

Proximale spierzwakte, verlaagde peesreflexen en autonome disfunctie: Lambert-Eaton-myastheniesyndroom

P.W.WIRTZ, J.B.KUKS, A.R.WINTZEN EN J.J.G.M.VERSCHUUREN

Dames en Heren,

Het myastheniesyndroom van Lambert en Eaton (LEMS) is een aandoening die zich kenmerkt door proximale spierzwakte, verlaagde peesreflexen en tekenen van autonome disfunctie, zoals een droge mond en obstipatie. Hoewel deze klinische trias zeer suggestief is voor LEMS, wordt de diagnose vaak pas laat gesteld en krijgt menig patiënt eerst een andere diagnose te horen. Vroege herkenning is echter belangrijk omdat er goede behandelingsmogelijkheden voor patiënten met LEMS zijn en omdat de ziekte de eerste uiting kan zijn van een maligniteit. Een mogelijke verklaring voor het niet of laat stellen van de diagnose is de zeldzaamheid van het syndroom en de hiermee samenhangende onbekendheid met de klinische manifestatie. Wij brengen deze onder uw aandacht aan de hand van de volgende drie ziektegeschiedenissen.

Patiënt A, een 61-jarige man, sinds ruim 20 jaar bekend wegens insulineafhankelijke diabetes mellitus, bemerkte 8 jaar geleden tijdens zijn werk als bouwvakker dat hij zware steigerdelen niet meer goed kon optillen. Tevens had hij, met name na inspanning, minder kracht in de benen, ging hij waggelend lopen en viel hij soms plotseling. Terzelfdertijd kreeg hij last van wisselend dubbelzien. Na enkele weken gingen zijn oogleden hangen. Hij viel enkele kilo's af, omdat hij de kracht niet had om lange tijd te kauwen en moeite had met het doorslikken van vast voedsel. Zijn spraak werd onduidelijk.

Bij neurologisch onderzoek werd een licht wisselende, asymmetrische ptosis, een lichte dysartrie en een proximale parese van armen en benen gevonden. Vanwege de wisselende spierzwakte en de betrokkenheid van de oculobulbaire spieren werd aan myasthenia gravis gedacht. Omdat bij elektromyografie (EMG)-onderzoek met laagfrequente stimulatie (3 Hz) een afname van de amplitude van de spieractiepotentiaal werd gezien en na intraveneuze toediening van een cholinesteraseremmer de symptomen verminderden, werd deze diagnose, 3 maanden na het begin van de klachten, ook inderdaad gesteld. Hoewel de patiënt aanvankelijk goed

reageerde op orale cholinesteraseremmers, kreeg hij na enkele weken last van een droge mond, droge ogen, erectiestoornissen en harde ontlasting, en ging de kracht in zijn benen verder achteruit. Bij neurologisch onderzoek, twee maanden na het eerste onderzoek, werd nu ook de afwezigheid van de peesreflexen opgemerkt. Bijzonder was dat de peesreflexen tijdelijk terugkeerden onmiddellijk na aanspannen van de betrokken spier. Bij EMG-onderzoek werden nu tevens hoogfrequente stimulatie (20 Hz) en stimulatie na 30 s maximale aanspanning verricht, die beide meer dan een verdubbeling van de amplitude van de spieractiepotentiaal lieten zien. Omdat hiermee de diagnose 'LEMS' was bevestigd (kenmerkend is een lage uitgangsamplitude van de spieractiepotentiaal en een toename van de amplitude bij hoogfrequent stimuleren of na vrijwillige maximale aanspanning van de onderzochte spier), werd patiënt tevens behandeld met het 3,4-diaminopyridine en later ook met azathioprine, waarop de klachten in de loop van maanden verminderden. In de hierop volgende jaren bleven onderzoeksbevindingen naar een eventueel onderliggend bronchuscarcinoom negatief.

Patiënt B, een vrouw van 55 jaar, bemerkte 7 jaar geleden tijdens een wandeling plotseling dat zij verminderde kracht had in de benen. Zij liep waggelend en zakte ook door haar benen bij opstaan uit een stoel. Tevens had zij een strak pijnlijk gevoel in de kuit en aan de voorzijde van het linker bovenbeen. Hoewel de klachten aanvankelijk stabiel bleven, vond zij na een week dat de kracht in het linker been verder achteruitging. Bij neurologisch onderzoek werd een proximale parese van de benen gevonden (graad 4 op de schaal van de Medical Research Council (MRC); die loopt van 0 tot 5, waarbij graad 0 paralyse betreft en graad 5 normale kracht weergeeft; graad 4 duidt een kracht aan die groter is dan de kracht om de zwaartekracht te overwinnen, maar die minder is dan normaal). De peesreflexen waren symmetrisch levendig aan armen en benen, de voetzoolreflex was aan beide voeten indifferent. Sensibiliteit en coördinatie waren intact. Aanvankelijk werd gedacht aan een aandoening van het centrale zenuwstelsel, maar een thoracolumbaal myelogram, een MRI-scan van de schedel en liquoronderzoek toonden geen afwijkingen. EMG, waarbij zowel naald- als geleidingsonderzoek werd toegepast, liet geen aanwijzingen voor een myopathie of een polyneuropathie zien. De maanden hierna klaagde patiënte nu ook over algehele vermoeidheid. Ondanks goede eetlust viel zij 4 kg af. Tevens kreeg zij een zwaar

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Neurologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

P.W.Wirtz, assistent-geneeskundige; prof.dr.A.R.Wintzen en dr.J.J.G.M. Verschuuren, neurologen.

Academisch Ziekenhuis, afd. Neurologie, Groningen.

Dr.J.B.Kuks, neuroloog.

Correspondentieadres: P.W.Wirtz (pwwirtz@lumc.nl).

gevoel in de armen, last van een droge mond, verminderd transpireren en kortademigheid.

Bij neurologisch onderzoek viel nu op dat de peesreflexen verdwenen waren. Zeven maanden na het begin van de klachten werd opnieuw EMG verricht, die bij zenuwstimulatie een lage amplitude van de spieractiepotentiaal liet zien, afname van de amplitude bij laagfrequent stimuleren en een toename na hoogfrequent stimuleren alsmede na 30 s maximaal aanspannen van de onderzochte spier, passend bij LEMS. In verband met de kortademigheid en het gewichtsverlies werd een thoraxfoto gemaakt, die een verbreed mediastinum toonde. Bij CT van de thorax werd een tumor van 1 cm diameter gezien met een zich in het mediastinum superius uitbreidende paratracheale kliermassa. Via bronchoscopie en mediastinoscopie werd na bioptonderzoek histopathologisch een kleincellig bronchuscarcinoom vastgesteld. Na behandeling met chemotherapie en locoregionale bestraling kwam patiënte in complete remissie van de longtumor. Ook de klachten op basis van LEMS verdwenen in de loop van maanden. Nu, 7 jaar later, is zowel de maligniteit als het myastheniesyndroom in complete remissie.

Patiënt C, een man van 64 jaar, kreeg 6 jaar geleden last van een vermoeid gevoel in de bovenbenen en de kuiten na enige tijd lopen, hetgeen verdween bij stilstaan. Na langere tijd lopen klaagde hij over een krampende pijn in de bovenbenen. In die periode kreeg hij erectieproblemen. Daarnaast had hij vooral 's ochtends last van een droge mond. Bij onderzoek op de polikliniek Neurologie werden verlaagde peesreflexen gevonden. Onder vermoeden van neurogene claudicatio werd MRI van de lumbale wervelkolom verricht, waarbij echter geen afwijkingen aan het licht kwamen. Omdat bij een EMG lage amplituden van de gecombineerde spieractiepotentialen werden gevonden, dachten wij aan axonale polyneuropathie. Aanvullend laboratoriumonderzoek naar een onderliggende oorzaak van de polyneuropathie, te weten bepaling van bezinking, glucoseconcentratie, nier-, lever- en schildklierfunctiewaarden, antinucleaire antistoffen, paraproteïnen en vitaminen, leverde geen afwijkende bevindingen op. De klachten van patiënt bleven hierna wisselend aanwezig. Hij had vooral moeite met de trap oplopen en lange afstanden lopen.

Verergering van de klachten aan de benen, 4 jaar na het begin van de klachten, noopte hem tot een nieuw bezoek aan de polikliniek. Nu waren bij neurologisch onderzoek de peesreflexen in het geheel niet meer opwekbaar en werd geringe spierzwakte van de proximale armen en beenmuscultuur geconstateerd. Wederom werd EMG verricht, maar nu met repetitieve stimulatie. Deze toonde de voor LEMS karakteristieke afwijkingen (zoals gezegd: een lage uitgangsamplitude van de spieractiepotentiaal en een toename van de amplitude bij hoogfrequent stimuleren of na vrijwillige maximale aanspanning van de onderzochte spier). Bij serologisch onderzoek werden antilichamen tegen voltageafhankelijke calciumkanalen aangetoond, hetgeen de diagnose 'LEMS'

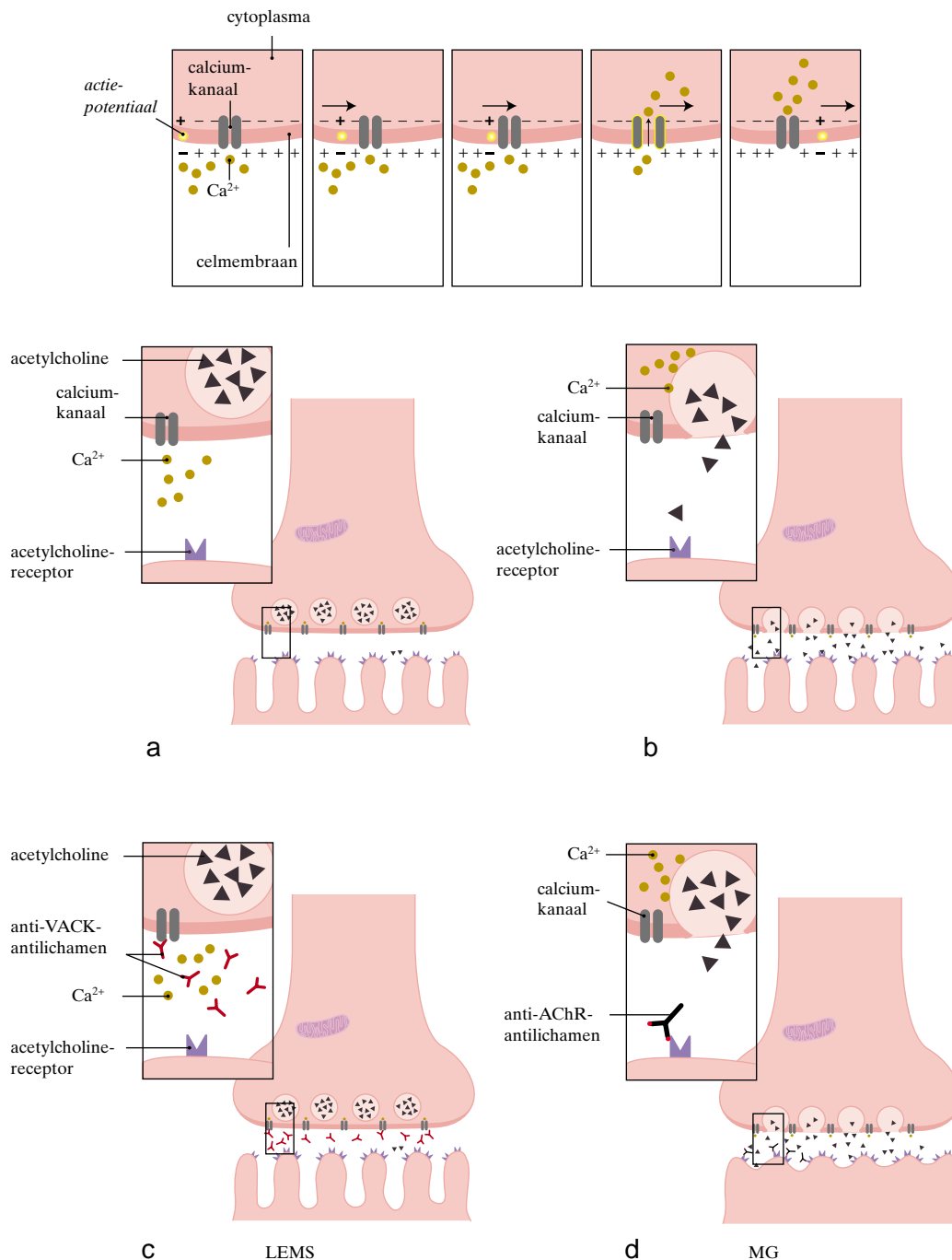
noogmaals bevestigde. CT van de thorax en bronchoscopie leverden geen aanwijzing op voor het bestaan van een bronchuscarcinoom. Gezien de betrekkelijk geringe klachten wenste de patiënt geen medicatie. Tot op heden bleven de klachten onveranderd.

LEMS wordt veroorzaakt door antilichamen tegen presynaptische calciumkanalen, die zich aan de uiteinden van motorische en autonome zenuwen bevinden.¹ Deze calciumkanalen hebben als functie de depolarisatie van de presynaptische zenuwmembraan te helpen vertalen in de afgifte van acetylcholine. Door disfunctie van deze kanalen is prikkeloverdracht van zenuw naar spier en de cholinerge autonome functie verstoord (figuur 1). Bij ongeveer de helft van de patiënten is LEMS uiting van een kleincellig bronchuscarcinoom.² De verklaring van deze relatie is dat deze maligniteit een neuro-endocriene tumor is, die grote hoeveelheden calciumkanalen tot expressie brengt en daardoor blijkbaar een auto-immunrespons initieert. De ziekte kan op alle leeftijden beginnen, maar begint meestal tussen het 50e en het 70e levensjaar.² Mannen zijn iets vaker aangedaan dan vrouwen, waarschijnlijk omdat het kleincellig bronchuscarcinoom meer voorkomt bij mannen.³ De incidentie van LEMS bij een kleincellig bronchuscarcinoom wordt geschat op 5/miljoen/per jaar.³

Klinisch staat proximale spierzwakte, met name van de benen, op de voorgrond. De eerste klachten betreffen dan ook meestal het (trap)lopen en het opstaan uit een stoel, waardoor de klinische presentatie van LEMS kan lijken op die van een myopathie met proximale zwakte. Een deel van de patiënten klaagt over een stijf, pijnlijk gevoel in de spieren.² Later in het ziektebeloop kunnen ook oculobulbaire klachten, zoals ptosis en dubbelzien, en moeite met slikken en spreken optreden. Gezien deze verschijnselen en de hogere prevalentie van myasthenia gravis bij LEMS-patiënten is het niet verwonderlijk dat bij menig patiënt aanvankelijk de diagnose 'myasthenia gravis' gesteld wordt, zoals bij patiënt A. Er zijn echter enkele belangrijke verschillen in klinische presentatie, die vermeld staan in de tabel.

De peesreflexen zijn bij LEMS als regel verlaagd of zelfs afwezig. Dat dit in het begin niet altijd het geval hoeft te zijn, illustreert de ziektegeschiedenis van patiënt B, bij wie tijdens het eerste neurologisch onderzoek juist levendige reflexen werden gevonden, terwijl ze bij het tweede onderzoek na 6 maanden geheel afwezig waren. Kenmerkend voor LEMS is dat na kort aanspannen van de spier de reflex wel opwekbaar wordt, zoals bij patiënt A. Ditzelfde fenomeen vindt men soms bij onderzoek van de spierkracht, wanneer men tijdens herhaald testen van de kracht van een spier kan bemerken dat de spierkracht tijdelijk even toeneemt.

Hoewel de ziekte zich meestal in enkele weken tot maanden manifesteert, kunnen de klachten ook sluipend beginnen en aanvankelijk beperkt blijven tot geringe proximale spierzwakte en klachten van autonome disfunctie, zoals bij patiënt C. Er kan echter ook een min of meer acuut begin zijn van de spierzwakte, zoals ervaren door patiënt B.



FIGUUR 1. De neuromusculaire overgang bij het Lambert-Eaton-myastheniesyndroom (LEMS) en myasthenia gravis (MG). Een actiepotentiaal bereikt het zenuwuiteinde (a). Hierdoor openen voltageafhankelijke calciumkanalen (VACC) en stroomt calcium het zenuwuiteinde binnen. Dit induceert afgifte van acetylcholine in de synaptische spleet (b). Binding van acetylcholine aan de acetylcholinereceptoren (AChR) leidt vervolgens tot een eindplaatpotentiaal. Bij LEMS zijn de antilichamen gericht tegen de VACC (c), bij MG tegen de acetylcholinereceptor (d). Beide soorten antilichamen veroorzaken blokkade van de neuromusculaire transmissie. Bij MG ontstaat hierdoor een tekort aan functionele acetylcholinereceptor en vervlakking van de motorische eindplaat.

EMG met repetitieve zenuwstimulatie. Voor de diagnose 'LEMS' is het EMG met repetitieve zenuwstimulatie de gouden standaard. Het EMG laat twee samen-

hangende afwijkingen zien die karakteristiek zijn voor LEMS, te weten een lage uitgangsamplitude van de spieractiepotentiaal en een toename van de amplitude

Verschillen tussen het Lambert-Eaton-myastheniesyndroom (LEMS) en myasthenia gravis		
	<i>LEMS</i>	<i>myasthenia gravis</i>
<i>kliniek</i>		
voornaamste klachten bij presentatie	moeite met (trap)lopen en opstaan; droge mond, impotentie	dubbelzien; hangende oogleden; moeite met spreken, slikken en kauwen
verdeling van de spierzwakte	proximale spieren meer dan oculobulbaire spieren	oculobulbaire spieren meer dan proximale spieren
peesreflexen	verlaagd of afwezig	normaal
tekenen van autonome disfunctie	droge mond, impotentie, obstipatie	geen
<i>EMG (met repetitieve stimulatie)</i>		
uitgangsamplitude van de spieractiepotentiaal	laag	normaal
laagfrequente stimulatie	afname van de amplitude (> 10%)	afname van de amplitude (> 10%)
hoogfrequente stimulatie	toename van de amplitude (> 100%)	geen/weinig verandering van de amplitude (0-30%)
EMG = elektromyografie		

bij hoogfrequent stimuleren of na vrijwillige maximale aanspanning van de onderzochte spier (figuur 2). Op basis van de lage uitgangsamplitude, in combinatie met de afwezige peesreflexen, wordt soms abusievelijk de diagnose 'axonale polyneuropathie' gesteld, zoals bij patiënt C. Een polyneuropathie kenmerkt zich klinisch echter bijna altijd door overwegend distale spierzwakte, terwijl meestal ook sensibele uitval aanwezig is. Bij LEMS passen daarentegen geen sensibiliteitsstoornissen en is de spierzwakte proximaal het uitgesprokenst. Bij laagfrequent (3 Hz) stimuleren van de zenuw vindt men afname van de amplitude (decrement), net als bij myasthenia gravis. Bij patiënt A was het gevonden decrement bij laagfrequent stimuleren dan ook mede de aanleiding voor de diagnose 'myasthenia gravis'. Bij herhaald hoogfrequent stimuleren (20-30 Hz) of na vrijwillig krachtig aanspannen van de onderzochte spier door de patiënt vindt men echter toename van de amplitude (increment), hetgeen typerend is voor LEMS (zie de tabel).

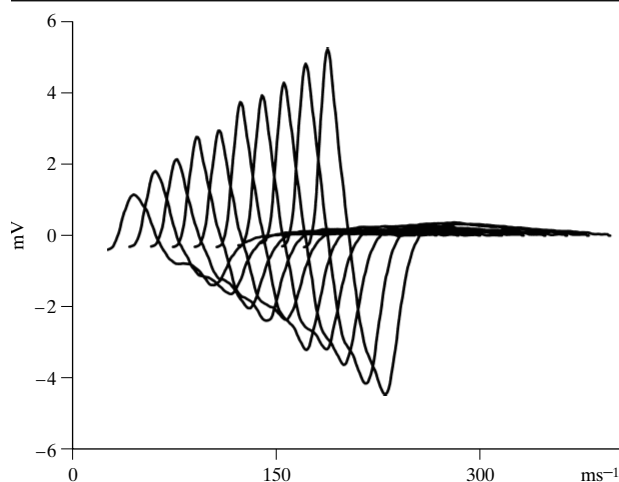
Antilichaambepaling. Een tweede, onlangs ontwikkeld diagnostisch middel is de bepaling van de antilichamen tegen de calciumkanalen, die in het serum van 85-95% van de LEMS-patiënten aantoonbaar zijn.^{4,5}

Bronchuscarcinoom. Nadat men de diagnose 'LEMS' heeft gesteld, dient men op zoek te gaan naar een kleincellig bronchuscarcinoom. Omdat LEMS zich meestal manifesteert vóór detectie van de tumor, wordt aanbevolen om dit onderzoek in ieder geval de eerste 4 jaar halfjaarlijks te herhalen.²

Behandeling. Behandeling van LEMS bestaat allereerst uit 3,4-diaminopyridine, een stof die de afgifte van acetylcholine aan de zenuwuiteinden bevordert. Gewoonlijk is de behandeling 3-6 maal daags 5-15 mg oraal, indien nodig in combinatie met de acetylcholinesteraseremmer pyridostigmine. Indien deze medicatie onvoldoende effect heeft, kan immuunsuppressieve therapie overwogen worden. Voor een snel effect wordt plasmferese verricht of worden immunoglobulinen i.v. gegeven. Daar de therapeutische werking hiervan over het algemeen slechts enkele weken aanhoudt, zal men even-

eens beginnen met prednison en/of azathioprine voor een effect op langere termijn. Wanneer bij een LEMS-patiënt een kleincellig bronchuscarcinoom wordt gevonden, reageert de LEMS meestal goed op behandeling van de tumor met chemotherapie.⁶

De prognose van LEMS is vooral afhankelijk van het bestaan van een onderliggende maligniteit. Patiënten met een kleincellig bronchuscarcinoom hebben een sterk verkorte gemiddelde levensverwachting. Opmerkelijk is wel dat patiënten met een kleincellig longcarcinoom dat begeleid wordt door LEMS een betere gemiddelde levensverwachting hebben dan patiënten met een kleincellig bronchuscarcinoom zonder LEMS.⁷ Er zijn geen aanwijzingen dat LEMS op zich de levensverwachting vermindert. Zoals geïllustreerd wordt door de ziektegeschiedenissen, kan het beloop van LEMS va-



FIGUUR 2. Zogenaamde 'increment' bij het Lambert-Eaton-myastheniesyndroom: repetitieve stimulatie van de N. ulnaris met 30 Hz leidt tot toename van de amplitude van de samengestelde spieractiepotentiaal, gemeten aan de pinkmuis. Weergegeven zijn de geregistreerde actiepotentialen van 10 achterenvolgende stimuli.

riëren per patiënt. De meeste patiënten voldoen echter aan de karakteristieke trias van proximale spierzwakte, verlaagde of afwezige peesreflexen en autonome disfunctie.

Dames en Heren, de karakteristieke klinische verschijnselen van LEMS worden vaak niet direct herkend. Zoals de hier beschreven ziektegeschiedenissen illustreren, komt dit mede omdat de klinische presentatie wat betreft de aard en de snelheid van ontstaan van klachten en symptomen uiteenlopend kan zijn. Tevens kunnen de klinische presentatie en bevindingen op het EMG lijken op die van myasthenia gravis, een myopathie of op een axonale polyneuropathie, die veel frequenter voorkomen. Goede behandelingsmogelijkheden en de mogelijkheid van een onderliggende maligniteit maken een vroege diagnose van LEMS echter belangrijk. Bij een patiënt met proximale spierzwakte dient de diagnose 'LEMS' dan ook altijd te worden overwogen, vooral wanneer er ook verlaagde peesreflexen en tekenen van autonome disfunctie zijn.

Het onderzoek van P.W.Wirtz wordt ondersteund door het Prinses Beatrix Fonds. Dr.J.G.van Dijk, klinisch neurofysioloog, stelde figuur 2 ter beschikking.

ABSTRACT

Proximal muscle weakness, depressed tendon reflexes and autonomic dysfunction: the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. – Three patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), two men aged 61 and 64 and a woman aged 55 years, all developed proximal weakness, depressed tendon reflexes and autonomic dysfunction. Although this clinical triad is highly suggestive for LEMS, the disorder had not been recognized

initially. The woman had a small-cell bronchial carcinoma, treated successfully by chemotherapy, whereafter the LEMS symptoms gradually disappeared. The first man was treated with 3,4-diaminopyridine and azathioprine, whereupon his symptoms diminished. The other man had only slight complaints and refused drug treatment. The three cases illustrate that presentation and course of LEMS can vary between patients. Furthermore, clinical and electrophysiological features can suggest myasthenia gravis, myopathy or axonal polyneuropathy. Therapeutic options and the risk of underlying malignancy make early diagnosis important. In conclusion, in every patient presenting with unexplained proximal weakness, LEMS should be considered, especially if depressed tendon reflexes and autonomic dysfunction are found as well.

LITERATUUR

- 1 Wray DW, Lang B, Newsom-Davis J, Peers C. Antibodies against calcium channels in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1989;560:269-77.
- 2 O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111:577-96.
- 3 Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune-mediated mechanisms, and update on therapies. *Ann Neurol* 1995;37 Suppl 1:S63-S73.
- 4 Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467-74.
- 5 Motomura M, Johnston I, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:85-7.
- 6 Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, O'Neill JH, Spiro SG. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* 1990;40:1552-6.
- 7 Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999;353:117-8.

Aanvaard op 20 juni 2000

Commentaren

Hormonale suppletie bij vrouwen in de postmenopauze: geen bewijs voor bescherming tegen hart- en vaatziekten

C.D.A.STEHOUWER

Atherotrombotische hart- en vaatziekten zijn in de westerse wereld de belangrijkste doodsoorzaak onder mannen en vrouwen. Er is de laatste decennia veel vooruitgang geboekt bij het voorkómen van (recidieven van) hart- en vaatziekten. Het lijkt nu geen twijfel meer dat niet-roken, veel bewegen en gezond eten de kans op hart- en vaatziekten reduceren; van een drietal medicamenteuze interventies (antihypertensiva bij hoge bloeddruk; statinen bij hypercholesterolemie; en acetylsalicylzuur bij manifeste atherotrombotische ziekte) staat de

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Algemene Inwendige Geneeskunde, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.
Prof.dr.C.D.A.Stehouwer, internist (cda.stehouwer@azvu.nl).

Zie ook het artikel op bl. 65.

effectiviteit eveneens vast. Deze verworvenheden zijn niet zonder gevolgen gebleven: in veel westerse landen neemt de incidentie van acute coronairziekten af, hetgeen tenminste gedeeltelijk lijkt samen te hangen met minder roken, een lagere bloeddruk en een lagere serumconcentratie cholesterol.

Onder vrouwen vóór de menopauze zijn hart- en vaatziekten zeldzaam. Dit gegeven heeft de veronderstelling doen rijzen dat oestrogenen dan beschermen tegen atherotrombotische ziekten. Een voor de hand lig-