

Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton idiopático

Carlos Guevara O^{1,2}, Luis Pedraza C², Juan Idiáquez C³,
Marcela Delgado M^{1,4}.

Idiopathic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Report of one case

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is an autoimmune idiopathic or paraneoplastic syndrome producing antibodies against presynaptic voltage calcium channels. The clinical features of patients with LEMS are muscle weakness and autonomic dysfunction. We report a 40 years old man with a four years history of proximal weakness, absent tendon reflexes and dry mouth. The diagnosis was confirmed by characteristic electromyographic findings, showing a low-amplitude muscle response that increased dramatically after activation. Circulating antibodies to voltage-gated calcium channel were present. The search for malignant tumors was negative. The patient was treated with prednisone and azathioprine and after four months, he was able to walk and signs of autonomic dysfunction started to subside (Rev Méd Chile 2006; 134: 217-22).

(Key words: Lambert-Eaton; Myasthenic syndrome)

Recibido el 7 de junio, 2005. Aceptado el 13 de septiembre, 2005.

¹Unidad de Neurología, Centro de Referencia de Salud Dr. Salvador Allende Gossens. ²Servicio de Neurología-Neurocirugía, Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile. ³Laboratorio de Evaluación Autónoma, Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile. ⁴Cátedra de Neurología, Universidad de Valparaíso. ⁴Programa de reparación y atención integral de salud. PRAIS. Ministerio de Salud.

El síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (SMLE) es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular, causada por la presencia de autoanticuerpos contra los canales de calcio dependiente de voltaje de la membrana presináptica, esto determina una disminución de liberación de

la acetilcolina inducida por el estímulo nervioso. Recientemente, se ha comunicado una prevalencia de 2,5 por millón de habitantes¹. Aproximadamente, en un sesenta por ciento de los casos, el SMLE se asocia a neoplasia, casi siempre un carcinoma de células pequeñas del pulmón². El cáncer puede ser descubierto años antes o después del comienzo de los síntomas, por lo cual una vez que el diagnóstico de SMLE es establecido, la búsqueda de neoplasia oculta debe ser realizada periódicamente. La terapéutica de esta enfermedad contempla tres pilares: el tratamiento

Correspondencia a: Dr. Carlos Guevara Oliva. Centro de Referencia de Salud Dr. Salvador Allende Gossens. Teniente Cruz 800, Pudahuel. Teléfono 09-9915305. E mail: neurocrs@hotmail.com

de la neoplasia subyacente, si la hubiese, el tratamiento sintomático dirigido a mejorar la transmisión neuromuscular y el tratamiento inmunosupresor.

Presentamos un caso clínico de SMLE idiopático, con clínica y neurofisiología características y confirmado inmunológicamente.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, 40 años, una hija sana, sin antecedentes mórbidos ni de tabaquismo, inició síntomas en el año 2001, con episodios de desmayo al adquirir la bipedestación, dolor sordo en la cara anterior de ambos muslos y dificultad para subir escaleras e incorporarse desde una silla. El déficit motor aumentó lentamente, con un patrón fluctuante durante el día, con debilidad mayor en las mañanas. Durante cuatro años, sin mediar diagnóstico, el cuadro clínico evolucionó espontáneamente hasta la pérdida de la marcha, dificultad en la extensión del cuello, disfagia no progresiva, sequedad bucal, debilidad muscular proximal y distal en ambas extremidades superiores, agregándose un cuadro depresivo moderado.

Evaluable en febrero de 2005, en el Centro de Referencia de Salud Dr. Salvador Allende, se

observaba a un paciente en silla de ruedas, incapaz de incorporarse, normotenso, auscultación pulmonar normal y sin otras alteraciones en el examen físico general. En el examen motor presentaba atrofia muscular moderada en muslos y piernas, cefaloparesia moderada, paresia uniforme, leve, proximal y distal en las extremidades superiores. En las extremidades inferiores presentaba déficit motor proximal severo y distal moderado, que impedía la bipedestación. Los músculos paréticos presentaban fatigabilidad fácil y, tras esfuerzo máximo sostenido, una recuperación transitoria y breve de la fuerza. Los reflejos osteotendíneos se encontraban globalmente disminuidos y facilitados tras el ejercicio. No había alteración de las funciones encefálicas superiores, diplopia, disartria, déficit sensitivos, signos piramidales ni signos cerebelosos.

La evaluación neurofisiológica demostró conducciones nerviosas sensitivas dentro de límites normales en las cuatro extremidades. El estudio de la función autonómica mostró síntomas de disfunción colinérgica, con presencia de constipación, disfunción eréctil y aumento de frecuencia miccional. El estudio de los reflejos parasimpáticos mostró atenuación de las respuestas (Tabla 1). Los potenciales evocados motores en reposo presentaron una amplitud disminuida en todos los músculos explorados y, tras un breve esfuerzo

Tabla 1. Resultados del estudio de la función autonómica

Estudio	Resultados	Valor normal
1. Función simpática		
Presión arterial		
Decúbito [†]	126/79	
de pie	144/97	
caída P. A. sistólica	0	<20
2. Función parasimpática		
1. Variación respiración		
Máxima ^{††}	8	>10
2. Índice de Valsalva	1,3	>1,5

[†]presión arterial en mmHg

^{††}variación en latidos/minuto

máximo, incrementaron notoriamente su amplitud. Por ejemplo, el potencial evocado motor del músculo abductor corto del pulgar derecho mostró una amplitud en reposo de 2,7 mv y tras esfuerzo, 7,6 mv (Figura 1), el músculo abductor corto del quinto dedo izquierdo presentó valores de 0,6 mv en reposo y tras esfuerzo, 2,9 mv, el

músculo pedio izquierdo presentó un potencial en reposo de 0,6 mv y tras esfuerzo, 2,3 mv. En estos mismos músculos, un test de estimulación repetitiva con alta frecuencia de estimulación, 20 hz, 30 hz y tetanización (50 Hz), mostró un incremento de la amplitud de la respuesta evocada motora mayor a 1.000% (Figura 2). La evaluación electro-

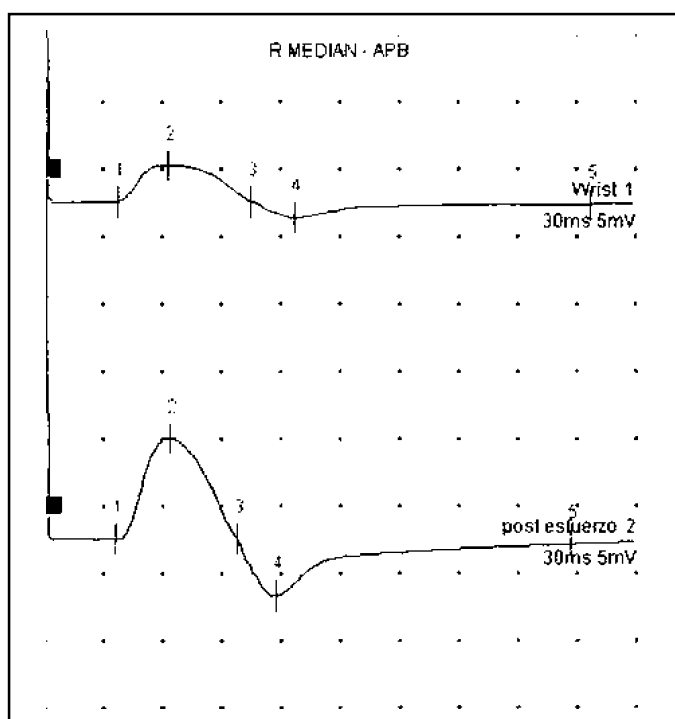


Figura 1. Potencial evocado motor del nervio mediano derecho antes y después de activación muscular voluntaria máxima. En el trazado superior se aprecia el potencial evocado basal con una amplitud disminuida (2,7 mv). En el trazado inferior se aprecia la respuesta tras 10 segundos de activación muscular voluntaria máxima. Nótese el incremento prominente de la amplitud a 7,6 mv (181%).

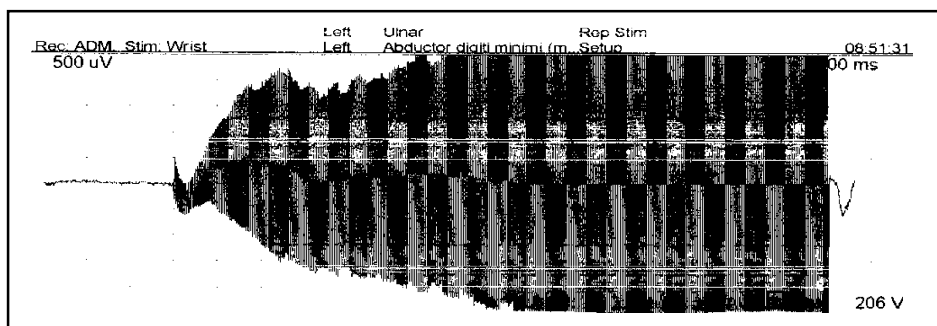


Figura 2. Test de estimulación repetitiva (50 ciclos por segundo o tetanización) en el músculo abductor corto de quinto dedo izquierdo. Nótese la amplitud disminuida del primer potencial evocado motor (0,6 mv) y el significativo incremento durante la tetanización (mayor a 1000%).

miográfica mostró signos miopáticos en los músculos proximales de las extremidades inferiores. Una tomografía axial computada de tórax y una endoscopia digestiva alta no mostraron hallazgos patológicos. Con estos antecedentes, se realizó el diagnóstico clínico y neurofisiológico de síndrome miasténico de Lambert-Eaton idiopático, confirmado inmunológicamente en el Laboratorio de la Clínica Mayo, con niveles elevados de anticuerpos anti-canales de calcio dependiente de voltaje de la presinapsis (77 pmol/L, valor normal menos de 20 pmol/L) y niveles normales de anticuerpos anti-receptores de acetilcolina. Se inició tratamiento con prednisona en dosis de 1,5 mg por kilo de peso (90 mg) y neostigmina 15 mg cuatro veces por día. Al cabo de tres semanas de tratamiento, el paciente fue capaz de incorporarse sin apoyo, caminar 100 m antes de fatigarse y usar sus extremidades superiores normalmente. Al comienzo de la cuarta semana de tratamiento, se agregó azatioprina en dosis de 100 mg por día. Luego de cuatro meses, el paciente ha recuperado la autovalencia, pudiendo caminar un kilómetro antes de presentar signos de fatiga y han cedido los síntomas de disfunción autonómica. La dosis de prednisona se ha disminuido a 60 mg por día y la azatioprina se ha mantenido en 100 mg por día.

DISCUSIÓN

Este caso clínico de SMLE reúne todas las características descritas en la literatura. Nuestro paciente presentó un cuadro clínico de evolución crónica con debilidad muscular proximal en las extremidades inferiores, síntoma mayor, que habitualmente se asocia a dolor y disminución de los reflejos osteotendíneos. Característicamente, esta debilidad y los reflejos osteotendíneos, mejoran transitoriamente luego de un esfuerzo sostenido, signo denominado facilitación post esfuerzo. La sequedad bucal y los episodios de lipotimia, son expresión de la disfunción autonómica que acompaña a este cuadro³. El estudio neurofisiológico reveló potenciales evocados motores de amplitud disminuida en todos los músculos explorados. La reevaluación de los mismos tras un esfuerzo máximo breve demostró un incremento de la amplitud sobre 100%. Por esta razón, si durante el estudio de neuroconducción motora se detecta

una amplitud universalmente baja o en el límite inferior de la normalidad, realizarse una evaluación post esfuerzo y si existe un incremento de la amplitud, debe realizarse un test de estimulación repetitiva con frecuencias de estimulación rápidas que, en caso de SMLE, mostrará un incremento de la amplitud del potencial de acción muscular entre 100% y 2.000%⁴. Otra alteración posible de encontrar es un patrón miopático en los músculos más severamente afectados por el bloqueo neuromuscular.

La fisiopatología de los hallazgos clínicos y electrofisiológicos descritos puede explicarse considerando que los canales de calcio son esenciales en la liberación de acetilcolina, el bloqueo de éstos por autoanticuerpos disminuye el factor de seguridad de la placa motora, generando una alteración presináptica de la transmisión nerviosa. La llegada de estímulos nerviosos en períodos cortos (20 a 50 ms) consigue una mayor entrada de calcio en el terminal nervioso y, por tanto, una mayor liberación de quantos de acetilcolina⁴. La técnica de estimulación repetitiva a frecuencias rápidas o, simplemente, la contracción muscular voluntaria intensa produce este efecto, permitiendo observar un incremento en la amplitud del potencial evocado motor.

En la inmunopatología de SMLE, destaca que cerca de 85% de los pacientes presenta autoanticuerpos contra los canales de calcio dependiente de voltaje de la presinapsis⁵. El origen autoinmune del SMLE se comenzó a conocer a comienzo de la década de 1980-89. Se sabía que en estos pacientes había un aumento de la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes como vitiligo, tiroidopatías y enfermedad celíaca. El hecho de que la enfermedad podía estar mediada por anticuerpos se constató con la mejoría de los enfermos mediante plasmaféresis y con el tratamiento inmunosupresor. Finalmente, la caracterización del antígeno diana, los canales de calcio dependiente de voltaje, se realizó mediante la transferencia de inmunoglobulina G de enfermos a ratas, lo que reprodujo las alteraciones neurofisiológicas y las anomalías inmunoeléctricas a nivel de la placa motora características de este síndrome⁶.

Aproximadamente en sesenta por ciento de los casos, el SMLE se asocia a neoplasia, casi siempre un carcinoma de células pequeñas del pulmón, las

cuales presentan altas concentraciones de canales de calcio dependiente de voltaje, de ahí que el mecanismo de la presencia de este síndrome en pacientes con ese tipo de cáncer pueda ser explicado por reacciones cruzadas de inmunidad⁷. Los pacientes con SMLE sin neoplasia presentan idiopáticamente, como en nuestro caso, títulos elevados de estos autoanticuerpos. Como es sabido, los antígenos de histocompatibilidad humana (HLA) son considerados los marcadores más importantes de susceptibilidad a muchas enfermedades de autoinmunidad.

Se ha demostrado en los pacientes con SMLE sin neoplasia una asociación significativa con antígenos de histocompatibilidad clase I HLA-B8 y de clase II HLA-DR3 y HLA-DQ2. Comparando a los pacientes HLA-B8 (+) y los HLA-B8 (-), los primeros presentan una edad de comienzo menor, antes de los 50 años, y predominantemente mujeres⁸.

Es interesante señalar que la disfunción colinérgica que puede acompañar, tanto a los casos de Lambert-Eaton idiopático como a los casos asociados a neoplasias, es debida a los anticuerpos anti-canales de calcio⁹.

Una vez establecido el diagnóstico, debe realizarse en forma periódica una investigación guiada clínicamente de neoplasia oculta y, en los pacientes fumadores, es conveniente una broncoscopia, si una tomografía axial computada de tórax fuese normal. Si no se encontrara el tumor, esta investigación, preferente de cáncer pulmonar, debe repetirse cada 3 meses durante los primeros 2 años, cuando el riesgo es más alto y, posteriormente, cada 6 meses, hasta el quinto año¹⁰. Nuestro paciente, con cuatro años de evolución

de la enfermedad, presenta un riesgo bajo de proceso maligno, aunque se han descrito casos de malignidad del sistema linfático hasta nueve años después del comienzo de los síntomas¹¹.

El manejo de esta patología considera en primer término el tratamiento de la neoplasia, si la hubiese, de tal modo que la debilidad puede mejorar tras una terapia efectiva del cáncer. Farmacológicamente, la droga de elección para el tratamiento sintomático es 3-4 diaminopiridina, su mecanismo de acción más conocido consiste en un bloqueo selectivo de los canales de potasio en la membrana presináptica, lo que condiciona una mayor duración del potencial de acción presináptico y, de este modo, incrementa la liberación de acetilcolina desde el terminal colinérgico y adrenérgico. Clínicamente, 3-4 diaminopiridina disminuye la debilidad muscular y los síntomas de disfunción autonómica. La dosis óptima varía entre 5 mg y 25 mg, 3 a 4 veces por día. Este tratamiento puede ser coadyudado con un inhibidor de la acetilcolinoesterasa. Las reacciones adversas de 3-4 diaminopiridina son escasas y leves, el principal problema es su ausencia en el mercado nacional. En cerca de 85% de los pacientes tratados con esta droga se obtiene un beneficio significativo¹².

La inmunosupresión, con esquemas de prednisona en dosis elevadas, azatioprina o ciclosporina, debe ser considerada en ausencia de mejoría significativa con 3-4 diaminopiridina, casos severos o para mantener el beneficio transitorio de la plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa¹³. En casos de debilidad muscular severa, también es posible realizar un ciclo de plasmaféresis o de inmunoglobulina intravenosa.

REFERENCIAS

1. WIRTZ PW, VAN DIJK JG, VAN DOORN PA, VAN ENGELEN BGM, VAN DER KOOL, KUKS JB ET AL. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004; 63: 397-8.
2. 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: 359-63.
3. WATERMAN SA. Autonomic dysfunction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Auton Res* 2001; 11: 145-54.
4. KATIRJI B, KAMINSKY H. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder. En: Katirji B, ed. *Neurol Clin N Am* 2002; 20: 557-86.

5. MOTONURA M, IWANAGA H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *Clin Calcium* 2001; 11: 1468-74.
6. FUKUNAGA H, ENGEL AG, LANG B. Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 7636-40.
7. DROPCHO EJ. Update on paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 331-6.
8. WIRTZ PW, ROEP BO, SCHREUDER GM, VAN DOORN PA, VAN ENGELEN, KUKS JB ET AL. HLA class I and II in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without associated tumor. *Human Immunology* 2001; 62: 809-13.
9. O'SUILLEABHAIN P, LOW PA, LENNON VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1998; 50: 88-93.
10. MARESKA M, GUTMANN L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2004; 24: 149-53.
11. ZAMBELIS T, FOUTSITZI A, GIANNAKOPOULOU A, POULOPOULOU K, KARANDREAS N. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Clinical and electrophysiological findings in seven cases. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004; 44: 289-92.
12. SANDERS DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 500-8.
13. MADDISON P, NEWSOM-DAVIS J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003279.