

## LAMBERTOV-EATONOV MYASTENICKÝ SYNDRÓM - PATOGENÉZA, DIAGNOSTIKA A LIEČBA

Peter Špalek

Lambert-Eatonov myasténický syndróm (LEMS) je vzácne autoimunitné ochorenie nervosvalového spojenia, ktoré zapríčiňuje autoprotílátky proti presynaptickým P/Q kalciovým kanálom (VGCCs). Protílátky zabráňujú vstupu kalcia do presynaptických zakončení, čo zabráňuje väzbe vezikúl s presynaptickou membránou a vedie k blokade uvoľňovania acetylcholínu. LEMS sa u 60 % pacientov vyskytuje ako paraneoplastické ochorenie, najčastejšie asociované s malobunkovým karcinómom pľúc. Idiopatická (netumorózna) forma sa vyskytuje u 40 % pacientov. Prvým príznakom LEMS je najčastejšie proximálna svalová slabosť, ktorá postihuje viac dolné ako horné končatiny. Častými prejavmi LEMS sú nevybavné alebo nízke šľachovookosticové reflexy a príznaky vegetatívnej dysfunkcie. Postihnutie bulbárneho a respiračného svalstva je vzácne. Diagnózu LEMS potvrdzuje nález výrazného (viac ako o 100 %) vzostupu amplitúdy evokovanej odpovede (CMAP) pri testovaní neuromuskulárnej transmisie vysokofrekvenčnou stimuláciou (30 Hz) a dôkaz autoprotílátok v sére proti VGCCs. V liečbe paraneoplastickej formy je rozhodujúca špecifická protinádorová terapia. V liečbe idiopatickej formy majú kľúčový význam kortikoterapia a imunosupresívne preparáty. **Kľúčové slová:** LEMS, autoprotílátky proti kalciovým kanálom, paraneoplastická forma, idiopatická forma, diagnostika, liečba

### LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME - PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is a rare autoimmune neuromuscular junction disease caused by autoantibodies against presynaptic voltage-gated P/Q calcium channels (VGCCs). This decreases calcium entry into the presynaptic terminal, which prevents binding of vesicles to presynaptic membrane and inhibits acetylcholine release. LEMS occurs in 60 % patients as a paraneoplastic disorder most often associated with small cell lung cancer (SCLC). Idiopathic nontumour LEMS presents 40 % of the cases. The most common initial complaint is proximal muscle weakness involving the lower extremities more than the upper extremities. Absent or depressed tendon reflexes and autonomic dysfunction are frequently present. Involvement of bulbar and respiratory muscles is rare. Diagnosis is confirmed by electrophysiological testing, which demonstrates a marked (greater than 100 %) increment in compound motor action potential amplitude with 30 Hz repetitive stimulation, and by serological test for VGCCs autoantibodies. In paraneoplastic LEMS is essential the treatment of underlying cancer. In idiopathic nontumour LEMS prednisone and immunosuppressant drugs have a key role in the treatment.

**Key words:** LEMS, autoantibodies to VGCCs, paraneoplastic LEMS, idiopathic LEMS, diagnosis, treatment

Neurológia 2009; 4 (3): 161-165

#### Úvod

V posledných rokoch sa dokázalo, že cirkulujúce autoprotílátky v sére spôsobujú na nervosvalovom spojení viaceré autoimunitné ochorenia. Autoprotílátky spôsobujú deštrukciu alebo blokádu špecifických iónových kanálov, čo vedie k poruchám nervosvalového prenosu<sup>(1,2,3,4)</sup>. Tieto ochorenia sa preto označujú aj ako autoimunitné kanalopatie. Diagnosticky je významné, že zo séra pacientov možno jednotlivé autoprotílátky kvantitatívne stanoviť pomocou imunoprecipitačných metódik využívajúcich extrahované iónové kanály s rádioizotopickým označením. Autoprotílátkami sprostredkované poruchy na nervosvalovom spojení sa podľa lokalizácie antigénneho cieľa delia na presynaptické ochorenia (Lambertov-Eatonov myasténický syndróm, získaná neuromyotónia, Miller Fisherov syndróm) a postsynaptické ochorenia (myasténia gravis a jej 5 podskupín, tranzitórna neonatálna myasténia, arthrogryposis multiplex congenita)<sup>(1,2,4)</sup>. Stručná imunologická a klinická charakteristika týchto ochorení je v **tabuľke 1**. Cieľom článku je poukázať na najnovšie poznatky o imunopatogenéze, patofyziológii, klinickej manifestácii, diagnostike a liečbe Lambertovho-Eatonovho myasténického syndrómu (LEMS).

#### Imunopatogenéza a patofyziológia LEMS

Patofyziologicky ide pri LEMS o poruchu uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických nervových motorických zakončení. Jej príčinou je *blokáda napätovo závislých kalciových kanálov (VGCCs) typu P/Q, niekedy aj typu N, ktorú zapríčiňujú cirkulujúce autoprotílátky - séropozitívna forma LEMS*<sup>(2,4,5,6,7,8,9,10)</sup>. Blokáda kanálov je dôsledkom pôsobenia autoprotílátok proti aktívnym zónam (active zone particles) v kalciových kanáloch. Pri LEMS sa na presynaptických zakončeniach elektrónmikroskopicky zisťuje disrupcia a dezorganizácia partikul aktívnych zón. Autoprotílátky blokujú vstup kalciových iónov do presynaptických zakončení, čo vedie k poruche mobilizácie a uvoľňovania ACh kvánt z presynaptických zakončení. Postihnuté sú aj presynaptické zakončenia sympatických a parasympatických ganglií, čo spôsobuje u pacientov s LEMS častý výskyt vegetatívnych príznakov.

LEMS sa vyskytuje v 2 formách. 50-60 % pacientov má **paraneoplastickú formu LEMS**. Vysoká (až 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, karcinómom obličiek

a hrubého čreva<sup>(8,9,12,13)</sup>. LEMS sa vyskytuje asi u 3-5% pacientov s bronchogénnym karcinómom. Vznik LEMS často predstihuje manifestáciu pľúcneho karcinómu alebo iného nádoru aj o 2-3 roky. Malobunkový pľúcny karcinóm sa najčastejšie vyskytuje u starších mužov s anamnézou fajčenia a s negatívnym HLA-B8 antigénom<sup>(11)</sup>. Nedávno sa zistilo, že tzv. anti gliálne nukleárne protilátky, známe aj ako SOX1 protilátky, sa vyskytujú u 2/3 pacientov s paraneoplastickou formou LEMS pri malobunkovom karcinóme pľúc<sup>(14,15)</sup>.

P/Q typ kalciových kanálov, ktorý sa nachádza v membráne presynaptických zakončení, je prítomný aj v celulárnych membránach malobunkového karcinómu pľúc, čo poukazuje na skrížený imunopatogenetický vzťah medzi karcinómom a LEMS. Kalciové kanály typu P/Q sa nachádzajú aj v cerebelle na Purkyňových bunkách a na bunkách granulárnej vrstvy<sup>(2,8,10,16)</sup>. Preto ďalším, i keď vzácnym, paraneoplastickým prejavom malobunkového pľúcneho karcinómu môže byť cerebelárna ataxia ako prejav paraneoplastickej cerebelárnej degenerácie.

40-50% pacientov má **samostatnú formu LEMS** bez asociácie s nádorovým ochorením<sup>(8,9,10,11,12,15,17)</sup>. Samostatná forma LEMS je často asociovaná s inými autoimunitnými ochoreniami – reumatoidná artritída, perniciózna anémia, tyreoiditída, myasténia gravis, Sjögrenov syndróm, systémový lupus erythematosus<sup>(8,10,12,15,18)</sup>.

Asi u 5-10% pacientov s LEMS sa vyskytuje **séronegatívna forma** ochorenia bez detekovateľných protilátok proti kalciovým kanálom<sup>(8,10,15,19)</sup>. Obvykle ide o samostatnú séronegatívnu formu LEMS, paraneoplastická séronegatívna forma LEMS je vzácná<sup>(15,19)</sup>. U pacientov so séronegatívnou for-

mu LEMS je evidentné, že tiež ide o ochorenie sprostredkované cirkulujúcimi autoprotiálkami. Svedčí o tom fakt, že u pacientov nastáva významné zlepšenie po plazmaferéze a aplikácia séra od pacientov so séronegatívnou formou vyvolá u myši experimentálny model LEMS.

### Klinický obraz

LEMS je zriedkavé ochorenie, ktoré opísali v roku 1956 americkí neurológovia z Rochestru Lambert, Eaton a Rooke<sup>(20)</sup>. Podľa prvých dvoch autorov ochorenie nesie názov. Historicky prvý klinický popis paraneoplastickej formy LEMS je zrejme ešte z roku 1953 od Andersona a spol.<sup>(21)</sup>. Autori zaznamenali u pacienta s bronchogénnym karcinómom prítomnosť ťažkej svalovej slabosti, ktorú považovali za myasténiu. Po odstránení nádoru svalová slabosť rýchlo ustúpila. U nás opísali prvé prípady LEMS v 80. rokoch Špalek a spol.<sup>(7,22)</sup>.

LEMS sa klinicky manifestuje pozvoľne progredujúcou svalovou slabosťou a svalovou únavou<sup>(8,9,10,11,12,15)</sup>. Len zriedkavo vzniká LEMS subakútne a akútny vznik LEMS je vzácnosťou. Niekedy majú pacienti s LEMS aj myalgie<sup>(11,15,23)</sup>.

Klinické príznaky oboch foriem LEMS sú rovnaké, nemožno ich odlišiť 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. Generalizovaná svalová slabosť je prvým príznakom u 10% pacientov, myalgie u 10% pacientov, vegetatívne príznaky bývajú prvým príznakom u 5% a iné príznaky tiež u 5% pacientov<sup>(8,9,10,11,12)</sup>.

Pre svalovú slabosť pri LEMS je pomerne charakteristické, že sa prechodne zlepšuje po krátkej izometrickej svalovej kontrakcii (pozáťažová facilitácia)<sup>(11,15)</sup>.

Pri rozvinutom ochorení je slabosť proximálneho svalstva dolných končatín vyjadrená v 100%, väčšina pacientov má aj slabosť proximálneho svalstva horných končatín a trupového svalstva. Chôdza býva šúchavá, často má myopatický („kačací“) charakter. Na rozdiel od MG okohybné aj bulbárne svalstvo býva pri LEMS postihnuté zriedkavo<sup>(9,10,12,15,17,23)</sup>. Respiračné svalstvo býva postihnuté veľmi vzácne, hoci existujú popisy LEMS s akútnym vznikom a respiračným zlyhávaním<sup>(15,17,23)</sup>. *Šlachovookosticové reflexy sú nevybavné* alebo ťažko vybavitelné. Svalové atrofie sa pri LEMS nevyskytujú.

Pri LEMS sa často vyskytujú *prejavy vegetatívnej dysfunkcie* – suché ústa, znížená salivácia, poruchy chute, pupilárne abnormality, ortostatická hypotenzia, obštipácia a erektilná dysfunkcia<sup>(8,10,12,15,23)</sup>. Pri rozvinutej forme LEMS má vegetatívne príznaky až 80% pacientov. Relatívne častý je úbytok na hmotnosti, nie je však prediktorom paraneoplastickej formy, hmotnostný úbytok sa vyskytuje aj pri samostatnej forme LEMS.

**Tabuľka 1.** Autoprotiálkami sprostredkované ochorenia nervovo-svalového spojenia – imunologické a klinické charakteristiky

Ochorenie	Antigénny cieľ	Základné klinické charakteristiky	Liečba
<b>Myastenia gravis (5 podskupín)</b>	AChR MuSK	Okohybné príznaky Bulbárne príznaky Slabosť končatinového, trupového, dýchacieho svalstva Patolog. unaviteľnosť	Inhibitory ACHE Kortikoterapia Imunosupresia Tymektómia Plazmaferéza IVIg
<b>Tranzitórna neonatálna myasténia</b>	AChR „pasívna imunizácia“	Svalová slabosť Spontánna úprava -eliminácia protilátok	Inhibitory ACHE s. c.
<b>Arthrogryposis multiplex congenita</b>	Materské protilátky proti fetálnym AChR	Kĺbové kontraktúry Fakultatívne – vrodené chyby pľúc, CNS, srdca	Liečba matky -kortikoterapia -imunosupresia
<b>Lambertov-Eatonov myastenický syndróm</b>	VGCCs (kalciové kanály)	Slabosť proximálneho končatinového svalstva Vegetatívne príznaky RŠO – nevybavné	3,4-diaminopyridín Kortikoterapia Imunosupresia Plazmaferéza IVIg – výnimočne
<b>Akvirovaná neuromyotónia</b>	VGKCs (káliové kanály)	Svalová stuhnutosť Myokymie Pseudomyotónia Svalové kŕče Zvýšená potivosť	Kortikoterapia Imunosupresia  PE, IVIg – výnimočne
<b>Miller Fisherov syndróm</b>	Gangliozid GQ1b	Klasická forma – trias príznakov Prechodná forma medzi MFS a GBS Bickerstaffova kmeňová encefalitída	Plazmaferéza alebo IVIg

#### Legenda:

**AChR** – acetylcholinový receptor; **MuSK** – muscle specific kinase (svalovo špecifická kináza); **ACHE** – acetylcholinesteráza; **VGCCs** – voltage-gated calcium channels (napätovozávislé kalciové kanály); **VGKCs** – voltage-gated kalium channels (napätovozávislé káliové kanály); **MFS** – Miller Fisherov syndróm; **GBS** – Guillainov-Barrého syndróm.

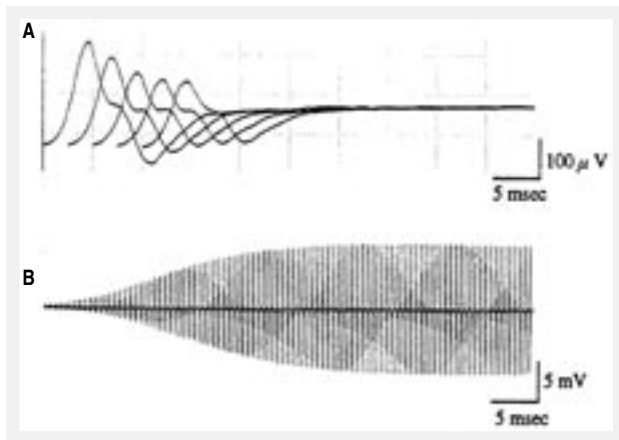
Obe formy LEMS sa môžu manifestovať v ktoromkoľvek veku. Vek pacientov pri vzniku samostatnej formy LEMS je nižší ako u pacientov s paraneoplastickou formou<sup>(15,17)</sup>. Manifestácia LEMS u detí je vzácna. V r. 1985 sme opísali vznik samostatnej formy LEMS u 11-ročného dievčaťa<sup>(7)</sup>. LEMS sa vyskytuje u oboch pohlaví, ale obe formy LEMS postihujú o niečo viac mužov ako ženy<sup>(10,15)</sup>.

### Diagnostika

Diagnózu LEMS možno stanoviť na základe klinického obrazu. Diagnózu definitívne potvrdzujú patognómické nálezy pri vyšetrení neuromuskulárnej transmisie vysokofrekvenčnou repetitívnou stimuláciou a dôkaz protilátok v sére proti VGCCs<sup>(2,8,9,10,12,15,25,26,27)</sup>.

- 1. Klinický nález.** *Proximálna svalová slabosť, nevýbavné alebo nízke šlachovookosticové reflexy a prítomnosť vegetatívnych prejavov – sú vysoko suspektne z diagnózy LEMS.* Atrofie svalov nebývajú prítomné, resp. sú zriedkavé. Chôdza býva šúchavá, môže mať myopatický charakter.
- 2. Stimulačná EMG (30 Hz).** Na určenie diagnózy LEMS je rozhodujúci špecifický nález výrazného vzostupu (minimálne o 100 %) amplitúdy evokovanej odpovede

**Obrázok 1.** LEMS – repetitívna stimulácia n. ulnaris I. dx., snímané povrchovou elektródou: **A.** Nízka frekvencia (3 Hz) – dekrement amplitúdy CMAP; **B.** Vysoká frekvencia (30 Hz) – vzostup amplitúdy CMAP o 500 %



**Tabuľka 2.** LEMS – diferenciálna diagnostika

	LEMS	Myasténia gravis	Polymyozitída	Sval. dystrofia plet. forma	CIDP	Spinálna amyotrofia
<b>Klinické príznaky</b>	Prox. sval. slabosť Vegetatívne pr.	Okulárne prízn. Bulbárne prízn. Prox. sval. slabosť Respir. svalstvo	Prox. svalová slabosť Myalgie	Prox. svalová slabosť Atrofie svalov	Slabosť prox. aj dist. svaly Poruchy citlivosti Atrofie svalov	Prox. sval. slabosť Atrofie sv.
<b>RŠO</b>	nevýbavné, hyporeflexia	výbavné, živé	výbavné	výbavné, nízke	nevýbavné	nevýbavné
<b>STEMG 30 Hz</b>	výrazný vzostup ampl. CMAP (> 100%)	mierny vzostup ampl. CMAP (< 100%)	neg.	neg.	neg.	neg.
<b>Natívne EMG</b>	normálny nález	normálny nález	myogénny nález	myogénny	neurogénny	neurogénny
<b>Protílátky</b>	kalciové kanály (VGCCs)	AChR, MuSK	0	0	0	0
<b>Špecifické prejavy</b>	asociácia s malígnymi nádormi (60%)	hyperplázia týmusu (40%), tymóm (10-15%)	↑ CK v sére	génové poruchy ↑ CK v sére	hyperproteinohachia, ↓ rýchlosť vedenia nerv. vláknami	génové poruchy

**Legenda:**

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

(CMAP – compound muscle action potential) pri testovaní neuromuskulárnej transmisie vysokofrekvenčnou repetitívnou stimuláciou s frekvenciou 30 Hz – pozri **obrázok 1**<sup>(8,9,10,12,22,25,26,27)</sup>. U pacientov s myasténiou gravis sa pri vysokofrekvenčnej stimulácii môže tiež zistiť vzostup amplitúdy CMAP, ale nikdy nedosahuje viac ako 100 %. Pri nízkofrekvenčnej stimulácii (3 Hz) je prítomný dekrement podobne ako pri myasténii gravis<sup>(25,26,27,28)</sup>.

- 3. Imunologická diagnostika.** Pri paraneoplastickej forme LEMS sa *autoprotilátky proti VGCCs typu P/Q zisťujú u 95 % pacientov* a proti VGCCs typu N u 40 % pacientov<sup>(2,4,8,9,10,12,15)</sup>. Pri samostatnej forme LEMS sa protílátky proti kalciovým kanálom typu P/Q zisťujú asi u 70 % pacientov. Vyšetrenie v SR ani v ČR nie je dostupné. Pri vyšetovaní autoprotilátok proti kalciovým kanálom spolupracuje slovenské Centrum pre neuromuskulárne ochorenia od r. 1990 s Institute of Molecular Medicine, Neuroscience Group, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK<sup>(2,12,18,25)</sup>.

Okamžite po zistení diagnózy LEMS sa musí začať s pátraním po nádorovom ochorení, predovšetkým po malobunkovom karcinóme pľúc. 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 5-6 rokov<sup>(11)</sup>. Odporúča sa pátrať aj po autoimunitných ochoreniach, s ktorými býva LEMS často asociovaný. Vzácny je kombinovaný výskyt LEMS s myasténiou gravis, ktorý sme zaznamenali aj na našom pracovisku<sup>(10,12,18,22)</sup>.

Diferenciálne diagnosticky treba LEMS odlišiť od myasténie gravis, pletencových foriem progresívnych svalových dystrofií, od polymyozitídy, od CIDP a od adultnej formy spinálnej amyotrofie – pozri **tabuľku 2**.

### Liečba

#### Symptomatická liečba

*3,4-diaminopyridin* je najúčinnjší liek v symptomatickej terapii oboch foriem LEMS<sup>(4,8,9,10)</sup>. Facilituje uvoľňovanie

ACh z presynaptických zakončení, čím zlepšuje neuromuskulárnu transmisii a klinickú symptomatológiu. Do konca 20. storočia nebol liek bežne dostupný, mohol sa objednávať len od Jacobus Pharmaceutical Company, Inc., Princeton, N. J., USA<sup>(11)</sup>. Táto situácia sa zmenila na základe rozhodnutia Európskeho parlamentu č. 141/2000, podľa ktorého musia byť tzv. orphan drugs (ojedinele používané lieky) pre pacientov so vzácnymi ochoreniami („orphan diseases“) v lekárňach rovnako dobre dostupné ako lieky pri častých ochoreniach<sup>(29)</sup>. Niekedy sa symptomaticky používajú aj *inhibitory acetylcholinesterázy* (obvykle pyridostigmin), ktoré však majú malý efekt.

### Špecifická protinádorová liečba (chirurgická, chemoterapia, rádioterapia)

Je rozhodujúcou formou terapie pri paraneoplastickej forme LEMS<sup>(10,11,28)</sup>. Ak sa podarí protinádorovou liečbou úspešne zvládnuť malobunkový karcinóm pľúc, prípadne iný nádor, dôjde aj k úprave paraneoplastickej formy LEMS. Samotná chemoterapia má aj veľmi intenzívne imunosupresívne pôsobenie.

### Patogenetická liečba (imunoterapia)

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. Účinná je najmä *kombinovaná imunosupresívna liečba prednizónom a azatioprinom*<sup>(12,22,28,30)</sup>. Úvodná dávka prednizónu musí byť vyššia ako 1 mg/kg telesnej hmotnosti/deň a úvodná terapeutická dávka azatioprinu je 2,0-3,0 mg/kg/deň. Obe formy ochorenia reagujú na imunosupresívnu liečbu priaznivo. U mnohých pacientov je nutná dlhodobá, prípadne trvalá udržiavacia imunosupresívna liečba, obvykle azatioprinom v dávke 1,0-1,5 mg/kg/deň.

*Plazmaferéza a/alebo IVIg* sú indikované len zriedkavo na zvládnutie ťažkej klinickej symptomatológie v úvode ochorenia alebo pri akútnych exacerbáciách LEMS<sup>(8,9,10,31)</sup>. Efekt plazmaferézy a IVIg je krátkodobý, preto je vždy súčasne indikovaná aj kombinovaná imunosupresívna liečba.

### Literatúra

1. Newsom Davis J. The emerging diversity of neuromuscular junction disorders. *Acta Myologica* 2007; 26: 5-10.
2. Spalek P, Vincent A. Autoantibodies at the neuromuscular junction. *Neurologia* 2007; 2 (Supl 1): 11-12.
3. Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
4. Špalek P. Autoprotiľátkami sprostredkované ochorenia nervosvalového spojenia. *Neurol pro praxi* 2010; 11: v tlači.
5. Lang B, Newsom Davis J, et al. Autoimmune etiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 1981; 2 (8240): 224-226.
6. Newsom Davis J, Murray N, Wray D, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrophysiological evidence for humoral factor. *Muscle Nerve* 1982; 5: 17-20.
7. Spalek P. Autoimune pathogenesis and immunosuppressive drug treatment in myasthenic Lambert-Eaton Syndrome. In: Abstracts Vllth Prague International Symposium of Child Neurology. Prague 1985: 101-102.
8. 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.
9. Weimer MB, Wong J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Curr Opin Neurol* 2009; 11: 77-84.

### Prognóza

LEMS je chronické zneschopňujúce ochorenie, ale na rozdiel od myasténie gravis spôsobuje len výnimočne svalovú slabosť ohrozujúcu život. Pacienti s dostatočne včas diagnostikovanou a adekvátne liečenou samostatnou formou LEMS majú dobrú prognózu, ochorenie neskracuje dĺžku ich života.

Prognóza paraneoplastickej formy LEMS závisí od typu nádoru a možnosti špecifickej liečby nádorového ochorenia. Pacienti s paraneoplastickým LEMS pri malobunkovom pľúcnom karcinóme majú dlhšiu dobu prežívania ako pacienti s malobunkovým pľúcny karcinómom bez neurologickej dysfunkcie<sup>(11,15)</sup>. Táto skutočnosť sa vysvetľuje možnou imunitnou reakciou pri paraneoplastickej forme LEMS, ktorá spomaľuje rast nádoru.

### Záver

LEMS je autoimunitné ochorenie, ktoré spôsobujú cirkulujúce protiľátky proti kalciovým kanálom (VGCCs) v presynaptických zakončeniach nervosvalového 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 šlachovookosticovými reflexmi a často vegetatívnymi príznakmi. Diagnózu ochorenia potvrdzuje výrazný vzostup amplitúdy CMAP pri vysokofrekvenčnej repetitívnej stimulácii (30 Hz) a dôkaz autoprotiľátok proti kalciovým kanálom. Základom liečby LEMS je imunosupresívna liečba (obvykle prednizón v kombinácii s azatioprinom). Prognóza samostatnej formy LEMS je veľmi dobrá. Prognóza paraneoplastickej formy závisí od možnosti liečebného zvládnutia nádorového ochorenia.

### Adresa pre korešpondenciu:

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

10. Harper CM, Lennon VA. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: *Myasthenia gravis and related disorders*. 2<sup>nd</sup> edition. Ed. Kaminski HJ. Humana Press. New York 2009: 209-226.
11. Pourmand R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: *Immune-mediated neuromuscular diseases*. Eds. Bogousslavsky J, Pourmand R. Karger, Basel 2009: 120-125.
12. Spalek P, Brozman B, Lisy L, et al. 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.
13. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4276-4281.
14. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008; 70: 924-928.
15. Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201-202: 153-158.
16. Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120: 1279-1300.
17. Maddison P, Lang B, Mills K, et al. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 70: 212-217.

18. Špalek P, Vincent A. Myasthenia gravis and associated Lambert-Eaton myasthenic syndrome in two patients. *Neuromusc Dis* 2003; 13: 662-663.
19. Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; 59: 1773-1775.
20. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956; 187: 612-613.
21. Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia: prolonged apnoea after administration of succinylcholine. *Int J Cancer* 1953; 31: 591-598.
22. Špalek 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. D. Bartko, F. Gersterbrand, P. Turcani. London, John Libbey and Co Ltd. 1989: 603-607.
23. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 73: 766-768.
24. Reuner U, Kamin G, Reichmann H, et al. Transient neonatal Lambert-Eaton syndrome. *J Neurol* 2008; 255: 1827-1828.
25. Špalek P, Vincent A, Piňha J. Diagnostika a terapie Lambert-Eatonovho myastenického syndromu. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2000; 63/96: 119-120.
26. Basio MB, Deymeer F, Serdaroglu P, et al. Decrement pattern in Lambert-Eaton myasthenic syndrome is different from myasthenia gravis. *Neuromusc Disord* 2006; 16: 454-458.
27. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, et al. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005; 32: 515-520.
28. Bednařík J. Lambertův-Eatonův myastenický syndrom. *Neurol pre prax* 2009; 10 (S1): 13-14.
29. <http://www.lambert-eaton-myasthenisches-syndrom.de/3-4kosten.html>.
30. Newsom-Davis J, Murray N. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984; 34: 480-485.
31. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe autoimunitných neuromuskulárnych ochorení: prehľad a doporučenia pre prax. *Neurológia* 2008; 3: 165-171.