

Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton

Micaela A. Hernández, Alejandro A. Köhler, Mariano Marrodán, Andrea Lautre, Patricio Brand, Martín Nogués, Fabio Barroso

Departamento de Neurología (M.A. Hernández, A.A. Köhler, M. Marrodán, A. Lautre, P. Brand, M. Nogués, F. Barroso); Sección de Enfermedades Neuromusculares (A.A. Köhler, A. Lautre, P. Brand, M. Nogués, F. Barroso); Fleni; Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Micaela A. Hernández.
Departamento de Neurología.
Fleni. Montañeses, 2325. CP:
C1428AQK, CABA, Argentina.

E-mail:

mhernandez@fleni.org.ar

Esta investigación la autorizó el comité de ética de nuestra institución.

Aceptado tras revisión externa:
15.04.21.

Cómo citar este artículo:

Hernandez M, Köhler AA, Marrodán M, Lautre A, Brand P, Nogués M, et al. Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton. *Rev Neurol* 2021; 73: 96-100. doi: 10.33588/rn.7303.2021140.

© 2021 Revista de Neurología

Introducción. El síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (LEMS) es una patología paraneoplásica (T-LEMS) o idiopática autoinmunitaria (NT-LEMS) ocasionada por autoanticuerpos contra los canales de calcio dependientes del voltaje presinápticos de la unión neuromuscular. El 60% de los T-LEMS se asocia a carcinoma de pulmón de células pequeñas. Una puntuación *Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction* (DELTA-P) mayor de 3 denota un riesgo elevado de dicha asociación. El diagnóstico precoz fundado en los hallazgos clínicos, estudios neurofisiológicos y dosificación de títulos de anticuerpos en el suero permite iniciar tempranamente el tratamiento sintomático y la búsqueda oncológica. Son escasos los informes de pacientes con LEMS en Latinoamérica.

Objetivo. Describir las características de pacientes con LEMS de un centro privado de Buenos Aires, Argentina, y compararlas con las de otras series publicadas.

Pacientes y métodos. Se revisaron historias clínicas de 13 pacientes con LEMS con hallazgos clínicos, electromiograma compatible y/o anticuerpos positivos. Se realizó seguimiento hasta descartar o confirmar una neoplasia asociada de acuerdo con los algoritmos recomendados.

Resultados. Cuatro pacientes presentaron diagnóstico de T-LEMS, dos de ellos con carcinoma de pulmón de células pequeñas. De los nueve pacientes con NT-LEMS, cinco presentaron una puntuación DELTA-P de 3 y 4. Nueve pacientes presentaron la tríada clínica clásica desde el inicio. Todos los pacientes presentaron en el electromiograma hallazgos compatibles con defecto de placa neuromuscular presináptico. El 70% mejoró sintomáticamente con piridostigmina.

Conclusiones. Los hallazgos clínicos, junto con los estudios neurofisiológicos compatibles, resultan suficientes para el diagnóstico de LEMS. No pudo replicarse la relación entre puntuación DELTA-P y riesgo de carcinoma de pulmón de células pequeñas. El tratamiento sintomático con piridostigmina representa una alternativa terapéutica eficaz.

Palabras clave. Canales de calcio dependiente del voltaje de tipo P/Q. Carcinoma de pulmón de células pequeñas. LEMS. Placa neuromuscular. Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton. Síndrome paraneoplásico.

Introducción y objetivo

Actualmente, se reconoce el síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (LEMS) como un trastorno mediado por anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio dependientes del voltaje de tipo P/Q y de tipo N presinápticos de la unión neuromuscular (anticuerpos anti-VGCC).

Alrededor del 60% de los casos de LEMS se presentan como un fenómeno paraneoplásico –LEMS asociado a tumor (T-LEMS)–, y el carcinoma de pulmón de células pequeñas es la neoplasia más frecuentemente asociada [1,2]. En menor medida, se han descrito casos secundarios a procesos linfoproliferativos, timomas o tumores prostáticos [3]. Por otro lado, los casos que no presentan neoplasias concomitantes se consideran idiopáticos, pero asociados a una enfermedad autoinmunitaria subyacente –LEMS no tumorales (NT-LEMS)– [1].

La puntuación validada *Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction* (DELTA-P) brinda una predicción temprana de la posibilidad de asociación con carcinoma de pulmón de células pequeñas [4].

El diagnóstico de esta rara entidad está fundado en los signos y síntomas clínicos, los estudios neurofisiológicos y la dosificación de títulos de anticuerpos en el suero [2].

La tríada clínica clásica (debilidad muscular, hiporreflexia/arreflexia y trastornos autonómicos) puede no observarse en todos los pacientes, ya que presenta un inicio gradual e instalación insidiosa [2]. En la mayoría de los casos, la debilidad comienza en los miembros inferiores. La afectación autonómica rara vez la refiere el propio paciente y no se presenta de forma aislada, y se encuentra en el 37-96% de los pacientes (la prevalencia aumenta con la evolución de la enfermedad). La boca y el ojo seco

son los síntomas más comúnmente referidos, seguidos de la disfunción eréctil en los hombres y el estreñimiento [2,3]. La facilitación de los reflejos (aparición o aumento de los reflejos osteotendinosos en forma transitoria, después de un esfuerzo sostenido) se evidencia aproximadamente en el 40% de los casos [3].

Los estudios neurofisiológicos de los pacientes con LEMS presentan respuestas características y se observan normalmente potenciales de acción muscular compuestos de baja amplitud en reposo, con una respuesta progresiva mayor del 100% después de la contracción muscular voluntaria máxima durante 10 segundos (facilitación) [5] o después de la estimulación repetitiva a alta frecuencia (20-50 Hz). La estimulación repetitiva a baja frecuencia (3 Hz) demostrará una disminución mayor del 10%, mientras que la electromiografía de fibra única evidenciará un *jitter* aumentado en la mayoría de los casos [3].

Tanto los resultados de los estudios neurofisiológicos como el hallazgo de títulos elevados de anticuerpos anti-VGCC en el suero confirman el diagnóstico y estos últimos se detectan en el 85% de los casos de los NT-LEMS y en cerca del 100% de los T-LEMS [2].

El tratamiento incluye fundamentalmente el de la neoplasia asociada, como así también el control sintomático. La 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) se considera el fármaco de elección y mejora la debilidad muscular a través del incremento de la liberación de acetilcolina en el terminal sináptico. La utilización de piridostigmina en pacientes con LEMS no se ha estudiado en ensayos clínicos y existen series de casos abiertas y de pocos pacientes que sugieren una mejoría sintomática con su uso [5].

Son muy pocos los informes de pacientes con LEMS en Latinoamérica y se contabilizan actualmente menos de 20 casos en PubMed [6-9]. El objetivo de este trabajo es describir nuestra experiencia en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con LEMS, a fin de contribuir al conocimiento y al entendimiento de esta patología en nuestra región.

Pacientes y métodos

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de pacientes que consultaron entre 2002 y 2020 en Fleni con sospecha de LEMS.

El diagnóstico se realizó de acuerdo con la presencia de signos y síntomas característicos, electromiograma compatible y/o títulos elevados de anticuerpos en el suero, en concordancia con los criterios establecidos [2].

En todos los casos, se completaron estudios de búsqueda oncológica con tomografía computarizada de cuerpo completo con contraste oral y endovenoso. En caso negativo, se realizó una tomografía computarizada por emisión de positrones con el fin mencionado. Independientemente de estos resultados, se realizó el seguimiento de los pacientes hasta descartar o confirmar una neoplasia asociada, de acuerdo con los algoritmos recomendados [2] y la puntuación DELTA-P individual consignada en el momento del diagnóstico.

Se registraron datos demográficos, hallazgos clínicos en el examen físico y curso de la enfermedad, estudios neurofisiológicos y respuesta al tratamiento instaurado.

De acuerdo con la disponibilidad, se realizó la dosificación de títulos de anticuerpos anti-VGCC en el suero y se consideró positivo un título mayor de 0,02 mmol/L. Los pacientes a quienes no se pudo estudiar con los anticuerpos alcanzaron el diagnóstico de LEMS por los hallazgos clínicos y neurofisiológicos.

Todos los estudios neurofisiológicos se realizaron e interpretaron por especialistas en neurofisiología de nuestro centro.

Si bien se revisaron completamente todos los pacientes con eventual sospecha de LEMS, solamente se incluyó a los que contaran en sus registros con información demográfica, clínica y electrofisiológica que permitiera sustentar el diagnóstico mencionado.

Resultados

De los 14 pacientes iniciales con diagnóstico de LEMS, uno de ellos fue excluido por no contar con suficiente seguimiento ni información en el momento de la revisión.

Los cuatro casos con diagnóstico de T-LEMS presentaban antecedente de tabaquismo: en tres de ellos se había registrado un carcinoma de pulmón (células pequeñas y no células pequeñas) y en uno de ellos una neoplasia de origen linfóide. La edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 70 años (rango: 67-73 años).

El 69% de los casos ($n = 9$) correspondió a NT-LEMS, con una edad promedio en el momento del diagnóstico de 56 años (rango: 15-73 años) y una media de seguimiento de 5,3 años. De ellos, cuatro casos presentaban en la consulta inicial una puntuación DELTA-P de 1 y 2 puntos, mientras que en cinco casos se observó una DELTA-P de 3 y 4 puntos. El cribado oncológico promedio fue de 4,5 años

Tabla I. Características demográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de síndrome miasténiforme de Lambert-Eaton.

Paciente	Edad en el momento del diagnóstico (años)	Sexo	Debilidad en los miembros inferiores inicial	Hiporreflexia/arreflexia	Hipotensión ortostática	Boca seca/ojo seco	Estreñimiento	Impotencia	Disnea	Disartria	Disfonía	Disfagia	Diplopía	Pérdida de peso	Neoplasia asociada	Puntuación DELTA-P
1	68	F	X	X		X				X	X	X		X		4
2	59	F	X	X										X		3
3	72	M	X	X		X				X	X	X	X	X		4
4	35	F	X	X							X	X				3
5	69	M	X	X	X	X					X		X			2
6	74	M	X	X		X					X	X				2
7	16	F	X	X					X			X	X			1
8	70	M	X	X	X				X	X	X	x		X	X	5
9	58	M	X	X		X				X		X	X	X		4
10	59	F		X		X										1
11	68	M	X	X			X	X	X	X		X	X	X	X	6
12	73	F	X	X					X			X		X	X	5
13	70	F	X	X			X							X	X	2

DELTA-P: Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction.

para los pacientes con DELTA-P de 1 y 2 puntos. En el caso de los pacientes con puntuación igual o mayor de 3, el seguimiento fue de siete meses en uno de ellos y de 8,9 años en promedio en los cuatro casos restantes.

Con respecto a los hallazgos clínicos, nueve pacientes manifestaron la tríada clínica clásica de inicio. El 92% ($n = 12$) de los enfermos presentó debilidad en los miembros inferiores como síntoma inicial y el 77% ($n = 10$) manifestó síntomas bulbares durante el transcurso de su enfermedad. El 61% ($n = 8$) presentó afectación autonómica, y la boca seca fue el síntoma de mayor prevalencia ($n = 6$). Ningún paciente con T-LEMS refirió este último síntoma. Los datos clínicos y demográficos de los pacientes se encuentran detallados en la tabla I.

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas al momento de consulta fue menor en los pacientes con T-LEMS (4,7 meses \pm 4,2 meses) respecto de los pacientes con NT-LEMS (9,1 meses \pm 7,8 meses).

Los estudios electromiográficos presentaron ha-

llazgos compatibles con defecto de placa neuromuscular presináptico en el 100% de los casos.

Sólo tres casos pudieron ser estudiados con anticuerpos séricos anti-VGCC y se evidenciaron títulos elevados en todos ellos.

En 10 pacientes, el tratamiento inicial consistió en piridostigmina y el 70% refirió mejoría de la fuerza. En ocho de ellos se incorporó en el seguimiento 3,4-DAP, mientras que cuatro pacientes (T-LEMS, $n = 3$; y NT-LEMS, $n = 1$) requirieron administración de inmunoglobulina G humana endovenosa (2 g/kg) en el momento del diagnóstico por la gravedad de los síntomas.

Los datos correspondientes al tratamiento se encuentran detallados en la tabla II.

Discusión

El síndrome miasténiforme de Lambert-Eaton es una patología infrecuente, con una incidencia estimada de 0,48 por millón de habitantes [2]. Su baja

Tabla II. Detalle del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de LEMS.

Paciente	Fecha del diagnóstico de LEMS	IgIV en el diagnóstico	Dosis de IgIV	Fecha de inicio de la IgIV	Piridostigmina	Fecha de inicio de la piridostigmina	Respuesta subjetiva a la piridostigmina	3,4-DAP	Fecha de inicio de la 3,4-DAP	Respuesta subjetiva a la 3,4-DAP
1	15.08.2010							X	27.03.2014	X
2	25.01.2017				X	10.04.2017	X	X	16.11.2017	X
3	12.03.2009				X	14.04.2009	X			
4	22.05.2004				X	13.05.2004		X	06.10.2004	
5	30.10.2013				X	15.07.2012	X	X	17.04.2014	
6	15.08.2015				X	01.09.2015	X	X	15.09.2015	
7	16.03.2009	X		16.02.2009	X	15.06.2011	X	X	22.07.2011	X
8	20.08.2013	X	2 g/kg	24.08.2013	X	20.08.2013	X			
9	10.09.2007				X	24.01.2008		X	15.03.2008	
10	19.09.2007									
11	19.10.2018	X	2 g/kg	19.10.2018	X	24.08.2018	X	X	15.03.2019	X
12	05.02.2020	X	2 g/kg	06.02.2020						
13	24.01.2020				X	25.03.2020				

3,4-DAP: 3,4-diaminopiridina; IgIV: inmunoglobulina endovenosa; LEMS: síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton.

prevalencia y la frecuente asociación con neoplasias exigen un alto nivel de sospecha para su diagnóstico, el inicio del tratamiento y la búsqueda oncológica de manera temprana.

En esta serie de casos de LEMS, la más numerosa notificada en Latinoamérica que conocemos, analizamos las características clínicas de forma detallada.

En nuestra serie se destaca la alta prevalencia de NT-LEMS, y se considera que la mayoría de dichos casos presentan un tiempo de seguimiento prolongado. Esto podría explicarse por un sesgo de derivación negativo, ya que, siendo un centro primariamente neurológico, la recepción de pacientes con neoplasias habitualmente asociadas a LEMS es baja.

De acuerdo con lo notificado por Titulaer et al [4], la presencia de una puntuación DELTA-P de 3 o 4 se asocia a un riesgo de carcinoma de pulmón de células pequeñas del 83,9 y el 93,5%, respectivamente, que llega al 96,6 y el 100% de asociación si la puntuación es de 5 o 6. Esta relación no ha podido replicar-

se en nuestra serie, ya que el 55% de los NT-LEMS ($n = 5$) evidenció un DELTA-P de 3 o 4, a pesar de la búsqueda oncológica a lo largo de la evolución.

En concordancia con Titulaer et al [10], los pacientes con T-LEMS presentaron una progresión clínica más rápida y más grave que los individuos con NT-LEMS. Esta misma tendencia también se registró en la celeridad de la primera consulta desde el inicio sintomático y en el requerimiento de inmunoglobulina en el momento del diagnóstico por la grave afectación clínica.

La presencia de títulos altos de anticuerpos anti-VGCC en el suero se ha asociado previamente con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de LEMS. Sin embargo, Di Lorenzo et al [11] recientemente describieron, en un estudio de 100 pacientes con títulos elevados de anticuerpos anti-VGCC, la presencia de éstos no sólo en quienes presentaban LEMS confirmado clínica y electrofisiológicamente, sino también en los pacientes con otros tipos de enfermedades autoinmunitarias

y no autoinmunitarias, y concluyeron que la especificidad de la dosificación en el suero de anticuerpos es tan baja para el diagnóstico de LEMS como del 36,17% para anticuerpos anti-VGCC de tipo P/Q y del 65,96% para anticuerpos anti-VGCC de tipo N. De acuerdo con estas limitaciones, la detección de anticuerpos anti-VGCC no debería considerarse esencial para el diagnóstico y la sospecha clínica.

En conclusión, la detección de los síntomas y signos, junto con el estudio neurofisiológico, empleando las técnicas apropiadas, sería suficiente para el diagnóstico de LEMS en todos los casos. De esta forma, puede progresarse a estudiar una eventual neoplasia de forma temprana, así como comenzar un tratamiento adecuado en caso de que el paciente lo requiera.

Debe destacarse que, en nuestra serie, un porcentaje elevado de pacientes (70%) mejoró clínicamente con la piridostigmina. Esto podría resultar de utilidad práctica, considerando la limitada disponibilidad de la 3,4-DAP en nuestro medio.

Nuestro trabajo cuenta con limitaciones, ya que se trata de un análisis retrospectivo y que se reclutaron pacientes de un único centro sin poder estudiarlos completamente con dosificación de anticuerpos en el suero.

No obstante, consideramos que el registro provee información que cimienta el conocimiento de esta rara entidad en nuestro medio y contextualiza el diagnóstico a la realidad de nuestro sistema de salud.

Lambert-Eaton myasthenic syndrome

Introduction. Early diagnosis based on clinical findings, neurophysiological studies and serum antibody titres allows early initiation of symptomatic treatment and oncological screening. Reports of patients with LEMS in Latin America are scarce.

Aim. This article aims to describe the characteristics of patients with LEMS from a private centre in Buenos Aires, Argentina, and to compare them with those of other series that have been published.

Patients and methods. The medical records of 13 patients with LEMS with clinical findings, compatible electromyogram and/or positive antibodies were reviewed. Follow-up was performed until associated neoplasia was ruled out or confirmed according to the recommended algorithms.

Results. Four patients were diagnosed with T-LEMS, two of them with small-cell lung carcinoma. Of the nine patients with NT-LEMS, five had a DELTA-P score of 3 and 4. Nine patients presented with the classic clinical triad from the onset of the disease. All patients had electromyogram findings compatible with presynaptic neuromuscular plaque defect. Of the total, 70% improved symptomatically with pyridostigmine.

Conclusions. The clinical findings, together with compatible neurophysiological studies, are sufficient for the diagnosis of LEMS. The relationship between the DELTA-P score and the risk of small-cell lung carcinoma could not be replicated. Symptomatic treatment with pyridostigmine represents an effective therapeutic alternative.

Key words. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. LEMS. Neuromuscular plaque. P/Q-type voltage-gated calcium channels. Paraneoplastic syndrome. Small-cell lung carcinoma.

Bibliografía

1. Schoser 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: 1854-63.
2. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *The Lancet Neurology* 2011; 10: 1098-107.
3. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 2018; 36: 379-94.
4. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW, Hilton-Jones D, Klooster R, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011; 29: 902-8.
5. Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *JAMA* 1957; 163: 1117-24.
6. Scola RH, Iwamoto FM, Ramos CS, Sanderson AM, Lopardo D, Cantarelli A, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: report of two cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 457-64.
7. Guevara C, Pedraza L, Idiáquez J, Delgado M. Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton idiopático: report of one case. *Rev Med Chile* 2006; 134: 217-23.
8. Lorenzoni P, Scola RH, Kamoi Kay CS, Parolin SF, Werneck LC. Non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a brief review of 10 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68: 849-54.
9. Hackembruch HJ, Perna A, Gaye A, Caamaño J. Síndrome de Lambert-Eaton: características clínicas y neurofisiológicas. *Arch Med Int* 2015; 37: 163-6.
10. Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JBM, Schelhaas HJ, van der Kooij AJ, Faber CG, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201-202: 153-8.
11. Di Lorenzo R, Mente K, Li J, Shayya L, Rae-Grant A, Li Y, et al. Low specificity of voltage-gated calcium channel antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a call for caution. *J Neurol* 2018; 265: 2114-9.