

ΜΥΑΣΘΕΝΙΑ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ. ΤΥΧΑΙΑ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ Ή ΞΕΧΩΡΙΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ; ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Αριάδνη Δαπόντε, Θεόδωρος Μαυρίδης, Θωμάς Ζαμπέλης, Βασιλική Ζούβελου

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1^η Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η μυασθένεια και το μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton είναι αυτοάνοσες διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης. Χαρακτηρίζονται και τα δύο από μυϊκή αδυναμία, αλληλά αποτελούν δύο διακριτές οντότητες με διαφορετικά κλινικά, ανοσολογικά και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Παρουσιάζουμε μία ασθενή 35 ετών με γενικευμένη μυασθένεια με θετικά αντισώματα έναντι υποδοχέα ACh και αρχικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο με ευρήματα μετασυναπτικής διαταραχής. Μετά από 10 έτη, λόγω υποτροπής με κεντρομελική αδυναμία των άκρων, πραγματοποιήθηκε εκ νέου ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος και αναδείχθηκε εικόνα και προσυναπτικής διαταραχής, ενώ τα αντισώματα έναντι διαύλων ασβεστίου ήταν αρνητικά.

Οι περιπτώσεις μυασθένειας με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα μυασθενικού συνδρόμου είναι εξαιρετικά σπάνιες και έχουν περιγραφεί μόνο μεμονωμένα περιστατικά. Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν πρόκειται για μία ιδιαίτερη μορφή της μυασθένειας ή αν αποτελεί ένα ξεχωριστό σύνδρομο. Πραγματοποιήσαμε μία εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και συγκεντρώσαμε όλα τα δημοσιευμένα περιστατικά ανοσολογικά βέβαιης μυασθένειας με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα και προσυναπτικής διαταραχής. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε μυϊκή αδυναμία άκρων, προμηνικά και οφθαλμικά συμπτώματα και κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά, και το ήμισυ εκ των ασθενών εμφάνιζαν και δυσαυτονομία. Ανευρέθησαν λίγα περιστατικά με διπλή οροθετικότητα με θετικά AChRabs (πιο σπάνια έναντι πρωτεΐνης MuSK) και αντισώματα έναντι διαύλων ασβεστίου. Σε αρκετούς ασθενείς η χορήγηση 3,4-Διαμινοπυριδίνης βελτίωσε την κλινική εικόνα.

Η διάκριση μεταξύ μυασθένειας και μυασθενικού συνδρόμου είναι απαραίτητη λόγω της διαφορετικής κλινικής πορείας, θεραπευτικής προσέγγισης και συσχέτισης με κακοήθειες. Η μυασθένεια με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα μυασθενικού συνδρόμου φαίνεται πως έχει ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και θεραπευτικές ιδιαιτερότητες, γι' αυτό και είναι σημαντική η δυνατότητα αναγνώρισης αυτής της ιδιαίτερης μορφής.

Λέξεις ευρητηρίου: μυασθένεια, μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton, ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

ACHR POSITIVE MYASTHENIA GRAVIS WITH ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS OF PRESYNAPTIC NEUROMUSCULAR TRANSMISSION FAILURE. A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Ariadne Daponte, Theodoros Mavridis, Thomas Zambelis, Vasiliki Zouvelou

National and Kapodistrian University of Athens, Greece, 1st Department of Neurology, Eginition Hospital

Abstract

Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome are autoimmune disorders of the neuromuscular junction. They are both characterized by muscle weakness and fatigability. The differential diagnosis is based on clinical pattern, neurophysiological features and associated antibodies. We present a case of a

35 years old female with MG and electrophysiological findings of postsynaptic dysfunction. Ten years later, due to a clinical relapse with lower limb muscle weakness, the patient was reevaluated with electrophysiological testing that revealed a presynaptic neuromuscular transmission deficit. The P/Q type voltage-gated calcium channel antibodies were negative.

The literature concerning cases with characteristics of both diseases is limited, and the coexistence of MG and LEMS as an overlap syndrome is controversial. We provide a review of all published cases with clinical and immunological diagnosis of MG with co-existing presynaptic neurophysiological findings. The majority of these patients presented with limb weakness, oculo-bulbar symptoms and absence or reduction of tendon reflexes, and half of the patients also had dysautonomia. A few cases were double seropositive for AChRabs (1 MuSK+) and voltage-gated calcium channel antibodies. In many cases good response was reported with 3,4 diaminopyridine.

The distinction of Myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome is important due to different clinical course, therapeutic management and associations with malignancies. MG with electrophysiological presynaptic pattern indicative of Lambert-Eaton, is a rare condition associated with distinct clinical characteristics and therapeutic choices. Therefore, the recognition of such cases is imperative.

Key words: myasthenia Gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome (LEMS), neurophysiological study

Εισαγωγή

Η Μυασθένεια (MG) και το Μυασθενικό Σύνδρομο Lambert-Eaton (LEMS) είναι αυτοάνοσες διαταραχές της μετασυναπτικής και προσυναπτικής περιοχής της νευρομυϊκής σύναψης, αντίστοιχα. Τα δύο αυτά σύνδρομα παρουσιάζουν κλινικές ομοιότητες όπως μυϊκή αδυναμία. Πρόκειται όμως για δύο κλινικά διακριτές οντότητες: Η κατανομή της μυϊκής αδυναμίας διαφέρει μεταξύ των δύο. Στο LEMS είναι βαρύτερη στα κάτω άκρα και κεντρομελικά ενώ στη μυασθένεια εντοπίζεται επίσης κεντρομελικά, αλλιά είναι βαρύτερη στα άνω άκρα και στους μύς του αυχένος. Στη μυασθένεια είναι συχνή η προσβολή των οφθαλμικών μυών, ενώ είναι λιγότερο συχνή στο LEMS, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια. Τα τενόντια αντανάκλαστικά είναι ζωηρά στη μυασθένεια και καταργημένα ή νωθρά στο LEMS στο οποίο είναι επίσης συχνά τα συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ), κυρίως ξηροστομία και διαταραχές στύσης στους άνδρες. Όταν υπάρχει η χαρακτηριστική κλινική τριάδα, κεντρομελική μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων με καταργημένα ή νωθρά τενόντια αντανάκλαστικά και διαταραχή του ΑΝΣ, η διάγνωση του συνδρόμου πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Και τα δύο νοσήματα μπορεί να είναι παρανεοπλασματικά. Η μυασθένεια σχετίζεται με θύμωμα σε ποσοστό περίπου 10-15% [1] και το LEMS με άλλης νεοπλασίες, κυρίως Μικροκυτταρικό Νεόπλασμα Πνεύμονα (ΜΚΠ), σε ποσοστό 50-65% [2, 3].

Η κλινική εικόνα θέτει αρχικά την υποψία μυασθένειας ή μυασθενικού συνδρόμου, και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και τον έλεγχο ειδικών αυτοαντισωμάτων. Στη μυασθένεια ανευρίσκονται αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (AChR abs) στο 85-90% των περιπτώσεων γενικευμένης μυασθένειας και στο 50% οφθαλμικής μυασθένειας, αντισώματα έναντι της

πρωτεΐνης MuSK περίπου στο 4-8% των ασθενών με γενικευμένη μυασθένεια και πιο σπάνια αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης LRP4. Οι τριπλά οροαρνητικοί ασθενείς αποτελούν ποσοστό <5% των ασθενών με γενικευμένη μυασθένεια [4-6]. Στο Μυασθενικό Σύνδρομο ανιχνεύονται αντισώματα έναντι των διαύλων ασβεστίου (P/Q VGCC) σε ποσοστό 85-90% [7, 8].

Στη μυασθένεια ο επαναληπτικός ερεθισμός με συχνότητα 2-5Hz, προκαλεί μείωση του ύψους του σύνθετου μυϊκού προκλητού δυναμικού ενεργείας (ΣΜΠΔ) >10% σε διαδοχικές σειρές 5-10 ερεθισμάτων. Το ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας (ΗΜΜΙ), αν και είναι η πιο ευαίσθητη εξέταση για τον έλεγχο των διαταραχών της νευρομυϊκής σύναψης, είναι παθολογική και στα δύο νοσήματα σε ποσοστό πάνω από 90% [9] και δε βοηθάει στη διαφοροδιάγνωση τους. Ηλεκτροφυσιολογικά το μυασθενικό σύνδρομο έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά: 1. Χαμηλό ύψος ΣΜΠΔ στην ηρεμία. 2. Αύξηση του ΣΜΠΔ μετά από εκούσια σύσπαση διάρκειας 10-15 sec, συνήθως >100%. 3. Αύξηση του ύψους του ΣΜΠΔ συνήθως >100% στη δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών με συχνότητα ερεθισμών 30-50Hz (τετανικός ερεθισμός) [3].

Παρόλο που η μυασθένεια και το LEMS είναι δύο κλινικά, ορολογικά και ηλεκτροφυσιολογικά διακριτές οντότητες, έχουν περιγραφεί ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις με ταυτόχρονη εμφάνιση χαρακτηριστικών ενδεικτικών τόσο μυασθένειας όσο και LEMS. Λόγω της σπανιότητας των περιστατικών, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι λίγα και αφορούν μεμονωμένα περιστατικά με μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τα κλινικά, ανοσολογικά και ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία και δεν έχει διευκρινισθεί αν πρόκειται για τυχαία συνύπαρξη, αν πρόκειται για ξεχωριστή νοσολογική οντότητα ή για υπο-ομάδα μυασθένειας ή μυασθενικού συνδρόμου.

Περιγράφουμε ασθενή με γενικευμένη μυασθένεια

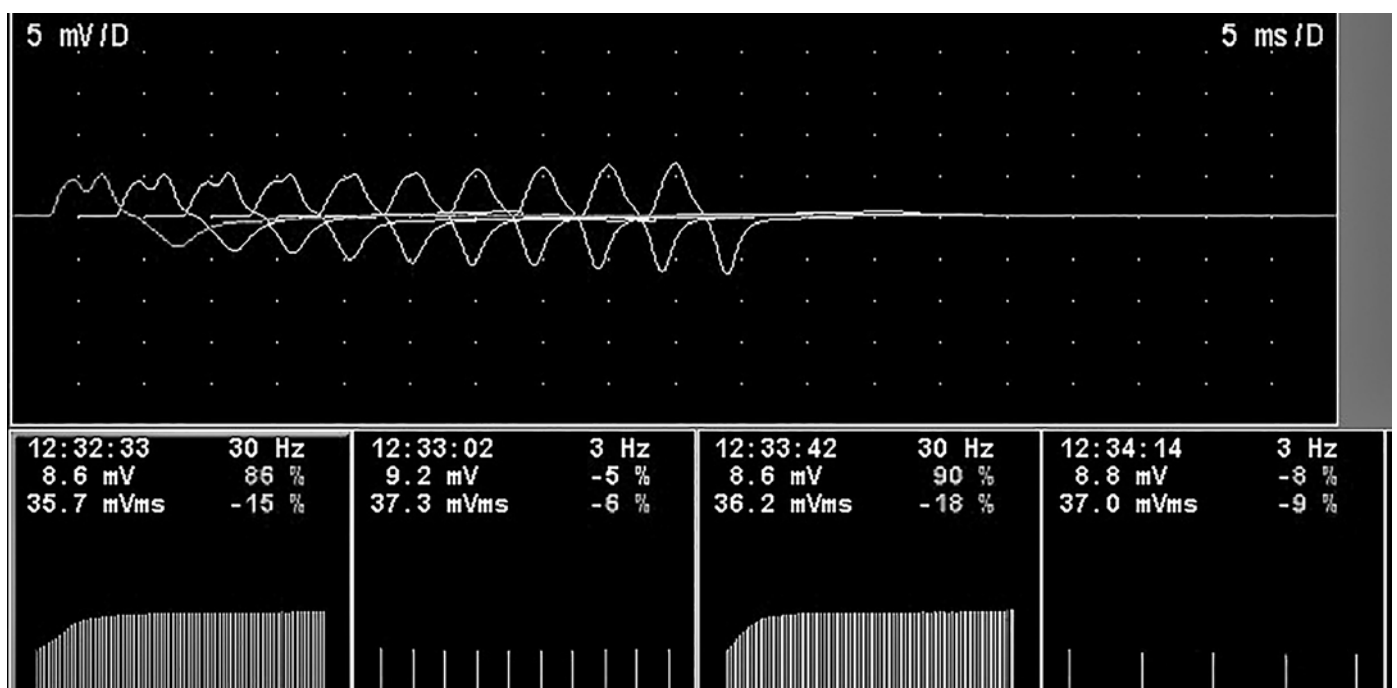
με θετικό τίτλο AChR Abs και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά μετασυναπτικής και προσυναπτικής διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης. Είναι η πρώτη περίπτωση αυτού του συνδρόμου στην Ελληνική βιβλιογραφία.

Περιγραφή ασθενούς

Πρόκειται για γυναίκα, 35 ετών, με γνωστό ιστορικό AChR Abs(+) γενικευμένης μυασθένειας από 10ετίας και με ιστορικό και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων: Υποθυρεοειδισμό, αυτοάνοση αιμορρητική αναιμία από 20ετίας, συστηματικό ερυθρελάτη (ΣΕΛ) και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (θρόμβωση πηλαίας φλέβας και επεισόδια πλευριτικών συλλογών). Η μυασθένεια εμφανίστηκε το 2010 με θάμβος οράσεως, διπλωπία και κεντρομελική αδυναμία κυρίως των κάτω άκρων, με διατήρηση των τενοντίων αντανακλαστικών. Ο θετικός τίτλος αντισωμάτων έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης επιβεβαίωσε τη διάγνωση της μυασθένειας (AChR Abs: 324nM, θετικός τίτλος > 0.6nM). Η απεικόνιση του μεσοθωρακίου δεν ανέδειξε θύμωμα και τα αντισώματα έναντι τίνινς ήταν αρνητικά. Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με πυριδοστιγμίνη με καλή ανταπόκριση και δεν υποβλήθηκε σε θυμεκτομή, λόγω αυξημένου χειρουργικού κινδύνου της ασθενούς εξαιτίας της συννοσηρότητας. Διαχρονικά αντιμετωπίστηκε με πρεδνιζολόνη, ριτουξιμάπη και μυκοφαινολική μοφετίλη. Υπό την ανοσοκατασταλτική αυτή αγωγή η μυασθένεια ήταν σε φαρμακολογική ύφεση. Τον Ιούλιο του 2019 μετά από μία έξαρση του

ΣΕΛ με πλευριτική συλλογή, η ασθενής εμφάνισε κεντρομελική μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων και τότε προσήλθε στην κλινική μας. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε διατήρηση των αντανακλάσεων και παθολογικές δοκιμασίες καμάτου των μυών των άκρων και των οφθαλμικών μυών. Στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο η δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών ήταν παθολογική στο δελτοειδή (πτώση δυναμικών έως 62%) και φυσιολογική στον απαγωγό του μικρού δακτύλου. Το HMMI ήταν παθολογικό στον κοινό εκτεινόντα τους δακτύλους και στον Πρόσθιο κνημιαίο. Στο ηλεκτρονευρογράφημα δε διαπιστώθηκε πολυνευροπάθεια. Το ΣΜΠΔ από το δεξί Απαγωγό του μικρού δακτύλου (ΑΜΔ) ήταν φυσιολογικό (7,6 mV) αλλα μετά από εκούσια σύσπαση 15 δευτερολέπτων αυξήθηκε στα 10,2 mV (34%). Η αύξηση αυτή, αν και μικρή, έθεσε την υποψία προσυναπτικής διαταραχής και στον επαναληπτικό ερεθισμό με καταγραφή από τον ΑΜΔ, ενώ προτετανικά παρατηρήθηκε πτώση των δυναμικών 8%, σε συχνότητα ερεθισμών 40Hz παρατηρήθηκε αύξηση του προκλητού δυναμικού έως 90% (εικόνα 1), εύρημα που ενίσχυσε την υποψία προσυναπτικής διαταραχής. Τα αντισώματα έναντι διαύλων ασβεστίου ήταν αρνητικά. Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική θώρακος και άνω κάτω κοιλίας δεν ανέδειξε κακοήθεια. Σταδιακά η ασθενής βελτιώθηκε μετά από αύξηση της πρεδνιζολόνης. Κατά την επανεκτίμηση ένα μήνα αργότερα, ο νέος επαναληπτικός ερεθισμός έδειξε επίσης προσυναπτική διαταραχή με αύξηση του μυϊκού προκλητού δυναμικού στον τετανικό ερεθισμό κατά 70%. Σημειώνεται ότι κατά τη διάρκεια παρακο-

Εικόνα 1. Επαναληπτικά ερεθίσματα στον απαγωγό του μικρού δακτύλου Αύξηση των προκλητών δυναμικών στον τετανικό ερεθισμό κατά 90%



Πίνακας 1. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας. 35 Ασθενείς με βέλται μασθένια (κλινικά και ανοσολογικά) με ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα προσυναπτικής διαταραχής

Άρθρα	Ηρ. Εν./ Φύλο	Χρόνος διενέργειας ΗΦΕ σε σχέση με την έναρξη της ΜG	Άκρα	Προμηνιαία	Οφθαλμικά	ΑΝΣ	TA	VG CC Abs	AC HR Abs	Mu SK Abs	Νεο-πλυσία	Επίδραση πυρίδοστι-γμίνης	Επίδραση 3,4DAP	Επανελέγχος με ΗΦΕ
(12)	37Γ		+	+	+		+	-	+			καλή	καλή	
(12)	18Γ		+	+	+		+		+			καμία	καμία	
(12)	29Γ		+	+	+		-		+			καλή	καλή	
(12)	42Γ		+	+	+		+		+			καλή	καλή	
(12)	46Γ		+	+	+		-		+			καλή	καλή	
(13)	24/A	Κατά την έναρξη	+	+	+		+	-	+	-		καμία	καμία	
(13)	71/A	Κατά την έναρξη	-	+	+		+	-	+			καμία	καμία	
(11)	46Γ	Κατά την έναρξη	+	+	-		+	-	+			καλή	καμία	
(11)	56/A	Κατά την έναρξη	+	-	+		-	-	+			καλή	καμία	
(14)	53Γ	5 έτη μετά	+	+	+		+		+			καλή	καλή	
(15)	77/A		+	+	+				+					
(15)	41Γ		+	+	+				+					
(15)	48/A		+	+	+				+					
(15)	41Γ		+	+	+				+					
(16)	80Γ	Κατά την έναρξη	+	+	+		-		+			μέτρια		
(17)	59/A	8 έτη μετά	+	+	-		-	+	+			καλή	καλή	1. MG 2. LEMS
(17)	31Γ	Κατά την έναρξη	+	-	-		-	+	+					
(18)	47Γ	10 έτη μετά	+	-	+		-	+	+			καμία		MG
(18)	66/A	3 έτη μετά	+	+	+		-	-	+			καμία		ΚΦ
(19)	57/A	1,5 έτος μετά	+	-	+		-	+	+			μέτρια	καλή	ΚΦ
(20)	21Γ	11 έτη μετά	+	+	+		-	-	+			μέτρια		
(21)	26Γ	Κατά την έναρξη	+	-	+		-	+	+			καλή		ΚΦ
(22)	18Γ	1 έτος μετά	+	+	+		-		+			μέτρια	καλή	
(23)	56/A	2 έτη μετά	+	+	+		-	+	-	+	ΜΚΠ	μέτρια		
(24)	48Γ	Κατά την έναρξη	+	+	+		-		+			καλή		MG
(25)	57/A	Κατά την έναρξη	+	+	-		-		+			καλή		ΚΦ
(26)	60/A	Κατά την έναρξη	+	+	+		-		+	-		καλή		
(27)	29Γ	Κατά την έναρξη	+	+	+		-	+	+			καλή		
(28)	77/A	Κατά την έναρξη	+	-	+		-	-	+		Θύμιασμα	καμία		
(29)	56Γ	Κατά την έναρξη	+	-	+		-	+	+					
(30)	72Γ	Κατά την έναρξη	+	+	-		-	-	+			καλή		
(31)	61/A	Κατά την έναρξη	+	+	+			+	+		Θύμιασμα			
(32)	48Γ	Κατά την έναρξη	+	+	+		+	-	+					
(33)	65/A	Κατά την έναρξη	+	+	-		-	-	+		ΜΚΠ			MG
†	25Γ	10 έτη μετά	+	-	+		+	-	+			καλή		MG

Ηρ. Εν.: ηλικία έναρξης μασθένειας; Γ: γυναικείο, Α: άνδρας, ΜG: Μασθένια, ΗΦΕ: ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, ΑΝΣ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, ΤΑ: Τενόντια Αντανακλαστικά, VGCC Abs: αντισώματα έναντι διαύλων ασβεστίου, AC/HR Abs: Αντισώματα έναντι υποδοχέα Ακετυλοχολίνης, MuSK Abs: Αντισώματα έναντι πρωτεΐνης MuSK, ΜΚΠ: Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα, 3,4DAP: 3,4 διαμνοπυριδίνη, ΚΦ: κατά φύσιν, * μασθθενική κρίση, †: Η δική μας ασθενής

λούθησης της ασθενούς, οι επανέλεγχοι του τίτλου των αντισωμάτων έναντι AChR παρέμειναν θετικοί σε υψηλούς τίτλους, παρά τη χρόνια ανοσολογική θεραπεία. Συγκεκριμένα, το 2015 ήταν 160 nM, το 2019 ήταν 93 nM και το 2021 ήταν 102 nM.

Ανασκόπηση περιστατικών ανοσολογικά βέβαιης μυασθένειας και με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα προσυναπτικής διαταραχής

Πραγματοποιήσαμε μίαν εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (στο Google Scholar και στο PubMed/MEDLINE), περιλαμβάνοντας περιστατικά με κλινική εικόνα συμβατή με μυασθένεια, θετικά αντισώματα έναντι AChR ή MuSK και ηλεκτροφυσιολογική εικόνα και προσυναπτικής διαταραχής νευρομυϊκής σύναψης με λέξεις ευρητηρίου: Myasthenia gravis, Lambert-Eaton Myasthenic syndrome, overlap syndrome.

Συνολικά εντοπίσαμε 35 περιστατικά συμπεριλαμβανομένου του παρόντος περιστατικού [10-33]: 34 με θετικά AChR abs και 1 με Musk abs (Πίνακας 1). Από το σύνολο των 35 ασθενών οι 21 ήταν γυναίκες (60%) και οι 14 άντρες (40%), με μέση ηλικία έναρξης νόσου τα 48 έτη. Το 97% των ασθενών είχε μυϊκή αδυναμία άκρων, το 82% οφθαλμικά συμπτώματα το 77% προμυϊκή συμπτωματολογία το 69% είχε κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά, το 44% δυσσαυτονομία και το 7% εμφάνισε μυασθενική κρίση. Το 34% των ασθενών (9 εκ των 26 με γνωστά κλινικά χαρακτηριστικά) είχε ήδη γνωστό ιστορικό μυασθένειας, με διάρκεια νόσου από 1 έως 11 έτη και η διερεύνηση που οδήγησε στην ανακάλυψη της προσυναπτικής διαταραχής έγινε λόγω εμφάνισης νέων συμπτωμάτων ή λόγω σημαντικής επιδείνωσης των ήδη υπάρχοντων. Συγκεκριμένα, 2 ασθενείς εμφάνισαν μυασθενική κρίση (ο ένας μετά από χορήγηση κουραρίου), 2 εμφάνισαν για πρώτη φορά εκδηλώσεις δυσσαυτονομίας, 1 παρουσίασε γενίκευση ενώ αρχικά είχε μόνο οφθαλμικά συμπτώματα και 4 εμφάνισαν σημαντική επιδείνωση προϋπαρχόντων συμπτωμάτων και κυρίως κεντρομελικής αδυναμίας κάτω άκρων. Διπλά οροθετικοί με θετικά AChRabs (ή MuSKabs) και θετικά VGCCabs ήταν 9 (43%) από τους 21 ασθενείς για τους οποίους αναφέρεται πλήρης ανοσολογικός έλεγχος. Υποκείμενη κακοήθεια είχαν 6 ασθενείς (17%), 4 με ΜΚΠ και 2 με θύμωμα. Επανεκτίμηση πραγματοποιήθηκε σε 10 ασθενείς (29%) και ο νέος ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος ήταν αμετάβλητος σε 5 εξ αυτών ενώ σε 4 βρέθηκε φυσιολογικός. Ανταπόκριση στην πυριδοσιγγμίνη αναφέρεται καλή σε 14 από τους 25 ασθενείς για τους οποίους έχουμε δεδομένα (56%), μέτρια σε 5 (20%) και μηδενική σε 6 (24%). Η χορήγηση 3,4-DAP όμως (ως μονοθεραπεία ή μαζί με πυριδοσιγγμίνη), είχε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα στους 7 από τους 10 ασθενείς.

Βασικός περιορισμός της ανασκόπησης που πραγματοποιήσαμε είναι ότι λόγω της σπανιότητας των

περιστατικών, ανευρέθησαν μόνο μεμονωμένα περιστατικά με μεγάλη ετερογένεια ως προς τα κλινικά και παρακλινικά δεδομένα. Επιπρόσθετα, στοχεύοντας στη συγκέντρωση ασθενών με βέβαιη μυασθένεια επιλέξαμε να καταγράψουμε μόνο ασθενείς με θετικά αντισώματα έναντι AChR ή MuSK, με αποτέλεσμα να εξαιρούμε τους οροαρνητικούς ασθενείς. Η επιλογή αυτή έγινε με σκοπό την αύξηση της ειδικότητας του δείγματος εις βάρος της ευαισθησίας.

Συζήτηση

Η ασθενής μας είχε βέβαιη AChR Abs(+) γενικευμένη μυασθένεια με αρχικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο με ευρήματα μετασυναπτικής διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης στην οποία σε επανέλεγχο λόγω υποτροπής με κεντρομελική αδυναμία, αναδείχθηκε και ηλεκτροφυσιολογική εικόνα προσυναπτικής διαταραχής. Η προσυναπτική διαταραχή ήταν ιδιοπαθής όπως εδείχθη από τον αρνητικό για κακοήθεια έλεγχο και επίσης από τη συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων τα οποία είναι συχνά στο ιδιοπαθές, μη παρανεοπλασματικό μυασθενικό σύνδρομο [34, 35]. Το νεαρόν της ηλικίας της επίσης υποστηρίζει την ιδιοπαθή φύση του συνδρόμου [35] καθώς επίσης και τα αρνητικά VGCC abs. Η βέβαιη μυασθένεια, σε συνδυασμό με την απουσία VGCC αντισωμάτων και την παρουσία και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων μειώνει την αναγκαιότητα συστηματικής διερεύνησης για υποκείμενη κακοήθεια. Παραμένει όμως ο προβληματισμός για το πόσο εκτενής θα πρέπει να είναι ο έλεγχος για υποκείμενη κακοήθεια, στους ασθενείς με διπλή οροθετικότητα.

Το χαμηλό ύψος του ΣΜΠΔ στην ηρεμία είναι τυπικό του συνδρόμου αλλήλα, όπως παρατηρήθηκε και σε πρόσφατη μελέτη μας, δεν παρατηρείται σε όλους τους μς και χρειάζεται έλεγχος σε περισσότερους του ενός μς (3). Η αύξηση του ΣΜΠΔ στον τετανικό ερεθισμό επίσης δεν είναι ίδια σε όλους τους μς. Αύξηση του ΣΜΠΔ μεγαλύτερη του 60% θεωρείται διαγνωστική του συνδρόμου (36). Στην ασθενή μας η αύξηση ήταν 90% στον Απαγωγό του μικρού δακτύλου.

Καθ' όλη τη διάρκεια παρακολούθησης τα AChR abs ήταν πάντοτε θετικά παρά τη χρόνια ανοσολογική θεραπεία, ενώ τα anti-P/Q VGCC Abs ήταν αρνητικά. Επιπρόσθετα, λόγω της καλής ανταπόκρισης στην θεραπευτική αγωγή που λαμβάνει μέχρι στιγμής, δεν έγινε προσθήκη 3,4-DAP. Είναι όμως ενδεχόμενη θεραπευτική επιλογή σε μελλοντική επιδείνωση της κλινικής εικόνας.

Ο Oh SJ [36] προέβη σε ανασκόπηση των δημοσιευμένων μεμονωμένων περιστατικών στην οποία περιέλαβε όλα τα περιστατικά με μυασθένεια και ηλεκτροφυσιολογική εικόνα συμβατή με LEMS (χαμηλό CMAP στην ηρεμία και αύξηση του >60% στη δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών υψηλής συχνότητας ή μετά από άσκηση). Στην ανασκόπηση αυτή 39

περιστατικά πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια και βάσει αυτών προτάθηκε το συνδυαστικό σύνδρομο MLOS (myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome). Εκ των ασθενών με MLOS το 95% είχε οφθαλμοπρομηκικές εκδηλώσεις, το 41% δυσσαυτονομία, το 74% κατηργημένα τενόντια και το 96% θετικό τεστ εδροφωνίου. Τα AChR abs μετρήθηκαν στο 72% των ασθενών και εξ αυτών το 82% ήταν θετικό. Θύμωμα αναφέρεται σε 5 ασθενείς και ΜΚΠ σε 7. Μετά από σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με MLOS με μεγάλη σειρά 235 ασθενών με μυασθένεια και με σειρά 44 ασθενών με LEMS, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με MLOS είχαν μικρότερη ηλικία, μικρότερη συσχέτιση με κακοήθειες και μεγαλύτερη ανταπόκριση στην 3,4 διαμινοπυριδίνη (3,4 DAP). Ο συγγραφέας υποστηρίζει την ύπαρξη ξεχωριστού αλληλοεπικαλυπτόμενου συνδρόμου της νευρομυϊκής σύναψης που διαφέρει από τις αμιγείς μορφές MG και LEMS και προτείνει ως πιθανό μηχανισμό τη μοριακή μίμηση μεταξύ ενός ιϊκού ή βακτηριακού επιτόπου και μικρής περιοχής των AChR και VGCC, που μπορεί να λειτουργήσει ως συνδυασμένο αντιγόνο.

Οι Alboini et al [37] σε μία μελέτη ανασκόπησης παρουσίασαν περιστατικά με μεικτά χαρακτηριστικά MG και LEMS, χωρίς τα ανωτέρω αυστηρά κριτήρια. Συμπεριέλαβαν 36 ασθενείς με προσυναπτική διαταραχή εκ των οποίων διπλή οροθετικότητα διαπιστώθηκε σε 6: 5 με AChR abs και VGCC Abs και 1 με MuSK abs και VGCC Abs. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η ύπαρξη του συνδρόμου παραμένει αμφιλεγόμενη και απαιτείται ανοσολογική τεκμηρίωση με την παρουσία διπλής οροθετικότητας.

Σημαντικός περιορισμός των ανωτέρω 2 ανασκοπήσεων [36, 37] είναι η ανομοιογένεια των κλινικών δεδομένων. Συγκεκριμένα, τα ανοσολογικά δεδομένα είναι ελλιπή, διότι πολλά από τα περιστατικά δημοσιεύτηκαν πριν την διαδεδομένη χρήση των VGCC αντισωμάτων και άλλα ακόμα παλαιότερα, πριν τη χρήση των αντισωμάτων έναντι AChRs. Ως εκ τούτου, κάποια από τα περιστατικά με προσυναπτική διαταραχή χωρίς στοιχεία για το ανοσολογικό τους προφίλ, ενδέχεται να ανήκουν εξ αρχής στο φάσμα του μυασθενικού συνδρόμου Lambert Eaton.

Στην ανασκόπησή μας η διπλή οροθετικότητα στο 43% αυτών που ελέχθησαν για AChR/MuSK abs και για VGCC abs, ενισχύει ανοσολογικά την ύπαρξη ενός ξεχωριστού συνδρόμου με μεικτά χαρακτηριστικά MG και LEMS. Η αλληλαγία των ευρημάτων του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου στην πορεία της νόσου στο 40% των ασθενών στους οποίους διενεργήθηκε επανέλεγχος, πιθανώς δηλώνει ότι η συνύπαρξη και προσυναπτικής διαταραχής σε ασθενείς με μυασθένεια μπορεί να είναι πιο συχνή από ό,τι πιστεύεται. Αν και η ευαισθησία των AChR abs στη μυασθένεια ποικίλλει ανάλογα με τη μορφή της νόσου (μεγαλύτερη ευαισθησία στη γενικευμένη συγκριτικά με την οφθαλμική), η ειδικότητα είναι υψηλή >99% [38]. Σε

παλαιότερη μελέτη αναφέρεται χαμηλός τίτλος AChR abs στο 13% ασθενών με LEMS και VGCC-abs στο 3% ασθενών με μυασθένεια [39]. Τα δεδομένα αυτά είτε συνιστούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα είτε αποτελούν περιπτώσεις συνύπαρξης των δύο νοσημάτων, χωρίς όμως να έχουν βρεθεί στοιχεία προσυναπτικής διαταραχής στους ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης.

Η θεραπεία με 3,4-DAP φαίνεται να είναι αποτελεσματική στους ασθενείς με μεικτά χαρακτηριστικά MG και LEMS. Η 3,4-DAP χρησιμοποιείται επιτυχώς στη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με μυασθενικό σύνδρομο LEMS [40], ενώ έχει προταθεί ως πιθανή θεραπευτική επιλογή για κάποιες μορφές συγγενών μυασθενειών [41] καθώς επίσης και στη MuSK (+) μυασθένεια [42]. Συνδυαστικά με την 3,4-DAP δύναται να χορηγηθεί πυριδοσιγγίνη [43, 44]. Αναδεικνύεται, λοιπόν, η σημασία αναγνώρισης αυτής της ιδιαίτερης μορφής διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης, καθώς δύναται να υπάρχει σημαντικό θεραπευτικό όφελος. Ασθενείς οι οποίοι είτε δεν ανταποκρίνονται, ανταποκρίνονται μερικώς ή δεν ανέχονται την πυριδοσιγγίνη, μπορεί να ωφεληθούν σημαντικά από την μονοθεραπεία με 3,4-DAP.

Συμπέρασμα

Η διάκριση μεταξύ μυασθένειας και μυασθενικού συνδρόμου είναι σημαντική λόγω της διαφορετικής κλινικής πορείας, θεραπευτικής προσέγγισης και συσχέτισης με κακοήθεια. Η μυασθένεια με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα και μυασθενικού συνδρόμου φαίνεται πως έχει ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά και ιδιαιτερότητες στις θεραπευτικές επιλογές. Δεν έχει όμως ακόμα διευκρινιστεί αν πρόκειται για μία ιδιαίτερη μορφή της μυασθένειας ή αν αποτελεί ένα ξεχωριστό σύνδρομο. Η θεωρία του αυτοτελούς συνδρόμου με σύγχρονη διαταραχή της προσυναπτικής και μετασυναπτικής περιοχής της νευρομυϊκής σύναψης υποστηρίζεται ανοσολογικά από την ανεύρεση ασθενών με διπλή οροθετικότητα, αλλά δεν δύναται να τεκμηριωθεί με τα μέχρι στιγμής δεδομένα. Απαιτούνται πιο συστηματικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

Βιβλιογραφία

- [1] Comacchio GM, Marulli G, Mammanna M, Natale G, Schiavon M, Rea F. Surgical Decision Making: Thymoma and Myasthenia Gravis. *Thoracic surg clin.* 2019;29:203-13.
- [2] Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, van Engelen BG, van der Kooij AJ, Kuks JB, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology.* 2004; 63:397-98.
- [3] Zambelis T, Anagnostou E, Zouvelou V., Karandreas N. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Clinical and electrophysiological findings in 35 patients. *Νευρολογία.* 2020;29:21-26.

- [4] Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurologic clinics* 2018;36:261-74.
- [5] Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Front in Immunol* 2020;11:212.
- [6] Zouvelou V. Autoantibodies in Myasthenia Gravis: the clinical view. *Νευρολογία*. 2014;24:31-5.
- [7] Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, Fukuda T, Shiraiishi H, Yoshimura T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology*. 2002;59:1773-75.
- [8] Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newsom-Davis J. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J neurol sci*. 1997;147:35-42.
- [9] Stalberg E, Trontelj JV, Sanders DB. Single fiber EMG. Uppsala, Edshagen; 2010.
- [10] Oh SJ. Myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome. *Muscle & nerve*. 2016;53:20-6.
- [11] Alboini PE, Damato V, Iorio R, Luigetti M, Evoli A. Myasthenia gravis with presynaptic neurophysiological signs: Two case reports and literature review. *Neuromusc dis* 2015;25(8):646-50.
- [12] Lee MK, Sunwoo IN, Kim SM. 3,4-Diaminopyridine for the treatment of myasthenia gravis with electrophysiological patterns of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J clin neurosc*: 2018;50:194-8.
- [13] Callaghan B, Moster ML, Bird SJ. Myasthenia gravis with presynaptic electrophysiologic abnormalities. *J clin neuromusc dis*. 2009;10(4):185-90.
- [14] Singer P, Smith L, Ziegler DK, Festoff BW. Posttetanic potentiation in a patient with myasthenia gravis. *Neurology*. 1981;31:1345-7.
- [15] Sanders DB SE. The overlap between myasthenia gravis and Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1987(505:864-865).
- [16] Taphoorn MJ, Van Duijn H, Wolters EC. A neuromuscular transmission disorder: combined myasthenia gravis and Lambert Eaton syndrome in one patient. *J neurol, neurosurg psych*. 1988;51:880-2.
- [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 psych*. 1991;54:452-3.
- [18] Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, Tintner R, Barohn RJ. Acetylcholine receptor antibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 1998;50:470-5.
- [19] Kanzato N, Motomura M, Suehara M, Arimura K. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with ophthalmoparesis and pseudoblepharospasm. *Muscle & nerve*. 1999;22:1727-30.
- [20] Patel VB BP, Bhigjee AI. Possible myasthenia and LEMS in the same patient: case report and review of the literature. *Afr J Neurol Sci*. 2004;23:46-50).
- [21] Oh SJ, Sher E. MG and LEMS overlap syndrome: case report with electrophysiological and immunological evidence. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1167-71.
- [22] Sha SJ, Layzer RB. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the same patient. *Muscle & nerve*. 2007;36:115-7.
- [23] Basta I, Nikolic A, Losen M, Martínez-Martínez P, Stojanovic V, Lavrnjic S, et al. MuSK myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the same patient. *Clin neurol neurosurg*. 2012;114:795-7.
- [24] Kim JA, Lim YM, Jang EH, Kim KK. A patient with coexisting myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J clin neurol* 2012;8:235-7.
- [25] Lee JH, Shin HY, Kim SM, Sunwoo IN. A case of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with small-cell lung cancer and transient increase in anti-acetylcholine-receptor-binding antibody titer. *J clin neurol* 2012;8: 305-07.
- [26] Jia R, Chen J, Ge R, Zheng Q, Chen F, Zhao Z. Coexistence of myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a small cell lung cancer patient: A case report. *Medicine* 2018;97:e10976.
- [27] Priola AM, Gned D, Veltri A, Priola SM. Case 261: Thymoma Embedded in Thymus with Pleural Implant in Myasthenia Gravis Lambert-Eaton Overlap Syndrome. *Radiology*. 2019; 290:264-9.
- [28] Dineen JM, Greenberg SA. Myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome? *Am j phys med rehabil*. 2015;94:e20-1.
- [29] Kim P, Arnold M, Gunti J. Five-Month Trial of Whole-Food Plant-Based Diet in a Patient With Coexisting Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Am J Lifest Med* 2021;15:237-239.
- [30] Henson T, Matayeva E, Kale S, Malik S, Akella J, Ullah A. Myasthenia gravis Lambert Eaton overlap syndrome after Rocuronium administration. *Chest* 2019;156:A1473.
- [31] Mitomo H, Tabata T, Sugawara T, Miyamoto A, Fujimura S, Murakami K. [Resected thymic hyperplasia with myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome]. *Kyobu geka* 2014;67:194-97.
- [32] Karam C, Scelsa SN. Clinical Reasoning: A 48-year-old woman with generalized weakness. *Neurology* 2010;74:e76-80.

- [33] Matsumoto H, Ohtomo G, Akahori T, Hashida H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with anti-acetylcholine receptor antibody and anterior mediastinal tumor. *Journal of general and family medicine* 2017;18:282-4.
- [34] O'Neill J.H, Murray N.M., Newsom-Davis J. The Lambert Eaton Myasthenic Syndrome. *Brain* 1988;111:577-596.
- [35] 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.
- [36] Oh SJ. Myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome. *Muscle & nerve*. 2016;53:20-6.
- [37] Alboini PE, Damato V, Iorio R, Luigetti M, Evoli A. Myasthenia gravis with presynaptic neurophysiological signs: Two case reports and literature review. *Neuromusc dis* 2015;25:646-50.
- [38] Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromusc dis* 2006;16:459-67.
- [39] Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 1997;48 (Suppl 5):23S-7S.
- [40] Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, Alsharabati M, Dimachkie M, Blanco JM, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS *Muscle & Nerve*.2016;53:717-25.
- [41] Lee M, Beeson D, Palace J. Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes. *Annals New York Acad Sci*. 2018;1412:129-136.
- [42] Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Annals New York Acad Sci*. 2018;1412:82-89.
- [43] Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin pharmacol therap*.2009;86:44-48.
- [44] Lee MK, Sunwoo IN, Kim SM. 3,4-Diaminopyridine for the treatment of myasthenia gravis with electrophysiological patterns of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J clin neurosci*: 2018;50:194-8.