

# Lambertův-Eatonův myastenický syndrom u dítěte

MUDr. Jan Staněk<sup>1</sup>, MUDr. František Vlček<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětské neurologie FN Ostrava

<sup>2</sup>Neurologická klinika FN Ostrava

Lambertův-Eatonův myastenický syndrom je vzácnou autoimunitní presynaptickou poruchou nervosvalového přenosu. Je charakterizován svalovou slabostí, hyporeflexií a autonomní dysfunkcí. Bývá často spojen s nádory, nejčastěji malobuněčným karcinomem plic. Je onemocněním středního a vyššího věku. Výskyt u dětí je zcela raritní. Autoři prezentují případ 12letého chlapce s abnormní chůzí při proximální slabosti dolních končetin, s lehkou oboustrannou ptózou, hyporeflexií a xerostomií. Diagnóza byla potvrzena nálezem výrazného inkrementu při vysokofrekvenční repetitivní nervové stimulaci a nálezem protilátek proti P/Q-typu kalciových kanálů. Spojení s nádorovým onemocněním jsme neprokázali, asociovanou autoimunitou je vitiligo. Kortikoidy, azatioprin a pyridostigmin zlepšily slabost pacienta.

**Klíčová slova:** Lambertův-Eatonův myastenický syndrom, slabost, xerostomie, kalciové kanály, inkrement, vitiligo.

## Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a child

Lambert-Eaton myasthenic syndrome is a rare autoimmune presynaptic disorder of neuromuscular transmission. It is characterised by muscle weakness, hyporeflexia and autonomic dysfunction. The syndrome is often associated with small cell lung carcinomas. It is a disease of middle and older age. Rare cases have been reported in children. We present a 12-year boy with abnormal gait, slight bilateral ptosis, hyporeflexia, xerostomia and vitiligo without evidence of neoplasms. High-frequency repetitive nerve stimulation with a large increment and a P/Q-type calcium-channel antibodies level confirmed the diagnosis of the syndrome. Corticosteroids, azathioprine and pyridostigmine improved patient's weakness.

**Key words:** Lambert-Eaton myasthenic syndrome, weakness, xerostomia, calcium-channels, increment, vitiligo.

## Seznam zkratk

LEMS – Lambertův-Eatonův myastenický syndrom

EMG – elektromyografie

CMAP – sumační svalový akční potenciál

RS – repetitivní stimulace

VGCC – na napětí závislé kalciové kanály

MUP – potenciál motorické jednotky 3,4-

DAP – 3,4-diaminopyridin

## Úvod

Lambertův-Eatonův myastenický syndrom (LEMS) je vzácné autoimunitní onemocnění středního a vyššího věku charakterizované převážně proximální svalovou slabostí dolních končetin s hyporeflexií myotatických reflexů a vegetativními příznaky (typické je sucho v ústech). U menší části pacientů jsou okohybné a bulbární symptomy. Na rozdíl od myastenie síla přechodně přibývá při svalové aktivitě (Lambert et al., 1956). Slabost je výsledkem presynaptické poruchy nervosvalového přenosu způsobené IgG protilátkami proti kalciovým kanálům závislým na napětí (voltage gated calcium-channels-VGCC). Syndrom patří mezi paraneoplastická onemocnění, neboť u více než 50 % pacientů je nemoc spojena s nádory. Mezi nimi vysoce převládá malobuněčný bronchogenní karcinom.

U části pacientů je LEMS doprovázen dalšími autoimunitními onemocněními a může být i solitárním onemocněním (Lang a Newsom-Davis, 1995). Pro diagnostiku má zásadní význam EMG vyšetření (Ambler, 2010) a vyšetření protilátek proti VGCC. Terapie je zaměřena v první řadě na asociované nádorové onemocnění, na zvýšení množství acetylcholinu na nervosvalových protěnkách a ovlivnění imunitního procesu.

Výskyt onemocnění u dětí je zcela raritní. Byly publikovány jen jednotlivé kazuistiky dětských pacientů s LEMS (Kostera-Pruszyk et al., 2009; Menkes et al., 2011). V dětském věku převládají případy bez asociace s tumory a prognóza je lepší proti dospělému věku (Tsao et al., 2002).

## Kazuistika

V listopadu 2009 přichází do EMG laboratoře Kliniky dětské neurologie FN Ostrava na EMG vyšetření statný 12letý chlapec (hmotnost 68 kg, výška 170 cm) pro 4 roky trvající poruchu chůze při převážně proximální slabosti dolních končetin, s lehkou bilaterální ptózou, hyporeflexií a s pocitem sucha v ústech. Svalová slabost se nezhoršovala námahou a během dne výrazněji nekolísala. Myalgie pacient neudával. Na stehně a bérce levé dolní končetiny má pacient mapovité ložiska depigmentací (obrázek 1).

V rodině chlapce se nevyskytlo neuromuskulární onemocnění. Chlapec byl bez rizikových faktorů v graviditě a raném údobí. Psychomotorický vývoj byl v normě, dosud nebyl vážněji nemocen. Pro poruchu chůze s občasnými bolestmi kolenou byl vyšetřován ortopedy s negativním nálezem. V laboratoři pro vyšetřování poruch chůze bylo konstatováno pravděpodobné svalové onemocnění. V EMG nálezu byly rychlosti vedení periferními nervy dolních končetin v normě, amplitudy sumačních svalových akčních potenciálů (CMAP) byly při dolní hranici normy (CMAP n. tibialis vpravo 4 mV). Jehlová EMG svalů dolních končetin byla bez spontánní klidové aktivity, s předčasným nábojem motorických jednotek při kontrakci a plným interferenčním vzorcem. Frekvence pálení MUP byla

**Obrázek 1.** Ložiska depigmentací – vitiliga na levé dolní končetině



**Obrázek 2.** Hodnoty kondukční studie nervů levé horní končetiny

| Motor nerves    | Lat (ms) | SD   | Amp (mV) | SD   | CV (m/s) | SD | Amp % (%) | SD | F (ms) | SD  |
|-----------------|----------|------|----------|------|----------|----|-----------|----|--------|-----|
| Left Medianus   |          |      |          |      |          |    |           |    | 23.8   | 3.2 |
| Wrist – APB     | 3.1      | -0.8 | 3.3      | -2.5 | 58.1     |    | -9        |    |        |     |
| Bel Elb – Wrist | 6.8      |      | 3.0      |      |          |    |           |    |        |     |
| Left Ulnaris    |          |      |          |      |          |    |           |    |        |     |
| Wrist – ADM     | 2.1      | -2.3 | 1.0      | -4.9 | 72.4     |    | -2        |    |        |     |
| Be Elb – Wrist  | 5.0      |      | 1.0      |      | 60.5     |    | -14       |    |        |     |
| Ab Elb – Be Elb | 6.9      |      | 0.8      |      |          |    |           |    |        |     |
| Sensory nerves: | Lat (ms) | SD   | Amp (mV) | SD   | CV (m/s) | SD | Amp % (%) | SD |        |     |
| Left Medianus   |          |      |          |      |          |    |           |    |        |     |
| Dig II – Wrist  | 2.4      |      | 107      |      | 58.3     |    |           |    |        |     |
| Left Ulnaris    |          |      |          |      |          |    |           |    |        |     |
| Dig V – Wrist   | 1.83     |      | 83       |      | 62.8     |    |           |    |        |     |

v mezích normy. Jednoznačné projevy únavy při kontrakci jsme nezaznamenali. Ve spektru MUP převažovaly potenciály kratšího trvání (průměrná délka trvání MUP m. vastus medialis vlevo 6,8ms) a větší zastoupení měly MUP nízké amplitudy. Nález jsme uzavřeli jako myopatie nejasné etiologie a doporučili komplexní vyšetření na naší klinice.

Po přijetí podstoupil chlapec další EMG vyšetření. V kondukční studii nervů levé horní končetiny (obrázek 2) byly zřetelně sníženy amplitudy CMAP (CMAP n. ulnaris vlevo 1mV, n. mediani vlevo 3,3 mV).

Pro podezření na presynaptickou poruchu nervosvalového přenosu jsme provedli test s maximální izometrickou kontrakcí m. abductor dig. minimi vlevo v trvání 15 sekund s následným jednoznačně signifikantním zvýšením amplitudy CMAP nervi ulnaris o 177 % (obrázek 3).

Nízkofrekvenční repetitivní stimulace nervi ulnaris vlevo (3 Hz, obrázek 4) ukázala pozitivní dekrement amplitudy CMAP (21 %). Vysokofrekvenční stimulace (obrázek 5) téhož nervu (50 Hz v trvání 1 sekundy) byla s výrazným inkrementem amplitudy (371 %).

Vyšetření stimulačního nervosvalového jitteru m. orbicularis oculi vlevo prokázalo výrazně zvýšený jitter zejména při nízké frekvenci stimulace (120–150 us při 2 Hz, do 70 us při 10 Hz) a blokování. Tyto nálezy potvrdily presynaptickou poruchu nervosvalového přenosu.

Další vyšetření jsme zaměřili na vyloučení primárního tumoru a asociovaného autoimunitního onemocnění. Provedená vyšetření (rtg plic, pneumologické vyšetření, spirometrie, ultrazvukové vyšetření břicha, onkogenní markery) byla v normě, neprokázala přítomnost tumoru. Svalové enzymatické testy, metabolické vyšetření, revmatické testy, hormonální profil, imunologické vyšetření byly v normě. MR pletence pánevního a stehenních svalů neprokázala atrofii svalů a ložiskové změny. Dermatolog depigmentace na levé dolní končetině vyhodnotil jako vitiligo, autoimunitní onemocnění

s genetickou dispozicí, bez cílené terapie, s nutností fotoprotekce. Protilátky proti acetylcholinovým receptorům a protilátky anti-MUSK byly negativní, nebyl prokázán HLA-DR3-B8.

Definitivní potvrzení diagnózy LEMS znamenala výrazně zvýšená koncentrace P/Q protilátek proti kalciovým kanálům – hodnota koncentrace 164 pmol/L (normální rozmezí 0–45 pmol/L). Vyšetření bylo realizováno v laboratoři v Oxfordu, Velká Británie (Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital). Případ jsme uzavřeli jako autoimunitní non-tumorózní LEMS s asociovaným autoimunitním onemocněním – vitiligem.

Chlapci jsme nasadili perorální terapii v podobě kombinace Mestinson, Medrol a Imuran. 3,4-diaminopyridin není v České republice registrován a dovoz se nepodařilo realizovat. Během pobytu na klinice byl subjektivní stav a objektivní nález nezměněn. Při ambulantní kontrole po 6 týdnech chlapec udal zlepšení slabosti, na sucho v ústech si již nestěžoval, ptóza byla jen velice mírná. Po půl roce bez výrazné slabosti byla snížena dávka Medrolu, nyní podáván alternativním způsobem. Po roce od nasazení medikace byla snížena dávka Imuranu. Při pokusu o snížení Mestinsonu udával zhoršení slabosti, proto dávka opět navýšena.

Pacient zůstává také v pravidelném pediatrickém a pneumologickém sledování s normálními nálezy, bez zjištění nádorového bujení nebo dalšího autoimunitního onemocnění. V současné době nemá projevy výraznější slabosti. Ptóza víček je jen lehká, neudává pocity sucha v ústech nebo jiné vegetativní příznaky. Je léčen kombinací Medrol a Imuran v nízkých udržovacích dávkách a Mestinsonem. Je schopen pravidelné školní docházky a režimu bez větších omezení včetně lehké sportovní aktivity.

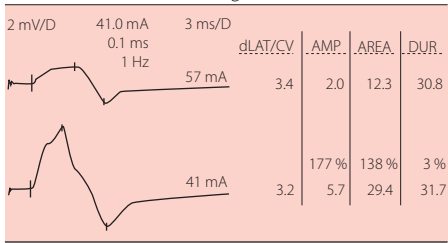
Diskuze

Literatura poskytuje jen jednotlivé publikované kazuistiky dětských a juvenilních případů

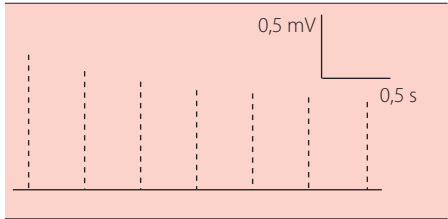
LEMS (Menkes et al., 2011; Tsao et al., 2002). LEMS je všeobecně velmi vzácným onemocněním středního a vyššího věku, jeho incidence není udávána. V dětském věku je onemocnění vyloženě raritním (5 % případů). Cesta k diagnóze LEMS bývá u dětí a dospívajících podle prezentovaných kazuistik často složitá a dlouhodobá. Nakashima (Nakashima et al., 1997) prezentoval případ 17leté pacientky s LEMS dlouhodobě léčené jako seronegativní myastenien gravis i s provedením tymektomie bez zlepšení slabosti.

Dvánáctiletý chlapec v naší kazuistice vykazoval symptomy myopatického onemocnění s dominující proximální svalovou slabostí nad únavností, s nízkými reflexy, lehkou ptózou. V pozadí svalových potíží byla xerostomie a vitiligo na dolní končetině. Vstupní EMG nález prokázal myopatické změny. Na možnost presynaptické poruchy nervosvalového přenosu upozornily nízké amplitudy CMAP vyšetřených nervů horních končetin. Další průběh vyšetření již ukázal charakteristické změny pro LEMS – postaktivační facilitaci amplitudy CMAP po izometrické kontrakci svalu a výrazný inkrement při vysokofrekvenční repetitivní stimulaci (Ambler, 2010). Raritní diagnóza LEMS byla potvrzena nálezem pozitivity protilátek

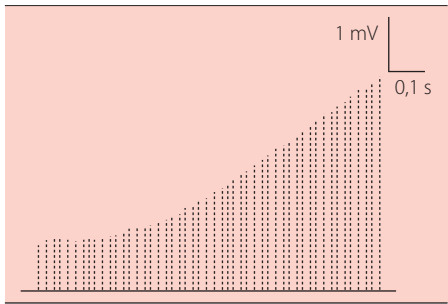
**Obrázek 3.** Postaktivační facilitace po izometrické kontrakci m. abductor dig. V vlevo



**Obrázek 4.** Dekrement amplitudy (21 %) při RS n. ulnaris vlevo stimulací 3Hz



**Obrázek 5.** Inkrement amplitudy (371 %) při RS n. ulnaris vlevo stimulací 50Hz



proti na napětí závislým kalciovým kanálům. Podstatně častější výskyt syndromu ve středním a vyšším věku souvisí s faktem, že více než polovina případů je spojena s přítomností nádorových onemocnění. Mezi tumory vysoce dominuje malobuněčný karcinom plic. Proto je nejvyšší výskyt u mužů – kuřáků středního a vyššího věku (Wirtz et al., 2005). Na asociaci poruchy nervosvalového přenosu s malobuněčným karcinomem plic u 47letého muže upozornil poprvé v roce 1953 Anderson a spolupracovníci (Anderson et al., 1953). Lambert, Eaton a Rooke popsali v roce 1956 klinické a elektrofyziologické nálezy u skupiny 6 pacientů s tímto karcinomem a LEMS (Lambert et al., 1956). Mnoho let pak klinická pozorování naznačovala autoimunitní etiologii syndromu. V 80. letech 20. století studie na myších modelech demonstrovaly, že porucha nervosvalového přenosu u většiny pacientů s LEMS je způsobena IgG autoprotilátkami proti na napětí závislým vápníkovým kanálům způsobujícími poruchu uvolňování acetylcholinu na ploténkách. Protilátky vznikají zkříženou imunitní reakcí proti kalciovým kanálům tumorálních buněk a nervosvalových plotének (Lang a Newsom-Davis, 1995). U menší části pacientů jsou protilátky namířeny proti jiným strukturám presynaptické části nervosvalové ploténky (Takamori, 2000).

U dětských pacientů převládají non-tumorální případy. Wirtz a spolupracovníci ve velkém souboru 227 pacientů s LEMS uvádí jen 2 případy dětí do 10 let a 10 pacientů do 20 let a pouze u 2 byl zjištěn tumor (Wirtz et al., 2002). Ojediněle byl prezentován LEMS u dítěte spojený s akutní leukémií (Shapira et al., 1974). Polští autoři (Kostera-Pruszczyk et al., 2009) uvádí, že z celkem 16 dětských publikovaných případů byly jen 3 potvrzeny pozitivitou P/Q protilátek proti kalciovým kanálům. Náš případ je tedy pravděpodobně teprve čtvrtým publikovaným s kompletním diagnostickým potvrzením autoimunitního LEMS. Častější je u dětí spojení s jinou autoimunitou a s pozitivitou HLA-DR3-B8. Hoffman a spolupra-

covníci (Hoffman et al., 2003) publikovali případ HLA-DR3-B8-DQ2 pozitivního chlapce s rozvojem autoimunitního LEMS v 9 letech věku. Chlapec měl výraznou elevaci protilátek proti VGCC, dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD) a dalších autoprotilátek. Projevům LEMS předcházela alopecie, vitiligo, psoriáza a Gravesova tyreoiditida. Náš pacient má autoimunitní vitiligo na dolní končetině. Symptomy systémových kolagenních onemocnění mohou maskovat projevy LEMS (Tsuchiya et al., 1993). Průběh u dětských pacientů bývá mírnější a prognóza lepší proti starším pacientům (Tsao et al., 2002). Terapie dětských pacientů se neliší od dospělého věku. Primární je terapie nádorů a asociovaných autoimunitních onemocnění. Slabost se zlepšuje při léčbě 3,4-diaminopyridinem, který blokuje napěťové kaliové kanály a tímto prodlužuje otevření kalciových kanálů a zvyšuje vtok  $\text{Ca}^{++}$  do buňky. Většina literatury poukazuje na inefektivitu podávání samotného pyridostigminu bez současného 3,4-DAP. Náš pacient však udával subjektivní zhoršení slabosti po snížení dávky samotného Mestinonu. Kortikoidy se s efektem kombinují s dalšími imunosupresivy. Není k dispozici důkaz efektivity podávání intravenózních imunoglobulinů a plazmaferézy u LEMS (Bednařík et al., 2010).

### Závěr

Přes zcela raritní výskyt LEMS u dětí je nutno myslet na tuto jednotku vzhledem k vážné prognóze. U pacientů s proximální svalovou slabostí, vegetativními příznaky a nízkými amplitudami CMAP je nutno provést při EMG vyšetření test postkontrakční facilitace a vysokofrekvenční repetitivní stimulaci k potvrzení typického inkrementu a vyšetřit protilátky proti na napětí závislým kalciovým kanálům.

### Literatura

1. Ambler Z. Neurofyziologie a elektrodiagnostika nervosvalového přenosu. *Neurol. praxi* 2010; 11: 81–84.
2. Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia; prolonged apnoea after administration of succinylcholine. *Lancet* 1953; 265: 1291–1293.

3. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Ambler Z, Piřha J, Vencovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73: 579–589.

4. Hoffman WH, Helman SW, Sekul E, Carroll JE, Vega RA. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome in a Child With an Autoimmune Phenotype. *Amer J Med Genet Part A* 2003; 119A, 1: 77–80.

5. Kostera-Pruszczyk A, Ryniewicz B, Rowinska-Marcinska K, Dutkiewicz M, Kamińska A. Lambert-Eaton myasthenic syndrome in childhood. *Eur J Paediatr Neuro* 2009; 13: 194–196.

6. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956; 187: 612–613.

7. Lang B, Newsom-Davis J. Immunopathology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Springer Seminars in Immunopathology* 1995; 17: 3–15.

8. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Dětská neurologie. Praha: Triton 2011: 1564.

9. Nakashima I, Kikuchi A, Onodera J, Shiga Y, Fujihara K, Motomura M, Itoyama Y. A juvenile case of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with severe emaciation. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37: 402–406.

10. Shapira Y, Cividalli G, Szabo G. A myasthenic syndrome in childhood leukemia. *Dev Med Child Neurol* 1974; 6: 668–671.

11. Takamori M. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: search for alternative autoimmune targets and possible compensatory mechanisms based on presynaptic calcium homeostasis. *J Neuroimmunol.* 2008; 15: 201–202.

12. Tsao CY, Mendell JR, Friemer ML, Kissel JT. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome in Children. *J Child Neurol* 2002; 17: 74–76.

13. Tsuchiya N, Sato M, Uesaka Y, Kurose N, Haida M, Nakano J, Tsuchida T, Inoue T, Ito K. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Associated with Sjögren's Syndrome and Discoid Lupus Erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 302–304.

14. Wirtz PW, Wintzen AR, Verschuuren JJ. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome has a more progressive course in patients with lung cancer. *Muscle and Nerve* 2005; 32: 226–229.

15. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, 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.

Článek doručen redakci: 15. 9. 2011

Článek přijat k publikaci: 25. 10. 2011

### MUDr. Jan Staněk

Klinika dětské neurologie FN Ostrava  
17. listopadu 1 780,  
708 00 Ostrava- Poruba  
jan.stanek@fn.cz

