

Amifampridín – „orphan drug“ v liečbe Lambertovho-Eatonovho myastenického syndrómu: výsledky 4-ročnej liečby u 2 pacientok

Peter Špalek¹, František Cibulčík¹, Angela Vincent²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Neuroscience Group, Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

Lambertov-Eatonov myastenický syndróm (LEMS) je vzácné zneschopňujúce autoimunitné ochorenie nervovosvalového spojenia. LEMS sa manifestuje výraznou svalovou slabosťou, ktorú spôsobujú autoprotilátky proti napäťovo-závislým kalciovým kanálom typu P/Q v presynaptických motorických zakončeníach. Autoprotilátky spôsobujú významný pokles vstupu kalcia do presynaptických zakončení, čo vedie k blokáde uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických motorických zakončení a k zlyhaniu nervovosvalového prenosu, ktoré sa manifestuje výraznou svalovou slabosťou. U 80 % pacientov vzniká LEMS vo veku nad 40 rokov. Určenie správnej diagnózy LEMS robí veľké ťažkosti. Najčastejšou iniciálnou symptomatológiou je slabosť proximálneho svalstva, ktorá postihuje viac dolné ako horné končatiny. Svalová slabosť významne ovplyvňuje kvalitu života pacientov. Obmedzená je schopnosť ich chôdze, nedokážu vstať z podrepu a sedu bez pomoci horných končatín (šplhaním) alebo bez pomoci druhej osoby. Obligátnym nálezom sú znížené alebo nevýbavné šlachovo-okosticové reflexy, vyskytujú sa aj príznaky vegetatívnej dysfunkcie. U časti pacientov vzniká LEMS ako paraneoplastické ochorenie asociované najmä s malobunkovým karcinómom pľúc. Klinická manifestácia LEMS môže imitovať myasténiu gravis, adultnú formu spinálnej amyotrofie, pletencové formy progresívnych muskulárnych dystrofií a niektoré myopatie. Diagnózu LEMS potvrdzuje EMG nález výrazného vzostupu (>70%) amplitúdy sumačného svalového potenciálu pri vysoko-frekvenčnej stimulácii (30 Hz) periférneho nervu alebo plexus brachialis elektrickými impulzami a pozitívny nález autoprotilátok v sére proti napäťovo-závislým kalciovým kanálom v presynaptických zakončeníach. V liečbe LEMS má kľúčový význam imunoterapia (prednizón, imunosupresívne prípravky, intravenózne imunoglobulín, plazmaferéza). Niektorí pacienti s LEMS však nereagujú dostatočne na imunoterapiu a majú dlhodobu zneschopňujúcu neurologickú symptomatológiu. Európskou liekovou agentúrou bol schválený amifampridín ako nová „orphan therapy“ pre LEMS – jediná prvoliniová symptomatická liečba. Amifampridín blokuje napäťovo-závislé káliové kanály a tým prolouguje depolarizáciu presynaptickej motorickej membrány. Predĺženie akčných potenciálov zvyšuje vstup kalcia do presynaptických zakončení a následne uvoľňovanie acetylcholínu, čo vedie k zlepšeniu nervosvalového prenosu a k zlepšeniu príznakov LEMS. V práci referujeme o našich 4-ročných skúsenostiach s liečbou amifampridínom u 2 pacientok s LEMS. Predchádzajúca dlhodobá imunoterapia upravila ich stav len čiastočne. Pri liečbe amifampridínom sa u oboch pacientok klinická symptomatológia zreteľne zlepšila. Amifampridín má veľmi dobrý bezpečnostný profil, u našich pacientok sme nezaznamenali žiadne vedľajšie príznaky.

Kľúčové slová: LEMS, imunopatogenéza, diagnostika, imunoterapia, amifampridín

Amifampridine - an „orphan therapy“ in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: results of four years' experience in two patients

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is a rare but debilitating autoimmune neuromuscular junction disorder. Muscle weakness in LEMS is caused by autoantibodies against presynaptic voltage-gated P/Q calcium channels (VGCCs). This decreases calcium entry into the presynaptic terminal, which prevents binding of acetylcholine vesicles to presynaptic membrane and inhibits acetylcholine release. Over 80% of patients are aged > 40 years at the onset of symptoms. LEMS occurs in about 50% patients as a paraneoplastic disorder most often associated with small cell lung cancer. Diagnosis of LEMS is frequently missed or delayed. Symptoms usually begin insidiously and many patients go for months or even years before a diagnosis is made. The most common initial complaint is proximal muscle weakness involving the lower extremities more than the upper extremities. Muscle weakness has a substantial impact on patients' ability to lead a normal life, affecting their ability to walk, climb stairs and get up from a chair. Absent or depressed tendon reflexes and autonomic dysfunction are frequently present. Involvement of bulbar and respiratory muscles is rare. Clinical presentation of LEMS can resemble myasthenia gravis, spinal amyotrophy, limb-girdle muscular dystrophies and other myopathies. Diagnosis is confirmed by electrophysiological testing, which demonstrates a marked (>70%) increment in compound motor action potential amplitude with 30-Hz repetitive stimulation, and by serological test for VGCCs autoantibodies. In LEMS immunotherapy (prednisone, immunosuppressants, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin) has a key role in the treatment. However, some LEMS patients do not respond sufficiently to immunotherapy and have long-lasting debilitating symptomatology. A new orphan drug amifampridine was recently authorised by European Medical Agency for the European Union countries. Amifampridine is recommended as the only first-line symptomatic treatment for LEMS. Amifampridine blocks voltage-dependent potassium channels, thereby prolonging presynaptic cell membrane depolarisation.

Prolonging the action potential enhances the transport of calcium into the nerve terminal and consequently acetylcholine release, thus relieving the LEMS symptoms. We report our four years' experience with amifampridine treatment in two Slovak LEMS patients. The clinical symptomatology improved markedly in both patients and there are no side effects.

Keywords: LEMS, imunopathogenesis, diagnosis, immunotherapy, amifampridine

Neurológia 2019; 14 (1): 5-11

Úvod

Lambertov-Eatonov myastenický syndróm (LEMS) je vzácné autoimunitné ochorenie neuromuskulárnej transmisie, ktoré má v Európe výskyt 1/400.000^(1, 2). Ochorenie prvý popísal v r. 1956 americký neurológovia Lambert, Eaton a Rooke z Mayo Clinic v Rochestri⁽³⁾. Podľa prvých dvoch autorov ochorenie nesie názov. U nás popísali prvý prípad LEMS v 80. rokoch Špalek a spol.^(4,5,6). Pri LEMS ide o autoimunitne podmienenú poruchu uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických nervových motorických zakončení. Jej príčinou je blokáda napätovo-závislých kalciových kanálov (VGCCs - voltage-gated calcium channels) typu P/Q, ktorú zapríčiňujú cirkulujúce autoprotílátky^(1,2,7,8,9,10,11). Autoprotílátky proti VGCCs blokujú vstup kalciových iónov do presynaptických zakončení, čím spôsobujú poruchu mobilizácie a uvoľňovania ACh kvánt/molekúl z presynaptických zakončení, ktorá sa klinicky manifestuje abnormnou svalovou slabosťou a únavou. Postihnuté sú aj presynaptické zakončenia sympatických a parasympatických ganglií, čo spôsobuje u pacientov s LEMS častý výskyt vegetatívnych príznakov.

Séropozitívna LEMS s autoprotílátkami proti VGCCs sa vyskytuje v 2 formách^(1,2,8,9,10,11):

- *Paraneoplastická séropozitívna forma LEMS* sa vyskytuje u 50–60 % pacientov. Vysoká (až v 80 %) je asociácia s malobunkovým karcinómom pľúc, zriedkavá s nádormi lymfoproliferatívneho systému (retikulárny sarkóm, T-bunková leukémia, rôzne lymfómy, Castlemanova choroba) a vzácna s malígnym tymómom^(2,10,11,12,13). Vznik LEMS často predstihuje manifestáciu pľúcneho karcinómu alebo iného nádoru aj o 2–3 roky. P/Q typ kalciových kanálov, ktorý sa nachádza v membráne presynaptických zakončení, je prítomný aj v celulárnych membránach malobunkového karcinómu pľúc, čo poukazuje na skřížený imunopatogenetický vzťah medzi karcinómom a LEMS^(2,9,11,12,13). Kalciové kanály typu P/Q sa nachádzajú aj v cerebelle na Purkyňových bunkách a na bunkách granúlárnej vrstvy^(12,13). Preto ďalším, i keď vzácnym, paraneoplastickým prejavom malobunkového pľúcneho karcinómu býva cerebelárna ataxia, ako prejav paraneoplastickej cerebelárnej degenerácie.
- *Samostatná séropozitívna forma LEMS* sa vyskytuje u 40–50 % pacientov^(1,2,8,9,10,11,14,15). Nie je asociovaná s nádorovým ochorením. Často je asociovaná s inými autoimunitnými ochoreniami – reumatoidná artritída, perniciózna anémia, tyreoiditída, myasténia gravis, Sjögrenov syndróm, systémový lupus erytematosus.

Séronegatívna forma LEMS bez detekovateľných autoprotílátok proti VGCCs sa vyskytuje cca u 5 % pacientov^(2,8,9,10,11,13,15).

Ide o samostatnú formu LEMS, paraneoplastická séronegatívna forma LEMS je extrémne vzácna⁽²⁾.

Určenie správnej diagnózy LEMS spôsobuje veľké ťažkosti. Klinické príznaky sa obvykle manifestujú plazivo a u mnohých pacientov trvá mesiace, niekedy dokonca roky, kým sa určí správna diagnóza. Slabosť proximálneho končatinového svalstva a slabosť svalstva panvového pletenca je najčastejšou iniciálnou symptomatológiou s dominujúcimi postihnutím dolných končatín^(1,2,9,10,11,14,15). Pri rozvinutom klinickom obraze svalová slabosť významne ovplyvňuje kvalitu života pacientov. Obmedzená je schopnosť ich chôdze, nedokážu vstať z podrepu a sedú bez pomoci horných končatín (šplhaním) alebo bez pomoci druhej osoby. Častým nálezom sú znížené alebo nevýbavné šlachovo-okosticové reflexy, vyskytujú sa aj príznaky vegetatívnej dysfunkcie. Diagnózu LEMS potvrdzuje EMG nález výrazného vzostupu (>70 %) amplitúdy sumačného svalového potenciálu pri vysoko-frekvenčnej stimulácii (30 Hz) periférneho nervu alebo plexus brachialis elektrickými impulzmi^(1,2,8,9,10,11,14,15,16). Diagnózu definitívne potvrdzuje aj pozitívny nález autoprotílátok v sére proti napätovo-závislým kalciovým kanálom (VGCCs) v presynaptických zakončeniach^(1,2,8,9,10,14,15).

V liečbe LEMS má kľúčový význam imunoterapia – prednizón, imunosupresívne prípravky, intravenózne imunoglobulín, plazmaferéza^(1,2,10,11,13,15). Niektorí pacienti s LEMS však reagujú nedostatočne na imunoterapiu a majú trvalú zneschopňujúcu neurologickú symptomatológiu. V r. 2010 bol Európskou liekovou agentúrou schválený amifampridín ako „orphan therapy“ – jediná prvolíniová symptomatická liečba LEMS^(1,20,21,22). V článku referujeme o výsledkoch našich 4-ročných skúseností s liečbou amifampridínom u 2 pacientok. Predchádzajúca dlhodobá imunoterapia ovplyvnila u nich klinické prejavy LEMS len parciálne, obe mali dlhodobú výraznú zneschopňujúcu neurologickú symptomatológiu.

Kazuistiky

Kazuistika 1. Pacientka E.O. narodená r. 1967. Vo veku 12 rokov (r. 1979) postupný vznik generalizovanej svalovej slabosti, výrazné ťažkosti s chôdzou, najmä do schodov, nedokázala vstať z podrepu a zo sedú bez pomoci horných končatín. Pridružili sa ťažkosti s prehĺtaním, ťažkosti s artikuláciou, námahová dyspnoe. V r. 1980 bola pacientka odoslaná na naše pracovisko. Objektívnym neurologickým vyšetrením sme zistili dyzartriu a rinolaliu, ktoré sa pri dlhšom hovorení zväzňovali natoľko, že reč sa stávala nezrozumiteľnou. Pri pití bola prítomná regurgitácia tekutín nosom. Prítomná bola globálna symetrická svalová slabosť s maximom postihnutia svalstva panvového pletenca. Chôdza

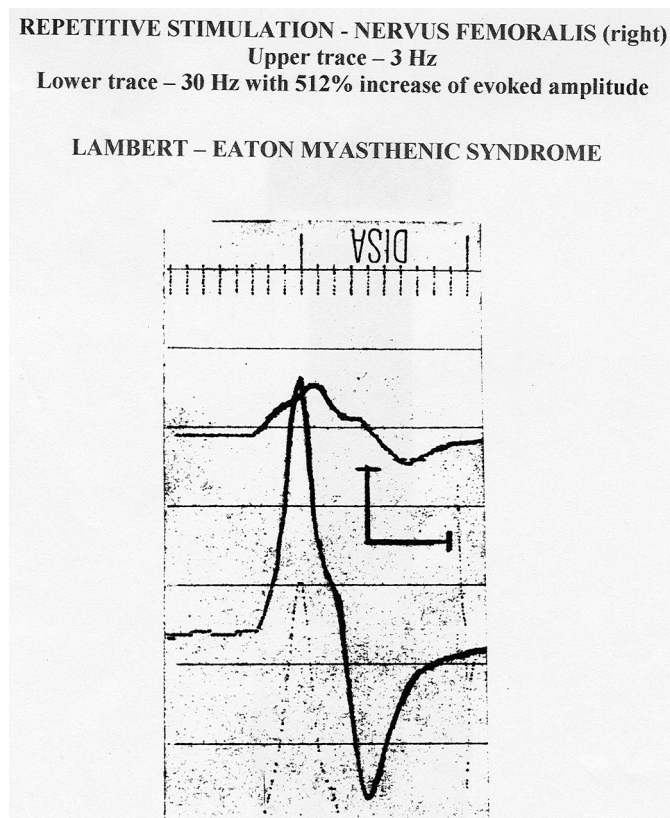
bola kolísavá, mala „pseudomyopatický“ charakter, pacientka nedokázala vyjsť po schodoch. Pri námahe sa manifestovala dušnosť. Z podrepu a zo sedu nedokázala vstať bez pomoci rúk. Šľachovo-okosticové reflexy boli inhibované/nevýbavné, svalstvo primerane konfigurované, bez trofických zmien a bez fascikulácií. Pyramídové javy iritačné boli negatívne. Citlivosť pre všetky kvality bola v norme. Krvný obraz a výsledky biochemických vyšetrení, vrátane hladiny CK, boli v norme. U pacientky sme na základe nasledovných vyšetrení a diagnostických kritérií stanovili extrémne vzácnu kombináciu dvoch autoimunitných ochorení nervosvalového spojenia – myasténie gravis a LEMS.

O diagnóze myasténie gravis svedčili^(23,24):

- dyzartria, rinolalia, poruchy prehľadania – kolísavej intenzity,
- pozitívny reparačný farmakologický test. Po i.v. aplikácii 0,5 mg neostigmínu sa poruchy artikulácie, fonácie a poruchy prehľadania upravili. I.v. aplikácia neostigmínu však nemala vplyv na slabosť v končatinovom a trupovom svalstve;
- signifikantný dekrement evokovaného potenciálu o 23 % v m. deltoideus I. dx. pri nízkofrekvenčnej stimulácii (3 Hz) plexus brachialis I. dx.;
- pozitívny titer autoprotilátok proti acetylcholínovým receptorm (AChR) 3,6 nmol/l (norma do 0,30). Do r. 1993 sa autoprotilátky proti AChR v SR nevyšetrovali, stanovené boli v Neuroscience Group, Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK (prof. A. Vincent).

Obrázok 1. Repetitívna stimulácia n. femoralis I.dx – snímané z m. rectus femoris I. dx.

- horný záznam – nízkofrekvenčná stimulácia (3 Hz)
- dolný záznam – vysokofrekvenčná repetitívna stimulácia (30 Hz) s patognomickým vzostupom amplitúdy sumačného svalového potenciálu o 512%.



O diagnóze LEMS svedčili^(1,2,8,9,10,11,16,23):

- „pseudomyopatický fenotyp“ svalovej slabosti s maximom postihnúť svalstva panvového pletenca, proximálneho končatinového svalstva a trupového svalstva;
- globálne inhibované/nevýbavné šľachovookosticové reflexy;
- pri vysokofrekvenčnej stimulácii n. femoralis I. dx. (30 Hz) patognomický vzostup amplitúdy sumačného svalového potenciálu v m. rectus femoris I. dx. o 512 % (**obrázok 1**);
- pozitívny titer autoprotilátok proti napätovo-závislým kalciovým kanálom (VGCCs) 199 pmol/l (norma 0-45). Pozitívny titer bol stanovený v r. 1994 v Neuroscience Group, Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK (prof. A. Vincent), ktoré ako prvé pracovisko v Európe zaviedlo metodiku vyšetrovania autoprotilátok proti VGCCs.

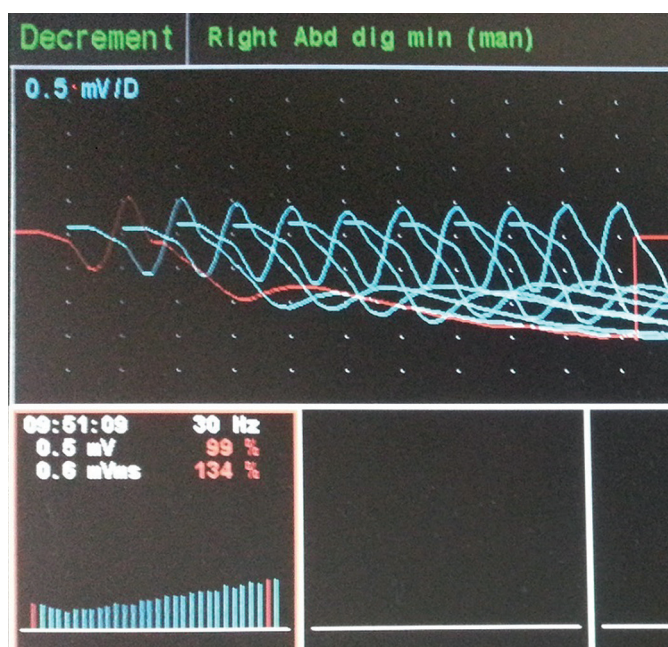
Pacientke sme v r. 1980 pri hmotnosti 41 kg ordinovali kombinovanú imunopresívnu liečbu (prednizón 40 mg/deň, azatioprin 100 mg/deň) a liečbu inhibítorom cholinesterázy (pyridostigmín/Kalymin 4x1 drg á 60 mg). Pri tejto liečbe sa úplne upravili poruchy artikulácie, fonácie, prehľadania a námahová dyspnoe. Slabosť v panvovom svalstve, v svalstve DK a v trupovom svalstve sa zlepšili len nevýrazne. Vzhľadom na diagnózu AChR séropozitívnej myasténie gravis v mladom veku sme indikovali transsternálnu tymektómiu, ktorú realizoval v máji 1981 doc. MUDr. V. Šmat, CSc. na III. Chirurgickej klinike FVL v Prahe⁽²⁵⁾. Histopatologicky sa zistila hyperplázia týmu s prítomnosťou germinatívnych centier. Po tymektómii nastala úplná a trvalá úprava myastenických príznakov – porúch artikulácie, fonácie, prehľadania, námahovej dušnosti. Tymektómia však vôbec neovplyvnila klinické prejavy LEMS – slabosť v svalstve DK, v panvovom svalstve a v axiálnom trupovom svalstve. Pri pokusoch o znížovanie a vysadenie dávok prednizónu a azatioprinu dochádzalo u pacientky k výraznému zhoršeniu svalovej slabosti. Preto musí byť pacientka na trvalej kombinovanej udržovacej imunopresívnej liečbe – azatioprin 50 mg/deň a prednizón 20 a 5 mg obdeň ráno. Pacientka je od r. 1980 dispenzarizovaná na našom pracovisku. Na uvedenej udržovacej imunopresívnej liečbe bol stav stacionárny do roku 2009. Od r. 2010 dochádzalo u pacientky k akútnym exacerbáciám LEMS, ktoré pacientku zneschopňovali. V klinickom obraze dominovala neschopnosť obrátiť sa na lôžku, neschopnosť vstať zo sedu, výrazne sa zhoršila chôdza, dokázala prejsť len niekoľko krokov. Pre dlhodobú hraničnú leukopéniu sme nemohli pacientke zvýšiť dávku azatioprinu. Pacientku sme v rokoch 2010–2012 opakovane hospitalizovali, ordinovali sme opakovane veľkoobjemové výmenné plazmaferézy, po ktorých sa stav na niekoľko týždňov zlepšil. V rokoch 2013–2015 sme pre výrazné zneschopňujúce exacerbácie LEMS aplikovali tri 5-dňové kúry intravenóznym imunoglobulínom (IVIG) a neskôr podávali udržovaciu dávku 30 g IVIG-u v 5-6 týždňových intervaloch. V r. 2010 bol Európskou liekovou agentúrou schválený amifampridín ako „orphan drug“ – jediná prvolíniová symptomatická liečba LEMS. Amifampridín (Firdapse) nie je kategorizovaný v SR. Po žiadostiach o úhradu amifampridínu sme získali súhlasy MZ SR, ŠUKL a zdravotnej poisťovne. V júni 2015 sme začali s liečbou amifampridínom tbl. á 10 mg. Dávku amifampridínu sme postupne titrovali podľa účinnosti a tolerancie od pol tbl. (5 mg) denne na 1-1-1-0,5 (35 mg) denne. Na 35 mg dávke amifampridínu sa zreteľne zlepšila svalová sila a funkčný stav. Zlepšila sa chôdza, pacientka chodí na prechádzky. Dokáže vstať zo sedu bez pomoci rúk, je sebestačná v bežných denných

aktivitách. Zlepšenie svalovej sily a klinického stavu bolo objektivizované svalovým testom. Pacientka toleruje amifampridín veľmi dobre, neobjavili sa žiadne nežiaduce účinky. Zlepšenie bolo natoľko výrazné, že od ordinácie amifampridínu v júni 2015 nebola nutná v ďalších rokoch žiadna hospitalizácia za účelom plazmaferézy alebo ordinácie kúry IVIG-om. MZ SR v decembri 2017 novelizovalo zákon o lieku. Pre 80 liekov, vrátane amifampridínu, bolo rozhodnuté o 25 až 50 % spoluúčasti pacienta na úhrade liekov. Pacientka je od mladosti na plnom invalidnom dôchodku s veľmi nízkym príjmom. Rozhodnutie MZ SR viedlo k prerušeniu liečby amifampridínom od 3. 1. do 22. 1. 2018, čo spôsobilo výrazné zneschopňujúce zhoršenie klinického stavu. Pacientka opäť nebola schopná vstať zo sedu, obrátiť sa na lôžku, vertikalizovala sa len s pomocou druhej osoby a dokázala prejsť len niekoľko krokov. Prerušenie liečby potvrdilo signifikantne pozitívny účinok amifampridínu na klinické príznaky LEMS. Preto bol vyvinutý koordinovaný tlak na MZ SR, ktoré zmenilo svoje rozhodnutie z novelizácie o lieku a amifampridínu udelilo výnimku, ktorou bola zrušená spoluúčasť pacientky na úhrade amifampridínu. Po opätovnom nasadení amifampridínu v dennej dávke 35 mg došlo k zlepšeniu svalovej sily, klinického obrazu do pôvodného stavu pred prerušením liečby amifampridínom.

Kazuistika 2. Pacientka A.M. narodená r. 1974. Vo veku 38 rokov (8/2012) vznik progredujúcej slabosti končatinového a trupového svalstva s maximom postihnutia svalstva panvového pletenca. Mala výrazné ťažkosti s chôdzou, najmä do kopca a do schodov. Zo sedu a z podrepu dokázala vstať len šplhaním pomocou horných končatín. 2/2013 bola odoslaná na naše pracovisko k diagnostickej hospitalizácii. Neurologickým vyšetrením sme zistili symetrickú globálnu svalovú slabosť s maximom postihnutia proximálneho svalstva horných končatín, a najmä svalstva panvového pletenca, šlachovo-okosticové reflexy boli nevýbavné/inhibované, svalstvo primerane konfigurované, bez trofických zmien a bez fascikulácií. Neboli prítomné žiadne bulbárne symptómy, ani poruchy okulomotoriky. Pyramidové iritačné javy boli negatívne. Citlivosť pre všetky kvality bola v norme. Krvný obraz a výsledky biochemických vyšetrení, vrátane hladiny CK, myoglobínu a TSH, boli v norme. Titer autoprotilátok proti AChR bol negatívny. Reparačný farmakologický test 0,5 mg

neostigmínu i.v. bol subj. a obj. negatívny. Klinický fenotyp svedčil o možnosti LEMS. Diagnózu LEMS definitívne potvrdil patognomický vzostup amplitúdy sumačného svalového potenciálu o 99 % v m. abductor digiti minimi I. dx. pri vysokofrekvenčnej stimulácii (30 Hz) pravého n.ulnaris (**obrázok 2**). Diagnózu LEMS potvrdil aj vysoko pozitívny titer autoprotilátok v sére proti napät'ovo-závislým kalciovým kanálom v presynaptických motorických zakončeniach - 673 pmol/l (norma 0-45) (**obrázok 3**). Autoprotilátky boli vyšetrené 25. 2. 2013 v Oxforde, Neuroscience Group, Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital (prof. A. Vincent). CT vyšetrením hrudníka, brucha a malej panvy, vyšetrením onkomarkerov sa zistili normálne nálezy, vylúčila sa paraneoplastická forma LEMS. Podľa odborných odporúčaní pre definitívne vylúčenie paraneoplastickej formy LEMS pri ma-

Obrázok 2. Vysokofrekvenčná repetitívna stimulácia (30 Hz) nervus ulnaris I. dx. s patognomickým vzostupom amplitúdy sumačného svalového potenciálu o 99% - snímané z m. abductor digiti minimi I. dx.



Obrázok 3. Vysoko pozitívny titer autoprotilátok 673 pmol/l (norma 0-45) v sére proti napät'ovo-závislým kalciovým kanálom (VGCCs) v presynaptických motorických zakončeniach

OXFORD RADCLIFFE HOSPITALS : CH
Pathology Laboratory Tel: 01865-225995 Fax: 01865-225990

Surname:	Forename:	DoB:	Sex:
M [REDACTED]	A [REDACTED]	18/04/1974	F
NHS: Hosp: P02264153 Other:	Sender: PETER SPALEK	Report to: RUZINOV UNI (RUZ)	Copies to:
Clinical details:	LEMS	Lab No :	I238382Y

ANTI-VGCC 673 pmol/L *0-45

Immunology	Specimen Type BLOOD	Date/Time Collected: 25-02-2013	Date/Time Received: 25-02-2013	Date/Time Reported: 19-03-2013 17:19
Investigations: ANTI-VGCC AB				

lobunkovom karcinóme pľúc⁽²⁶⁾ sme v 1-ročných intervaloch v období 2014 až 2018 realizovali 5-krát kontrolné CT vyšetrenia hrudníka s normálnymi nálezmi. Pacientke sme 03/2013 ordinovali kombinovanú imunosupresívnu liečbu prednizónom (v dávke 1 mg/kg telesnej váhy; azatioprín v dávke 2,5 mg/kg telesnej váhy) a tri veľkoobjemové výmenné plazmaferézy. Pri uvedenej liečbe sa stav pacientky zlepšil, svalová slabosť sa zmiernila, zlepšila sa chôdza. Prednizón sme postupne znižovali o 10 mg v jednomesačných intervaloch z úvodnej dávky 80 mg ráno na 20 mg, neskôr sme prešli na alternujúce dávky 20 a 5 mg obdeň ráno. V apríli 2014 sa u pacientky objavila leukopénia (2,900), preto sme museli znížiť dennú dávku azatioprínu z 200 mg na 100 mg. Leukopénia sa upravila, ale v októbri 2014 došlo k akútnej exacerbácii LEMS s výraznou globálnou svalovou slabosťou, s maximom postihnutia svalstva panvového pletenca, s výrazným zhoršením chôdze a obmedzením bežných denných aktivít. V novembri a decembri 2014 sme realizovali 5 veľkoobjemových výmenných plazmaferéz, po ktorých sa stav zlepšil. V marci 2015 došlo k ďalšej výraznej exacerbácii LEMS. Na MZ SR, ŠUKL a zdravotnú poisťovňu sme adresovali žiadosť o výnimku k úhrade liečby amifampridínom. Po získaní súhlasu sme v júni 2015 začali s liečbou amifampridínom tbl. á 10 mg. Dávku amifampridínu sme postupne titrovali podľa účinnosti a tolerancie od polovicu tbl. (5 mg) denne na 3x1 tbl. (30 mg denne). Na tejto dennej dávke amifampridínu sa výrazne zlepšila svalová sila a funkčný stav pacientky. Chôdza sa upravila, zo sedu dokáže vstať bez pomoci rúk, z podrepu si musí ešte pomáhať hornými končatinami. Pacientka je sebestačná v bežných denných aktivitách. Zlepšenie svalovej sily a klinického stavu bolo objektivizované svalovým testom. Pri užívaní amifampridínu sa neobjavili žiadne nežiaduce vedľajšie účinky. Rozhodnutie MZ SR v decembri 2017 o spoluúčasti pacientok na úhrade amifampridínu viedlo v januári 2018 k 3 týždňovému prerušeniu liečby, čo rovnako ako u prvej pacientky, spôsobilo výrazné zhoršenie klinického stavu. Neskôr MZ SR zmenilo svoje rozhodnutie a pre amifampridín udelilo výnimku, ktorou bola zrušená spoluúčasť pacientky na úhrade. Amifampridín bol znovu ordinovaný v dennej dávke 30 mg, následne došlo k výraznému zlepšeniu do pôvodného klinického stavu.

Diskusia

LEMS je vzácné autoimunitné ochorenie nervovosvalového prenosu. Prevalencia LEMS sa udáva 2-2,5/1 milión obyvateľov^(1,2). Najvyšší výskyt LEMS je v Holandsku⁽²⁾. LEMS sa klinicky manifestuje pozvoľne progredujúcou svalovou slabosťou a svalovou únavou^(1,2,8,10,11,23). Len zriedkavo vzniká LEMS subakútne a akútny vznik LEMS je extrémnou vzácnosťou⁽²⁾. Niektorí pacienti majú okrem svalovej slabosti aj myalgie. LEMS postihuje rovnako obe pohlavia. 80 % prípadov LEMS sa manifestuje vo veku nad 40 rokov, ale obe formy LEMS, samostatná a paraneoplastická, sa môžu manifestovať v ktoromkoľvek veku. Manifestácia LEMS u detí je extrémne vzácná. U našej prvej pacientky vznikla LEMS v detskom veku v kombinácii s myasténiou gravis^(4,6,14). Diagnózy oboch ochorení boli potvrdené na základe klinických kritérií, nálezmi pri nízkofrekvenčnej a vysokofrekvenčnej stimulácii a pozitívnym titrom autoprotilátok proti AChR a proti VGCCs.

Klinické príznaky oboch foriem LEMS, samostatnej a paraneoplastickej, sú rovnaké, nemožno ich odlíšiť len na základe klinického obrazu. Predilekčne a symetricky sú postihnuté

proximálne svaly, najmä na dolných končatinách. Slabosť proximálneho svalstva dolných končatín a ťažkosti pri chôdzi bývajú prvým príznakom LEMS u 70 % pacientov^(2,8,9,10,11,15). Generalizovaná svalová slabosť je prvým príznakom u 10 % pacientov, myalgie u 10 % pacientov, vegetatívne príznaky bývajú prvým príznakom u 5 % a iné príznaky u 5 % pacientov. Pre svalovú slabosť pri LEMS je pomerne charakteristické, že sa prechodne zlepšuje po krátkej izometrickej svalovej kontrakcii – pozáťažová facilitácia^(2,11,15).

Pri rozvinutom ochorení je slabosť proximálneho svalstva dolných končatín vyjadrená v 100 %, väčšina pacientov má aj slabosť proximálneho svalstva horných končatín a trupového svalstva^(2,8,9,19,11,23). Chôdza býva šúchavá, často má kačací „pseudomyopatický“ charakter. Na rozdiel od myasténiie gravis, okohybné aj bulbárne svalstvo býva pri LEMS postihnuté len výnimočne^(2,8, 19,11,15,23). Aj respiračné svalstvo býva postihnuté len veľmi vzácné. Bolo popísané u pacientov s akútnym vznikom LEMS vrátane akútnej respiračnej insuficiencie⁽²⁾. Šľachovokosticové reflexy sú nevybavné alebo ťažko vybaviteľné. Svalové atrofie sa pri LEMS nevyskytujú.

Pri LEMS sa pomerne často vyskytujú prejavy vegetatívnej dysfunkcie – suché ústa, znížená salivácia, poruchy chuti, pupilárne abnormality, ortostatická hypotenzia, obštipácia a erektilná dysfunkcia^(2,8,9,10,11,15). Pri rozvinutej forme má LEMS vegetatívne príznaky až 80 % pacientov. Relatívne častý je úbytok na váhe, nie je však prediktorom paraneoplastickej formy, váhový úbytok sa vyskytuje aj pri samostatnej forme LEMS.

Diagnózu LEMS možno stanoviť na základe klinického obrazu. Definitívne diagnózu potvrdzujú patognomické nálezy pri vyšetrení neuromuskulárnej transmisie vysokofrekvenčnou repetitívnou stimuláciou (30 Hz) a dôkaz protilátok v sére proti VGCCs^(2,8,9,10,11,15,16,17,23):

- **Klinický nález.** Proximálna svalová slabosť, nevybavné alebo nízke šľachovokosticové reflexy a prítomnosť vegetatívnych prejavov – sú vysoko suspektné z diagnózy LEMS. Atrófie svalov nebudú prítomné. Chôdza má „pseudomyopatický“ charakter.
- **Vysokofrekvenčná stimulácia (30 Hz).** Rozhodujúci pre určenie diagnózy LEMS je patognomický vzostup amplitúdy sumáčného svalového potenciálu (minimálne o 70 %) pri testovaní neuromuskulárnej transmisie vysokofrekvenčnou repetitívnou stimuláciou – 30 Hz (**obrázok 1**). U pacientov s myasténiou gravis sa pri vysokofrekvenčnej stimulácii môže tiež zistiť vzostup amplitúdy CMAP, ale nikdy nedosahuje viac ako 70 %.
- **Imunologická diagnostika.** Pri LEMS sa autoprotilátky proti VGCCs typu P/Q zisťujú u 95 % pacientov. Pri vyšetrení autoprotilátok proti napäťovo-závislým kalciovým kanálom slovenské Centrum pre neuromuskulárne ochorenia spolupracuje s Institute of Molecular Medicine, Neuroscience Group, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.

Po zistení diagnózy LEMS sa musí začať s pátraním po nádorovom ochorení, predovšetkým po malobunkovom karcinóme pľúc^(2,13,26). U všetkých pacientov je indikované CT hrudníka a bronchoskopia. Ak je pátranie po nádorovom ochorení negatívne, odporúča sa opakovať CT hrudníka každých 6 mesiacov počas 5 rokov⁽¹¹⁾. LEMS môže byť asociovaný s autoimunitnými ochoreniami, relatívne najčastejšie s autoimunitnou tyreoiditídou a reumatoidnou artritídou^(2,8,9,10,11,15). U našej prvej

Tabuľka 1. LEMS – diferenciálna diagnostika

	LEMS	Myasténia gravis	Polymyozitída	Sval.dystrofia plet.forma	CIDP	Spinálna amyotrofia
Klinické príznaky	Prox.sval.slabosť Vegetatívne pr.	Okulárne prízn. Bulbárne prízn. Prox.sval.slabosť Respir.insuf.	Prox. svalová slabosť Myalgie	Prox.svalová slabosť Atrofie svalov	Slabosť prox. aj dist. svalov Poruchy citlivosti	Prox. sval. slabosť Atrofie svalov
RŠO	nevýbavné, hyporeflexia	výbavné	výbavné	výbavné, nízke	nevýbavné	nevýbavné
STEMG 30 Hz	výrazný vzostup ampl. CMAP (>70%)	mierny vzostup ampl. CMAP (<70%)	neg.	neg.	neg.	neg.
Natívne EMG	normálny nález	normálny nález	myogénny nález	neurogénny	neurogénny	neurogénny
Protilátky	kalciové kanály (VGCCs)	AChR, MuSK	0	0	0	0 0
Špecifické prejavy	asociácia s malígnymi nádormi (60%)	hyperplázia týmusu (20%), tymóm (10%)	↑ CK v sére	génové mutácie ↑ CK v sére	hyperproteinohachia, ↓ rýchlosť vedenia nerv. vláknami	génové mutácie

CIDP – chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia; **CMAP** – compound muscle action potential – sumačný svalový potenciál; **AChR** – acetylcholinový receptor; **MuSK**: muscle specific kinase (svalovo špecifická kináza); **CK** – kreatínkináza

pacientky sa LEMS vyskytuje v asociácii s myasténiou gravis, čo je extrémne vzácna kombinácia^(6,14).

Diagnostika LEMS je často zložitá, komplikovaná. Diferenciálne diagnosticky treba LEMS odlišiť od myasténie gravis, pletencových foriem progresívnych svalových dystrofií, od polymyozitídy, od CIDP a od adultnej formy spinálnej amyotrofie. V **tabuľke 1** sú uvedené klinické, laboratórne a elektrofyziologické nálezy, ktoré umožňujú jednotlivé diagnózy odlišiť a správne identifikovať.

Špecifická protinádorová liečba (chirurgická, chemoterapia, rádioterapia) je rozhodujúcou formou terapie pri paraneoplastickej forme LEMS^(8,10,11,13,15). Ak sa podarí protinádorovou liečbou úspešne zvládnuť malobunkový karcinóm pľúc, prípadne iný nádor, dôjde aj k zlepšeniu, prípadne až k úprave paraneoplastickej formy LEMS. Prognóza paraneoplastickej formy LEMS závisí od typu nádoru a od možnosti špecifickej liečby nádorového ochorenia, ktorá je pri malobunkovom karcinóme pľúc značne limitovaná.

Imunoterapia je patogenetickou liečbou LEMS. Základom je **imunosupresívna liečba**, ktorá je indikovaná u všetkých pacientov so samostatnou formou LEMS a po zvážení všetkých okolností aj u pacientov s paraneoplastickou formou LEMS^(1,2,9,10,11,15,17,18,19). Najčastejšie sa ordinuje kombinovaná imunosupresívna liečba prednizónom a azatioprínom. Úvodná dávka prednizónu je ≥ 1 mg/kg telesnej hmotnosti/deň a úvodná terapeutická dávka azatioprínu je 2,0-3,0 mg/kg/deň. Plazmaferéza a/alebo IVIg sú indikované v úvode LEMS len zriedkavo na zvládnutie ťažkej klinickej symptomatológie alebo pri akútnych exacerbáciách LEMS. Efekt plazmaferézy a IVIg je krátkodobý, preto je u pacientov s LEMS vždy súčasne indikovaná aj kombinovaná imunosupresívna liečba.

LEMS u väčšiny pacientov reaguje na kombinovanú imunoterapiu priaznivo, ale u mnohých pacientov je nutná dlhodobá alebo aj trvalá udržovacia imunosupresívna liečba, obvykle azatioprínom v dávke 1,0-1,5 mg/kg/deň.

Niektorí pacienti s LEMS reagujú nedostatočne na trvalú kombinovanú imunoterapiu a majú zneschopňujúcu neurologickú symptomatológiu. V r. 2010 bol Európskou liekovou agentúrou schválený amifampridín ako jediná prvolíniová symptomatická

„orphan therapy“ u pacientov so zneschopňujúcou symptomatológiou^(1,20,21,22,27). Amifampridín blokuje napäťovo-závislé kalciové kanály, a tým prolouguje depolarizáciu presynaptickej motorickej membrány. Predĺženie akčných potenciálov zvyšuje vstup kalcia do presynaptických zakončení. Zvýšené množstvo kalciových iónov v presynaptických motorických zakončeniach mobilizuje presun vezikul smerom k presynaptickej membráne. Následne dochádza k „prelomenu“ blokady uvoľňovania acetylcholínu a k zvýšenému uvoľňovaniu acetylcholinových molekúl do synaptického štrbiny. Dochádza k výraznému zvýšeniu interakcií medzi molekulami acetylcholínu a postsynaptickými acetylcholinovými receptormi, čo vedie k zreteľnému zlepšeniu nervovosvalového prenosu, a tým k zlepšeniu klinických príznakov LEMS^(1,20,21,22,27). Naše dve pacientky reagovali nedostatočne na dlhodobú kombinovanú imunoterapiu (prednizón, azathioprín, plazmaferéza, IVIG), preto sme u oboch v júni 2015 ordinovali liečbu amifampridínom. U oboch pacientok došlo k evidentnému zlepšeniu svalovej sily a celkového klinického stavu. Význam a efektívnosť amifampridínu u pacientov s LEMS je do značnej miery porovnateľná s významom a účinnosťou pyridostigmínu v symptomatickej liečbe myasténie gravis. Amifampridín zlepšuje aj prejavy paraneoplastickej formy LEMS, aj u pacientov, ktorí nereagujú na špecifickú protinádorovú liečbu⁽²⁸⁾. Výhodou amifampridínu je aj jeho priaznivý bezpečnostný profil^(1,20,21,22, 27). U našich pacientok sme počas 4-ročnej liečby amifampridínom v dennej dávke 30 mg a 35 mg nezaznamenali žiadne vedľajšie nežiaduce účinky. Pre terapeutickú efektívnosť a výborný bezpečnostný profil je potrebné v úvode liečby LEMS okrem imunoterapie zvažovať aj súčasnú ordináciu amifampridínu.

ZÁVER

LEMS je autoimunitné ochorenie, ktoré spôsobujú cirkulujúce protilátky proti napäťovo-závislým kalciovým kanálom (VGCCs) v presynaptických zakončeniach nervovosvalového spojenia. LEMS sa vyskytuje v dvoch formách – ako samostatné ochorenie a ako paraneoplastická forma, najčastejšie pri malobunkovom karcinóme pľúc. Klinicky sa LEMS prejavuje slabosťou proximálneho končatinového svalstva, najmä DK, nevýbavnými šlachovo-okosticovými reflexami a pomerne často vegetatívnymi príznakmi.

Diagnózu LEMS potvrdzuje výrazný patognomický vzostup amplitúdy sumačného svalového potenciálu pri vysokofrekvenčnej repitívnej stimulácii (30 Hz) a dôkaz pozitívnych autoprotílátok proti napäťovo-závislým kalciovým kanálom. Imunoterapia predstavuje patogenetickú liečbu LEMS. Základom liečby je imunopresívna liečba (obvykle prednizón v kombinácii s azatioprínom), pri refraktérnych formách na imunopresívnu liečbu aj plazmaferéza a/alebo liečba IVIG-om. Niektorí pacienti s LEMS reagujú nedostatočne na uvedené formy imunoterapie a majú trvalo závažnú neurologickú symptomatológiu. V týchto prípadoch je indikovaná liečba amifampridínom, ktorý „prelomí“ blokádu uvoľňovania acetylcholíkových molekúl z presynaptických motorických zakončení, čím sa zlepší nervosvalový prenos a klinické prejavy LEMS.

Vyhlasenie o bezkonfliktosti: nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UNB
Nemocnica Ružinov, Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

- Mantegazza R, Meisel A, Sieb JP, Le Masson G, Desnuelle C, Essing M. The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches. *Neurol Ther* 2015; 4: 105-124.
- Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, Schelhaas HJ, van der Kooij AJ, Faber CG, van der Pool WL, de Visser M, Sillevius Smitt PA, Verschuuren JJ. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201-202: 153-158.
- Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956; 187: 612-613.
- Spalek P.: Autoimune pathogenesis and immunosuppressive drug treatment in Myasthenic Lambert-Eaton Syndrome. Abstracts: Vth Prague International Symposium of Child Neurology. Prague 1985: 101.
- Spalek P, Orolin D, Smat V. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes in children. *J Autoimmunity* 1989; 2: 947-948.
- Spalek P, Orolin D, Lisy L. Immunosuppressive drug treatment in overlap myasthenic syndrome: combined myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: *Neurology in Europe I*. Eds. F. Gersterbrand, D. Bartko, P. Turcani. London, John Libbey and Co Ltd. 1989: 603-607.
- Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, Vincent A, Murray NM. Autoimmune etiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 1981; 2 (8240): 224-226.
- Sanders DB, Juel VC. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: *Neuromuscular junction disorders. Handbook of clinical neurology*. 91. Ed. Engel AG. Elsevier. Amsterdam 2008: 273-284.
- Weimer MB, Wong J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Curr Opin Neurol* 2009; 11: 77-84.
- Harper CM, Lennon VA. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: *Myasthenia gravis and related disorders*. 3rd edition. Ed. Kaminski HJ, Kusner LL. Humana Press. Cham 2018: 221-238.
- Špalek P. Lambert-Eatonov myastenický syndróm - patogenéza, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2009; 4: 161-165.
- Mason WP, Graus F, Lang B, Hommorat J, Delattre JY, Valldeoriola F, Antoine JC, Rosenblum MK, Rosenfeld MR, Nesom-Davis J, Posner JB, Dalmau J. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120: 1279-1300.
- Schocher B, Eymard B, Datt J, Mantegazza R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol* 2017; 264: 1854-1863.
- Spalek P, Brozman B, Lisy L, Vincent A. Lambert-Eaton myasthenic syndrome - recent developments, diagnostic methods and case report of a patient with concomitant myasthenia gravis. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1999; 62/95: 163-166.
- Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1098-1107.
- Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan HF Jr. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005; 32: 515-520.
- Pourmand R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: *Immune-mediated neuromuscular diseases*. Eds. Bogousslavsky J, Pourmand R. Karger, Basel 2009: 120-125.
- Newsom-Davis J, Murray N. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984; 34: 480-485.
- Špalek P. Indikácie k liečbe intravenóznym imunoglobulínom pri autoimunitných neurologických ochoreniach - odporúčania pre klinickú prax. *Neurológia* 2016; 11: 121-125.
- Oh SJ, Sieb JP. Update on Amifampridine as a Drug of Choice in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *US Neurology*, 2014; 10 (2): ePub ahead of print.
- Oh SJ, Shcherbakova H, Kostera-Pruszyk A, Alsharabati M, Dimachkie M, Blamco JM, Brannagan T, Lavric D, ShiehPB, Vial C, Meisel A, Komoly S, Schocher B, Sivakumar K, So Y; LEMS Study Group. Amifampridine phosphate (Firdapse) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve* 2016; 53: 717-725.
- Sanders DS, Juel VC, Harati Y, Smith GS, Peltier AC, Marburger T, Lou SS, Pascuzzo RM, Richman DP, Xie T, Demmel V, Jacobus LR, Ales KL, Jacobus DP; The Dapper Study Team. 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. *Muscle Nerve* 2018; 57: 561-568.
- Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, Van Doorn PA, Van Engelen BG, Hintzen RG, De Kort PL, Kuks JB, Rwinjnstra A, De Visser M, Visser LH, Wokke JH, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 73: 766-768.
- Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
- Spalek P, Smat V, Benko J, Vejvalka J. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. Abstracts: Vth Prague International Symposium of Child Neurology. Prague 1985: 77-78.
- Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, van Kralingen KW, Smitt PA, Verschuuren JJ. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4276-4281.
- Portaro S, Brizzi T, Sinicropi S, Cacciola A, De Cola MC, Bramanti A, Milardi D, Lupica A, Bramanti P, Toscano A, Rodolico C. Five years experience on 3,4-diaminopyridine phosphate in Lambert-Eaton syndrome: Case reports. *Medicine (Baltimore)* 2017; Sep; 96 (38): e7939.
- Huyn JW, Kim SH, Jeong IH, Kim HT, Kim HJ. Successful treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a small cell lung cancer patient using 3,4-diaminopyridine: a case report. *Oncol Letters* 2016; 11: 1933-1935.