



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The Lambert-Eaton myasthenic syndrome**

Wirtz, P.W.

### **Citation**

Wirtz, P. W. (2005, November 7). *The Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. Febodruk B.V.  
Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4275>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

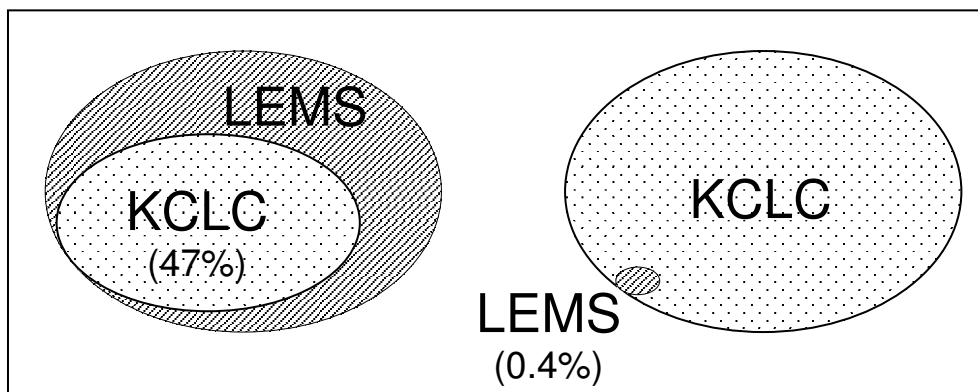
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4275>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Samenvatting en conclusies

Binnen de grote groep van auto-immuunziekten (AIZ) is er een aantal waarbij de immuunreactie zich richt tegen de neuromusculaire overgang. De bekendste en meest voorkomende van deze myasthene syndromen is myasthenia gravis (MG) met antilichamen gericht tegen de postsynaptische acetylcholinereceptor (AChR). Recent werd aangetoond dat een deel van de voorheen seronegatieve patiënten met MG antilichamen heeft tegen het 'muscle specific kinase' (MuSK), dat zich ook in het postsynaptisch membraan bevindt.<sup>1</sup> Het Lambert-Eaton myasthene syndroom (LEMS) is het enige bekende myasthene syndroom dat veroorzaakt wordt door antilichamen tegen het presynaptische deel van de neuromusculaire overgang, namelijk tegen de voltage-afhankelijke calciumkanalen (VACK). Naar analogie met MG, die soms gepaard gaat met een thymoom, wordt bij ongeveer de helft van de patiënten met LEMS een kleincellig longcarcinoom (KCLC) gevonden, gewoonlijk pas nadat LEMS is opgetreden. Het KCLC is een neuroendocriene tumor die VACK tot expressie brengt.

Aan het begin van onze studie was de epidemiologie van MG vaak beschreven, maar was er nog geen onderzoek gedaan naar de incidentie en prevalentie van LEMS. In onze regio in Zuid-Holland met 1,7 miljoen inwoners vonden we dat de jaarlijkse incidentie van LEMS 14 maal zo laag was als die van MG, hetgeen de relatieve zeldzaamheid van LEMS onderstreept (**Hoofdstuk 2**). De prevalentie van LEMS was zelfs 46 maal lager dan die van MG, hetgeen de slechte overleving van LEMS patiënten met een KCLC weerspiegelt. Slechts 0.44% van de patiënten met een KCLC ontwikkelde LEMS (Figuur 1). Deze KCLC patiënten hadden een significant lagere



Figuur 1. Frequentie van KCLC bij LEMS en LEMS bij KCLC.

leeftijd ten tijde van de diagnose van het KCLC dan patiënten zonder LEMS. Hiermee vergelijkbaar hadden thymoom patiënten met MG een lagere leeftijd toen de diagnose thymoom gesteld werd dan thymoom patiënten zonder MG. Vroege tumordetectie door aanwezigheid van het myasthene syndroom kon dit leeftijdsverschil gedeeltelijk verklaren, maar de grootte van het verschil bij de KCLC patiënten suggereert dat patiënten die de tumor op jongere leeftijd krijgen ook sterker geneigd zijn om het ermee geassocieerde myasthene syndroom te ontwikkelen.

We hebben de studieregio uitgebreid naar geheel Nederland met een bevolking van meer dan 16 miljoen inwoners. De incidentie van met KCLC geassocieerde LEMS was gelijk aan die van LEMS zonder KCLC, terwijl de prevalentie lager was, dit ten gevolge van de slechte prognose van KCLC. Bij nieuw gediagnosticeerde LEMS patiënten werd in 47% van de gevallen een KCLC gevonden (Figuur 1). Bij deze patiënten KCLC was de ziekteduur tot de diagnose LEMS gesteld werd significant korter dan in de patiënten zonder KCLC. Omdat de aanwezigheid van een KCLC dit verschil niet kon verklaren, speculeerden we dat LEMS met een onderliggend KCLC een progressiever beloop heeft, hetgeen zowel de patiënten- als doktersdelay zou kunnen bekorten. De meeste patiënten kregen een andere diagnose vóór de juiste gesteld werd, meestal MG, waarschijnlijk omdat de verdeling van de spierzwakte van LEMS en MG vergelijkbaar kan zijn.

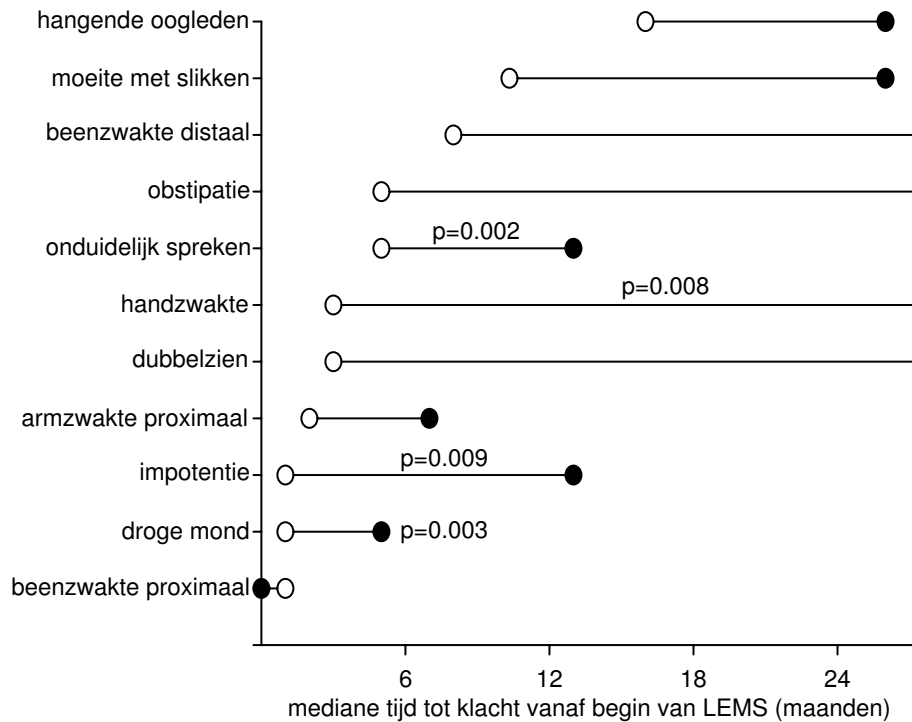
Om het verschil in klinische presentatie tussen LEMS en MG te verhelderen vergeleken we de lokalisatie van de initiële spierzwakte en zwakteverdeling tijdens de maximale ziekte-ernst tussen de twee aandoeningen (**Hoofdstuk 4**). De meeste MG patiënten (59%) hadden initiële spierzwakte in de extraoculaire spieren, terwijl geen enkele LEMS patiënt begon met oculaire klachten. Anderzijds bevond de initiële zwakte zich bij bijna alle LEMS patiënten in de ledematen, maar was dit bij slechts 12% van de MG patiënten het geval. Op het moment van maximale ziekte-ernst bleef bij de MG patiënten de zwakte puur oculair bij 25% van de patiënten, terwijl de zwakte gegeneraliseerd was bij de overige patiënten. Geen van de LEMS patiënten had daarentegen zwakte die beperkt was tot extraoculaire of bulbaire spieren. Spierzwakte bij MG ontwikkelt zich dus in het algemeen in craniocaudale richting en bij LEMS juist andersom, hetgeen impliceert dat bij een myasthene patiënt die zich met alleen oculaire zwakte presenteert LEMS zo goed als uitgesloten is. Extraoculaire spieren verschillen van skeletspieren, doordat ze hogere vuurfrequenties hebben, een lagere veiligheidsfactor en een andere complement gemedieerde immuunrespons, hetgeen hun frequente betrokkenheid bij MG zou kunnen verklaren.<sup>2</sup> De hogere frequentie van miniatuur eindplaatpotentialen in extraoculaire spieren, die een grotere calciuminflux in het zenuwuiteinde impliceert, zou beschermend kunnen zijn bij

LEMS, hetgeen de geringere mate van betrokkenheid van deze spieren bij LEMS zou verklaren.

De frequentie van specifieke symptomen van LEMS verschilt niet tussen patiënten met en zonder onderliggende maligniteit. Toen we publicaties, die individuele patiënten met LEMS beschrijven, systematisch analyseerden, vonden we in de groep met een maligniteit, met name KCLC, meer mannen (70%) dan vrouwen, terwijl in de groep zonder tumor geen verschil in geslachtsverdeling bestond (**Hoofdstuk 5**). Bij patiënten met een tumor was de beginleeftijd van LEMS hoger en het interval tussen het begin en de diagnose van LEMS korter, zoals we al hadden gevonden in onze epidemiologische studie (hoofdstuk 3). Patiënten zonder tumor hadden vaker ook andere AIZ, hetgeen niet-specifieke, gezamenlijke immunogenetische factoren suggereert. De twee symptomen die vaker bij patiënten met een tumor werden gevonden (gewichtsverlies en verlengde beademingsbehoefte na anesthesie) waren waarschijnlijk meer gerelateerd aan de tumor dan aan LEMS. LEMS-gerelateerde symptomen verschilden niet tussen patiënten met en zonder maligniteit.

De frequentie van specifieke klinische verschijnselen in onze eigen LEMS patiënten met en zonder KCLC verschilde evenmin (**Hoofdstuk 6**). De verschijnselen bij patiënten met een KCLC volgden elkaar echter sneller op (Figuur 2), hetgeen een progressiever beloop van LEMS impliceert en een mogelijke verklaring geeft voor de kortere delay in LEMS diagnose die we ook vonden in onze epidemiologische studie (hoofdstuk 3) en literatuurstudie (hoofdstuk 5). Klaarblijkelijk initieert het KCLC een immuunreactie die agressiever is dan de reactie in LEMS zonder tumor. Concluderend moet een agressief beloop van LEMS de verdenking op een onderliggend KCLC doen toenemen bij de clinicus.

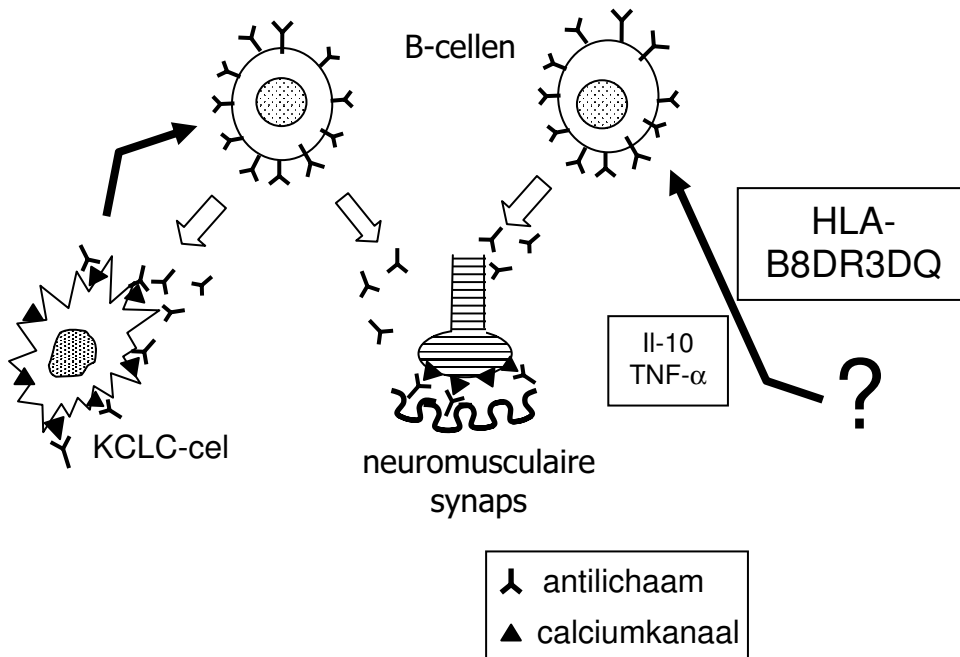
In het kader van clustering van AIZ onderzochten we de frequentie en aard van bijkomende AIZ in patiënten met LEMS en hun familieleden (**Hoofdstuk 7**). Patiënten zonder KCLC hadden vaker bijkomende AIZ dan die met een KCLC, zoals in onze literatuurstudie (hoofdstuk 5). Bovendien kwamen AIZ frequenter in families van patiënten zonder KCLC voor dan in controlefamilies, hetgeen niet gevonden werd in families van LEMS patiënten met KCLC. In families van niet-paraneoplastische LEMS patiënten werd een opmerkelijke maternale overerving van AIZ gezien, wat eerder ook beschreven is bij MG. Deze bevindingen suggereren dat niet-paraneoplastische LEMS immunogenetische factoren met andere AIZ gemeen heeft, zoals het HLA genotype, dat immers grote invloed heeft op de vatbaarheid voor AIZ.



Figuur 2. Mediane tijd tot klachten vanaf het begin van LEMS bij patiënten met KCLC (open cirkel) en zonder KCLC (zwarte cirkel).

Niet-paraneoplastische LEMS bleek sterk geassocieerd met allelen van zowel HLA klasse I (i.e. HLA-B8) als klasse II (i.e. HLA-DR3 en -DQ2) (**Hoofdstuk 8**). HLA-B8 positieve patiënten kregen op een significant jongere leeftijd LEMS en waren vaker vrouw, naar analogie van MG zonder thymoom. Dit suggereert dat factoren in de HLA-regio die bijdragen aan de pathogenese van beide ziekten betrokken zijn bij de regulatie van algemene, maar niet van antigeen-specifieke immunoreactiviteit.

Andere immunogenetische factoren die een rol spelen bij de vatbaarheid voor AIZ zijn interleukine-10 (Il-10) en tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Zowel de Il-10 als de TNF- $\alpha$  productie waren verhoogd na bloedstimulatie in familieleden van patiënten met niet-paraneoplastische LEMS, hetgeen impliceert dat een hoge aangeboren productie van deze cytokinen de vatbaarheid voor LEMS verhoogt (**Hoofdstuk 9**).



Figuur 3. Twee verschillende immunopathogenetische routes kunnen leiden tot één enkel fenotype van een auto-immuun myastheen syndroom

Omdat we geen relatie met HLA-B8DR3 dragerschap konden aantonen, spelen deze cytokinen waarschijnlijk een rol als onafhankelijke variabelen.

KCLC brengt calciumkanalen tot expressie en initieert daardoor blijkbaar een auto-immuunrespons die leidt tot LEMS. KCLC patiënten hebben een betere levensverwachting als ze tevens LEMS hebben, mogelijk omdat ze een anti-tumor respons hebben die de tumorgroei remt. De zeer significante associaties in niet-paraneoplastische LEMS met HLA B8, -DR3, -DQ2 en zes flankerende microsatelliet allelen werden niet gevonden bij KCLC-LEMS (**Hoofdstuk 10**). Dit wijst erop dat twee verschillende immunopathogenetische routes kunnen leiden tot één enkel fenotype van een auto-immuun myastheen syndroom (Figuur 3). Bij LEMS patiënten met een KCLC levert het KCLC blijkbaar een zodanig sterke auto-immunogene stimulus dat de tolerantie voor de calciumkanalen, ongeacht het onderliggende HLA haplotype, gebroken wordt.

Bij MG met thymushyperplasie bestaat er een sterke associatie met HLA-B8, maar niet bij MG met thymoom. Deze analogie suggereert dat thymoom en KCLC een vergelijkbare rol spelen in de pathogenese van deze myasthene syndromen. In

### *Hoofdstuk 13*

thymoom gerelateerde MG is de pathogenetische relatie echter onduidelijk. Terwijl de thymische myoïde cellen in MG met thymushyperplasie AChR tot expressie brengen die als mogelijke auto-antigene trigger dienen ontberen de myoïde cellen in thymomen AChR.<sup>3</sup>

Bij LEMS patiënten was roken een sterke voorspeller van KCLC. HLA-B8 correleerde met een verminderd risico op het hebben van een onderliggend KCLC, zelfs onder rokers (**Hoofdstuk 10**). Bovendien was HLA-B8 in SCLC-LEMS patiënten gerelateerd aan een langere overleving na het begin van LEMS. Dit impliceert dat afwezigheid van HLA-B8- tezamen met roken- een onderliggend KCLC en een slechtere prognose in LEMS patiënten met KCLC voorspelt.

We onderzochten de frequentie van P/Q-type VACK antilichamen en van LEMS, en hun relatie met KCLC stadiëring en overleving in een cohort van opeenvolgende patiënten met KCLC, en in een groep patiënten met KCLC en paraneoplastische cerebellaire degeneratie (PCD) (**Hoofdstuk 11**). In de opeenvolgende KCLC patiënten had 7% P/Q-type VACK antilichamen, maar minder dan de helft van hen had klinische tekenen van LEMS. In de KCLC-PCD patiënten had 44% de antilichamen en wederom had minder dan de helft van deze antilichaampositieve patiënten LEMS. De aanwezigheid van P/Q-type VACK antilichamen in KCLC patiënten zonder LEMS suggereert dat niet alle P/Q-type VACK antilichamen pathogeen zijn ter plaatse van de neuromusculaire synaps. In beide groepen hadden antilichaampositieve patiënten met LEMS een opmerkelijk lange overleving, terwijl aanwezigheid van P/Q-type VACK antilichamen zonder LEMS niet resulteerde in een betere prognose. Mogelijk zijn deze niet-pathogene antilichamen gericht tegen intracellulaire epitopen van de VACK en worden ze net als de antilichamen gericht tegen extracellulaire epitopen wel door de immunoprecipitatie assay gedetecteerd. Dientengevolge is de anti-tumor respons waarschijnlijk ook beperkt of afwezig.

Bij de behandeling van LEMS worden zowel 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) als pyridostigmine gebruikt, vaak in combinatie. In een placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, cross-over studie vonden we een significante toename van de spierkracht en CMAP amplitude van LEMS patiënten gedurende de behandeling met 3,4-DAP en de behandeling met de combinatie van beide middelen, maar niet met pyridostigmine alleen (**Hoofdstuk 12**). Omdat 3,4-DAP de afgifte van acetylcholine in de synaptische spleet verhoogt door de depolarisatie van het zenuwuiteinde te verlengen is de reden voor de gunstige effecten bij LEMS duidelijk, want de acetylcholine afgifte is immers belemmerd bij LEMS. Een voorwaarde voor het effect van pyridostigmine door afname van de afbraak van acetylcholine is voldoende beschikbaarheid van acetylcholine in de synaptische spleet, hetgeen de

therapeutische waarde van pyridostigmine bij MG, maar niet bij LEMS zou kunnen verklaren. Het toevoegen van pyridostigmine aan 3,4-DAP zou daarom een synergistisch effect kunnen hebben, hetgeen dan ook gesuggereerd wordt door de klinische ervaring van menig neuroloog en LEMS patiënt. Wij konden in het door ons verrichte experiment dit effect echter niet aantonen. Mogelijk heeft 3,4-DAP een zodanig sterk effect op de acetylcholine afgifte bij LEMS patiënten, dat een additioneel effect van pyridostigmine verwaarloosbaar werd in ons experiment.

Concluderend is LEMS een belangrijke auto-immuunziekte, omdat het als model kan dienen om immunologische mechanismen te ontrafelen die belangrijk zijn voor auto-immuniteit in het algemeen. Het ophelderen van de twee immunologische routes die kunnen leiden tot LEMS kan onze kennis over zowel auto-immuniteit als tumorimmunologie vergroten. Onderzoek dat zich richt op deze twee routes kan daarom helpen om betere behandelingen te vinden, niet alleen van LEMS, maar ook van andere auto-immuunziekten en van maligniteiten.



**Referenties**

1. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
2. Yu Wai Man CY, Chinnery PF, Griffiths PG. Extraocular muscles have fundamentally distinct properties that make them selectively vulnerable to certain disorders. *Neuromuscul Disord* 2005;15:17-23.
3. Marx A, Muller-Hermelink HK, Strobel P. The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:223-236.