚΠ), το οποίο στην πλειοψηφία των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται εντός 2 ετών από τη διάγνωση του συνδρόμου (11-15).

Η κλινική και ηλεκτροφυσιολογική εικόνα του συνδρόμου δε διαφέρει στους ασθενείς με κακοήθεια από αυτούς χωρίς κακοήθεια (11, 14, 16). Στο ιδιοπαθές ΜΣ συχνή είναι η συνύπαρξη στον ίδιο ασθενή και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως μυασθένεια, θυρεοειδοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, συστηματικός ερυθηματώδης ρύκος και άλλα (11, 14, 17, 18). Οι ασθενείς χωρίς κακοήθεια έχουν καλή πρόγνωση με μακροχρόνια επιβίωση και καλή ποιότητα ζωής με τη βοήθεια της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής (15, 19, 20).

Υλικό-Μέθοδος

Μελετήσαμε αναδρομικά και προοπτικά τα κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία 32 ασθενών με LEMS οι οποίοι παραπέμφθηκαν στο εργαστήριο Ηλεκτρομυογραφίας και κλινικής Νευροφυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών (Αιγινήτειο Νοσοκομείο) από το 1991 μέχρι σήμερα. Τα κλινικά στοιχεία για τρεις ακόμη ασθενείς μας χορηγήθηκαν από συνα-

δέλφους ιδιωτικών θεραπευτηρίων στα οποία είχαν νοσηλευτεί και διαγνωστεί. Τρεις μόνον νοσηλευόμενοι ασθενείς είχαν παραπεμφθεί με την κλινική υποψία του LEMS. Οι υπόλοιποι, κυρίως εξωτερικοί ασθενείς, είχαν σταλεί με διαφορετική διάγνωση: Μυοπάθεια, οσφυαλγία, κεντρομελική αδυναμία, κ.λπ. Για τη διάγνωση του συνδρόμου ηλεκτροφυσιολογικά έπρεπε να πληρούν τα κάτωθι κριτήρια: Χαμηλό ύψος του μυϊκού προκλήτου δυναμικού στην ηρεμία από τους μυς της άκρας χειρός και αύξησή του μετά από εκούσια σύσπαση 10-15 sec, μείωση του ύψους μυϊκού προκλήτου δυναμικού σε συχνότητα ερεθισμών 3 Hz και αύξηση του στον τετανικό ερεθισμό (30-40Hz) μεγαλύτερη από 60%. Μυϊκό προκλητό δυναμικό ελαμβάνετο από τους μυς της άκρας χειρός Βραχύ απαγωγό του αντίχειρος (ΒΑΑ) και απαγωγό του μικρού δακτύλου (ΑΜΔ) και ενίοτε και από το βραχύ εκτείνοντα τους δακτύλους (ΒΕΔ). Η δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών εγένετο επίσης στο ΒΑΑ και ΑΜΔ με ερεθισμό στον καρπό του Μέσου και του Ωλενίου νεύρου αντίστοιχα. Η θερμοκρασία του δέρματος διατηρούνταν μεταξύ 32 και 34°C.

Αποτελέσματα

Ελλιπή στοιχεία υπήρχαν σε παλαιότερους ασθενείς και αφορούσαν την παρουσία η μη αντισωμάτων, τη διάγνωση κακοήθειας, και κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία, όπως φαίνεται στους πίνακες 1 και 2.

Από τους 35 ασθενείς με LEMS (Πίνακας 1) οι 20 ήταν άνδρες μέσης ηλικίας 64,5 ετών (53-73) και οι 15 ήταν γυναίκες μέσης ηλικίας 59,4 ετών (35-81). Κεντρομελική αδυναμία παρουσίαζαν οι 26/34 (76,5%) ασθενείς και διάχυτη μυϊκή αδυναμία 8/34 (23,5%). Τα τενόντια αντανακλαστικά ήταν νωθρά ή καταργημένα στο (96,7%). Ξηροστομία είχε το 86,4% των ασθενών, ανικανότητα το 93,3% των ανδρών και ορθοκυστικές διαταραχές και υπόταση το 38,5%. Η διάγνωση του συνδρόμου έγινε κατά μέσον όρο 8,5 μήνες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (0,5-48). Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια του συνδρόμου (πίνακας 2): 1. Χαμηλό ύψος σύνθετου μυϊκού προκλήτου δυναμικού στην ηρεμία, συνήθως μικρότερο των 5mV, ενώ σε 4 ήταν μεγαλύτερο σε ένα μυ (έως και 10 mV). 2. Αύξηση του δυναμικού μετά από εκούσια σύσπαση 10-15 sec κατά 30-7100%.

Πίνακας 1. Κλινικά και επιδημιολογικά στοιχεία 35 ασθενών με Μυασθενικό σύνδρομο

Φύλο		A=20, Γ=15
Ηλικία: έτη X (εύρος)		61,97 (35-81)
Μυϊκή αδυναμία N (%)	Κεντρομελική Γενικευμένη	26/34 (76,5) 8/34 (23,5)
Οφθαλμοπροπηκτικά συμπτώματα N (%)		19/31 (61,3)
Τενόντια αντανakλαστικά N (%)	Νωθρά Καταργημένα Φυσιολογικά	10/31 (32,2) 20/31 (64,5) 1/31 (3,3)
Διαταραχές αυτονόμου N (%)	Ήρροστομία Ανικανότητα Ορθ/κά, Υπόταση	19/22 (86,4) 14/15 (93,3) 10/26 (38,5)
Κάπνισμα N, (%)		10/14 (71,4)
Διάρκεια συμπτωμάτων πριν τη διάγνωση (μήνες) X (εύρος)	Σε 26 ασθενείς	8,5 (0,5-48)
Κακοήθεια N (%)	SCLC Άλλος όγκος	24/32 (75) 21/32 (65,6) 3/32 (9,4)
Διάρκεια νόσου	Ιδιοπαθές SCLC Λευχαιμία	13 έτη έως σήμερα 14,2 μήνες έως σήμερα 10,2 έτη
VGCC N (%)		19/21 (90,5)
Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα N (%)	Σ.Δ., Θυεοειδής, Sjogren, θρομβοκυττάρωση	9/26 (34,6)
Άλλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα, N (%)	Πολυνευροπάθεια	13/29 (44,8)

Πίνακας 2. Ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα 31 ασθενών με Μυασθενικό σύνδρομο

ΣΜΠΔ στην ηρεμία, mV (εύρος)	BAA AMΔ ΒΕΔ	3,53 (0,1-10) 2,95 (0,3-7) 2,49 (0,2-6)
Αύξηση ΣΜΠΔ μετά εκούσια σύσπαση, % (εύρος %)	BAA AMΔ ΒΕΔ	682 (30-7100) 550 (84-2000) 384 (76-1100)
Πτώση δυναμικού στα 3Hz, % (εύρος%)	BAA AMΔ	25,3 (7-51) 26,5 (10-50)
Αύξηση δυναμικού στα 30-40Hz, % (εύρος%)	BAA AMΔ ΒΕΔ	466 (22-1500) 203 (80-491) 252 (31-625)

ΣΜΠΔ = Σύνθετο μυϊκό προκλητό δυναμικό,

BAA = Βραχύς απαγωγός αντίχειρα,

AMΔ = Απαγωγός μικρού δακτύλου,

ΒΕΔ = Βραχύς εκτείνων τους δακτύλους

3. Μείωση του ύψους του μυϊκού προκλητού δυναμικού σε μικρή (3 Hz) συχνότητα ερεθισμών 30,4% (0-56) και μεγάλη αύξηση στον τετανικό ερεθισμό (19-1500%). Στους 24 από τους 32 (75%) ασθενείς για τους οποίους διαθέτουμε στοιχεία το σύνδρομο

ήταν ήταν παρανεοπλασματικό και στους 8 (23,5%) ιδιοπαθές. ΜΚΠ διαπιστώθηκε στους 21/32 ασθενείς (65,6%). Δύο ακόμη έπασχαν από λευχαιμία (5,9%) και ένας από νευροενδοκρινικό μικροκυτταρικό όγκο ασαφούς προέλευσης 9 χρόνια πριν. Οι δύο

τελευταίοι ασθενείς είχαν θετικά VGCC αντισώματα αλλά ο παρακλινικός έλεγχος δεν έχει ολοκληρωθεί. Αισθητική αξονική πολυνευροπάθεια διαπιστώθηκε σε 13/29 ασθενείς (44,8%). Μυοπαθητικά δυναμικά διαπιστώθηκαν στο 72% των ασθενών. Τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) ήταν αρνητικά σε όλους τους ασθενείς. Αντισώματα έναντι των διαύλων ασβεστίου (VGCC) αναζητήθηκαν σε 21 ασθενείς και βρέθηκαν θετικά σε 19, όλοι σε ασθενείς με παρανεοπλασματικό σύνδρομο (90,5%).

Συζήτηση

Όλοι οι ασθενείς μας πληρούσαν τα κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια του LEMS (1-3, 5). Το LEMS είναι συνήθως παρανεοπλασματικό σύνδρομο σε ποσοστό έως 84% (11) και ο ΜΚΠ, είναι ο πιο συνήθης κακοήθης όγκος που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς (2, 11). Από τους ασθενείς μας, νεόπλασμα είχαν 24 από τους 32 ασθενείς (75%), κυρίως ΜΚΠ. Άλλοι κακοήθεις όγκοι, πηλη του ΜΚΠ, αναφέρονται σπανιότερα και περιλαμβάνουν νευροενδοκρινικό όγκο πνεύμονος (18), θύμωμα (14, 21, 22), καρκίνο προστάτη 14 (23), λευχαιμία (14) κ.λπ. Οι Wirtz et al (14) σε ανασκόπηση 227 περιπτώσεων LEMS διαπίστωσαν κακοήθη όγκο στο 62%. Στο 86% αυτών η εμφάνιση του LEMS προηγείτο της διάγνωσης του όγκου. Στο παρανεοπλασματικό σύνδρομο ο όγκος εμφανίζεται συνήθως στα δύο πρώτα χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η διάγνωση του καθυστερεί έως και 5 έτη (5, 11).

Οι Gutmann et al (12) διαπίστωσαν κακοήθεια στο 50% των ασθενών και οι O' Neill et al (11) επίσης στο 50% των ασθενών, ενώ στο 84% αυτών επρόκειτο για ΜΚΠ. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, οι ασθενείς με LEMS είχαν 62% πιθανότητα να εμφανίσουν ΜΚΠ εντός 2 ετών από τη διάγνωση του LEMS. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς μας (57,1%) ήταν άνδρες όπως συμβαίνει στο 70% των ασθενών με LEMS (14). Οι ασθενείς με παρανεοπλασματικό μυασθενικό σύνδρομο είναι μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς με ιδιοπαθές σύνδρομο. Στην ανασκόπηση των Wirtz et al (14) όλοι οι ασθενείς με κακοήθη όγκο εμφάνισαν τη νευρολογική συνδρομή σε μέση ηλικία 58 ετών, ενώ αυτοί χωρίς καρκίνο σε ηλικία 49,5 ετών. Με εξαίρεση την απώλεια βάρους που παρατηρείται στους ασθενείς με LEMS και κακοήθη όγκο, δεν παρατηρούνται άλλες κλινικές διαφορές στις δύο ομάδες ασθενών. Τα νωθρά η καταργημένα τενόντια αντανακλαστικά, η κεντρομελική αδυναμία και διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι επίσης σταθερά κλινικά ευρήματα στο LEMS και στους ασθενείς μας, για τους οποίους είχαμε πληροφορίες, ήταν παρόντα σε ποσοστά 96,7%, 76,5% και πάνω από 94% αντίστοιχα.

Το 44,8% των ασθενών μας παρουσίαζε και αισθητική αξονική πολυνευροπάθεια. Η συνύπαρξη

και άλλων παρανεοπλασματικών συνδρόμων δεν είναι σπάνια στους ασθενείς με LEMS και καρκίνο: Παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, πολυνευροπάθεια, εγκεφαλομυελίτιδα, γεγονός που ενισχύει την άποψη της παρανεοπλασματικής φύσης του συνδρόμου (24-27). Στο ηλεκτρομυογράφημα, τα μυοπαθητικά δυναμικά τα οποία στους ασθενείς μας διαπιστώθηκαν στο 72%, μπορούν να αποδοθούν σε μυοπάθεια αλλά και σε λειτουργικά αίτια.

Τα οφθαλμικά και τα προμηκικά συμπτώματα (διπλωπία, νυσταγμός, πτώση βλεφάρων, δυσαρθρία, δυσκαταποσία), αντίθετα από ότι πιστεύεται είναι αρκετά συχνά και συναντώνται στο 50-78% των ασθενών (11, 28). Στους ασθενείς μας ήταν παρόντα στο 61,3%.

Στο LEMS κυκλοφορούν αντισώματα IgG έναντι των καναλιών ασβεστίου και κυρίως των P και Q τύπου (VGCC) και συναντώνται σε ποσοστό > 85% των ασθενών. Ο ρόλος των αντισωμάτων έναντι των διαύλων ασβεστίου στο LEMS δεν έχει όμως πλήρως διευκρινισθεί. Ο τίτλος τους φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από την κλινική εικόνα του συνδρόμου καθώς και από την παρουσία κακοήθους όγκου (2, 7, 8). Ένα ποσοστό 54% περίπου των ασθενών με ΜΚΠ έχουν άλλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα αλλά όχι LEMS και επίσης εμφανίζουν αντισώματα (7). Θετικά αντισώματα παρατηρούνται επίσης στο 40% περίπου των ασθενών με παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση από τους οποίους μόνον το 44% έχουν LEMS (27). Ανιχνεύονται επίσης στο 23% των ασθενών με Πηλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (7). Εκτός από την παρουσία των αντισωμάτων, η αυτοάνοση φύση του συνδρόμου ενισχύεται τόσο από τη συχνή παρουσία και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων (Σακχαρώδης διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια, ρευματοειδής αρθρίτις, μυασθένεια, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος κ.λπ.) (11, 14) όσο και από πειραματικές μελέτες LEMS (29).

Το χαμηλό ύψος του μυϊκού προκλήτου δυναμικού στην ηρεμία είναι ένα σταθερό ηλεκτροφυσιολογικό εύρημα στους ασθενείς με LEMS. Ηλεκτροφυσιολογικά οι οροθετικοί ασθενείς εμφανίζουν χαμηλότερο ύψος μυϊκού προκλήτου στην ηρεμία και μεγαλύτερη μετατετανική αύξηση από τους οροαρνητικούς (16) και ο καλύτερος ηλεκτροφυσιολογικός δείκτης βαρύτητας του συνδρόμου θεωρείται το ύψος του σύνθετου μυϊκού προκλήτου (ΣΜΠΔ) στην ηρεμία (3). Οι Chalk et al (30) διαπίστωσαν καλύτερη πρόγνωση σε όσους ασθενείς με καρκίνο είχαν πριν τη θεραπεία μυϊκό προκλήτο δυναμικό μεγαλύτερο από 3 mV. Αύξηση επίσης του ύψους του ΣΜΠΔ στον τετανικό ερεθισμό μεγαλύτερη του 60% θεωρείται διαγνωστική του συνδρόμου (31). Όπως όμως παρατηρήθηκε στους ασθενείς μας, φυσιολογικό ΣΜΠΔ και αύξηση του λιγότερο από 60% στον τετανικό ερεθισμό σε ένα μυ δεν αποκλείει το σύνδρομο. Παρατηρήσαμε φυσιολογικό ύψος ΣΜΠΔ η/και φυσιολογική δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών, καθώς επίσης και μη διαγνωστική αύξηση του ΣΜΠΔ στην εκούσια σύ-

σπαση η/και στον τετανικό ερεθισμό σε έναν μυ και παθολογικό σε άλλον. Οι πιο αξιόπιστοι είναι ο BAA και ο AMΔ και απαιτείται έλεγχος και στους δύο αυτών μυς. Οι Madison et al (4) αναφέρουν ότι παρότι η μυϊκή αδυναμία στο LEMS είναι κεντρομελική, το σύνδρομο είναι γενικευμένο και οι πιο αξιόπιστοι μύες για τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο θεωρούνται ο AMΔ, ακολουθούμενος από το BAA.

Η πρόγνωση του συνδρόμου στο ιδιοπαθές σύνδρομο είναι καλή. Η αρχική καλή μυϊκή ισχύς θεωρείται καλός προγνωστικός δείκτης της πορείας των ασθενών. Οι Maddison et al (4) διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση των κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων και μείωση των αντισωμάτων στο 45% των ασθενών τους μετά θεραπεία με ανοσοκαταστολή και παρακολούθηση έως και 17 χρόνια.

Η θεραπεία του ιδιοπαθούς συνδρόμου είναι συμπτωματική: 3,4 διαμινοπυριδίνη (32, 33), κορτιζόνη, πλάσμαφαίρεση και μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Στο παρενεοπλασματικό, η επιτυχής αντιμετώπιση του όγκου συχνά οδηγεί στην ύφεση η και πλήρη ίαση του συνδρόμου και αρνητικοποίηση των αντισωμάτων (22, 30, 34).

Συμπέρασμα

Πολλοί ασθενείς με LEMS παραμένουν συχνά αδιάγνωστοι για αρκετό χρόνο ή διαγιγνώσκονται ως πάσχοντες από μυασθένεια. Η άτυπη κλινική εικόνα με το αίσθημα κόπωσης, αναντίστοιχο με τη σχετικά καλή μυϊκή ισχύ, τα καταργημένα τενόντια αντανακλαστικά, η ξηροστομία και η κεντρομελική αδυναμία πρέπει να οδηγούν στην υποψία του συνδρόμου. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση σε ποσοστό που αγγίζει το 95% των περιπτώσεων. Η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι των διαύλων ασβεστίου θα είναι μια περαιτέρω επιβεβαίωση. Ένα ποσοστό 60 -85% των ασθενών θα αναπτύξει κακοήγη όγκο, κυρίως ΜΚΠ, εντός 2 ετών από τη διάγνωση του συνδρόμου. Ιδιαίτερα κλινικά αρνητικά προγνωστικά για την παρενεοπλασματική φύση του συνδρόμου στοιχεία είναι η μεγάλη ηλικία του ασθενούς, η απώλεια βάρους, το κάπνισμα, η ανικανότητα στους άνδρες και τα προμνηκικά συμπτώματα (15). Επίσης το χαμηλό ύψος του σύνθετου μυϊκού προκλητού δυναμικού στην ηρεμία καθώς και η παρουσία άλλου παρενεοπλασματικού συνδρόμου. Ασθενείς νεότεροι σε ηλικία, και κυρίως αυτοί που πάσχουν και από άλλο αυτοάνοσο νόσημα, έχουν πολλές πιθανότητες να πάσχουν από ιδιοπαθές LEMS και να μην εμφανίσουν κακοήθεια. Στους ασθενείς αυτούς είναι απαραίτητη η θεραπεία η οποία βελτιώνει την κλινική εικόνα και τους εξασφαλίζει μακρόχρονη ικανοποιητική επιβίωση.

Βιβλιογραφία

1. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with ma-

lignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956; 187: 612-613.

2. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies *Lancet Neurol* 2011; 10: 1098-1107.
3. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Brooks J, Claussen G. Electrophysiological and clinical correlations in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1996; 19:903-906.
4. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills K.R. Distribution of electrophysiological abnormality in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* 1998; 65:213-217.
5. Tim R.W, Massey J. M, Sanders D.B. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000; 54:2176-2178.
6. Leys K, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. Calcium channel autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Lancet* 1989; 2:1107.
7. Lennon V.A, Kryzer T.J, Griesmann G.E, O'Suillwabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium- channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; 332:1467-74.
8. Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newsom-Davis J. Incidence of serum anti- P/Q type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J. Neurol* 1997; 147:35-42.
9. Lang B, Waterman S, Pinto A, Jones D, Moss F, Boot J, et al. The role of autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841:596-605.
10. Nakao Y.K, Motomura M, Fukudome T, Fukuda T, Shiraishi H, Yoshimura T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; 59:1773-1775.
11. O' Neill J.H, Murray N.M., Newsom-Davis J. The Lambert Eaton Myasthenic Syndrome. *Brain* 1988; 111:577-596.
12. Gutmann L, Phillips LH, Gutman L. Trends in the association of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with carcinoma. *Neurology* 1992; 42:848-850.
13. Motomura M. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a study of 110 Japanese cases. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 39:1237-1239.
14. Wirtz P.W, Smallegenge T.M, Wintzen A.R, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:359-363.
15. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW,

- Hilton-Jones D, Klooster R, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011; 29:902-908.
16. Oh S.J, Hatanaka Y, Claussen GC, Sher E. Electrophysiological differences in seropositive and seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2007; 35:178-183.
 17. Newsom-Davis J, Leys K, Vincent A, Ferguson I, Modi G, Mills K. Immunological evidence for the co-existence of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis in two patients. *J. Neurol Neurosurg Psychiat* 1991; 54:452-453.
 18. Burns T.M, Juel V.C, Sanders D.B, Phillips LH. Neuroendocrine lung tumors and disorders of the neuromuscular junction. *Neurology* 1999; 52:1490-1491.
 19. Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2001; 70: 212-217.
 20. Schoser B, Eymard B, Mantegazza R. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer *J Neurol* 2017; 264: 1854-1863.
 21. Lauritzen M, Smith T, Fischer-Hansen B, Sparup J, Olesen J. Eaton-Lambert syndrome and malignant thymoma. *Neurology* 1980; 30:634-638.
 22. Morimoto M, Osaki T, Nagara Y, Kodate M, Motomura M, Murai H. Thymoma with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Thor Surg* 2010; 89: 2001-03.
 23. Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms. *AnnNY Acad Sci* 2008; 1132: 129-134.
 24. Clouston P.D, Saper CB, Arbizu T, Johnston I, Lang B, Newsom-Davis J, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration.III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1992; 42:1944-1950.
 25. Comola M, Nemni R, Sher E., Quattrini A, Faravelli A, Comi G, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and in a patient with epidermoid carcinoma of the lung. *Eur Neurol* 1993; 33:121-125.
 26. Mason W.P, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delatre J-Y, Valdeoriola.F, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120:1279-1300.
 27. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, Saiz A, Casamitjana R, Vincent A. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; 59:764-766.
 28. Burns T.M, Russell J.A, LaChance D.H, Jones HR. Oculobulbar involvement is typical with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 2003; 53:270-273.
 29. Prior C, Lang B, Wray D, Newsom-Davis J. Action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome IgG at mouse motor nerve terminals. *Ann. Neurol.* 1985; 17: 587-592.
 30. Chalk C.H, Murray N.M, Newsom-Davis J, Spiro SG. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* 1990; 40:1552-1556.
 31. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan HF. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005; 32: 515-520.
 32. Sieb JP. 3,4-Diaminopyridine phosphate in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome *Europ Neurol Rev* 2012; 7:1-7.
 33. Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *An N Y Acad Sci* 2003; 998: 500-508.
 34. Zambelis T, Zouvelou V, Karandreas N. Complete remission of Lambert-Eaton myasthenic syndrome after successful treatment of small-cell lung cancer. *Sci Forschen. Autoimmune and Infectious Diseases: open access.* 2015; 1:1-2.

Ευχαριστούμε τις συναδέλφους Αλεξάνδρα Αντέλη και Φούλα Βασιλαρά για την παραχώρηση των κλινικών στοιχείων των τριών ασθενών.