

BMJ Best Practice

Síndrome miastênica de Lambert-Eaton

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jan 03, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	16
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	21
Novidades	27
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	29
Prognóstico	31
Diretrizes	32
Diretrizes de diagnóstico	32
Diretrizes de tratamento	32
Recursos online	34
Referências	35
Imagens	40
Aviso legal	41

Resumo

- ◇ Um distúrbio autoimune raro da junção neuromuscular.
- ◇ A síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) ocorre como um distúrbio paraneoplásico em associação com um câncer subjacente (CA-LEMS), ou sem associação a câncer, como parte de um estado autoimune mais generalizado (NCA-LEMS).
- ◇ Os sintomas incluem fadiga, que tem início insidioso e gradual, fraqueza e xerostomia.
- ◇ Os achados clínicos incluem fraqueza muscular proximal na cintura pélvica e nos músculos da coxa; ausência ou redução dos reflexos tendinosos, que podem melhorar após um breve período de exercícios; e dilatação e baixa reatividade das pupilas.
- ◇ Anticorpos séricos dos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo P/Q geralmente estão presentes. Geralmente, os estudos eletrofisiológicos demonstram respostas decrementais à estimulação nervosa repetitiva de baixa frequência, e também podem mostrar facilitação pós-exercício >100%.
- ◇ Mais de 40% dos pacientes com LEMS têm câncer subjacente, geralmente câncer pulmonar de células pequenas. O tratamento efetivo do câncer subjacente frequentemente melhora os sintomas.
- ◇ As opções de tratamentos sintomáticos efetivos e em longo prazo incluem agentes que aumentam a transmissão neuromuscular e imunomoduladores. No entanto, muitos pacientes têm incapacidade de longa duração devido à fraqueza.

Definição

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) é um distúrbio autoimune da junção neuromuscular. Ela pode ocorrer como um distúrbio paraneoplásico em associação com câncer (CA-LEMS), geralmente um carcinoma pulmonar de células pequenas, ou pode ocorrer também sem câncer, como parte de um estado autoimune mais generalizado (NCA-LEMS). Em ambos os tipos, a LEMS caracteriza-se pela presença de anticorpos circulantes contra os canais de cálcio dependentes de voltagem; esses anticorpos prejudicam a transmissão neuromuscular através da inibição da entrada de cálcio e subsequentemente da liberação de acetilcolina na fenda sináptica.

Epidemiologia

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) é uma doença rara, cuja prevalência é afetada por fatores que determinam a frequência do processo de doença associado: câncer subjacente (CA-LEMS; o câncer pulmonar de células pequenas é o câncer mais comumente associado) ou doença autoimune (NCA-LEMS). Estima-se que a prevalência mundial seja de 3 a 4 a cada milhão de habitantes.^[4] Geralmente, a LEMS começa em idade mais avançada, embora, raramente, crianças também possam ser afetadas. A CA-LEMS é mais predominante em homens, com idade mediana de início na faixa dos 60 anos.^{[1] [3]} A NCA-LEMS afeta igualmente homens e mulheres, com idade mediana de início na faixa dos 50 anos.^{[5] [6]} Uma distribuição bimodal da NCA-LEMS mostrou uma predominância feminina <45 anos de idade e uma predominância masculina >60 anos de idade.^[5]

Etiologia

O câncer é constatado no início da doença ou subsequentemente em 40% a 54% dos pacientes com a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS).^{[2] [7] [8]} Em casos de LEMS associada a câncer, o câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) é o câncer mais comumente associado, embora também tenha sido descrita uma associação com distúrbios linfoproliferativos.^[3] As células do CPCP contêm altas concentrações de canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCCs) que presumivelmente induzem a produção de anticorpos anti-VGCCs.

Em casos de LEMS autoimune ou não paraneoplásica (NCA-LEMS), os anticorpos anti-VGCCs são produzidos como parte de um estado autoimune mais generalizado. O fator desencadeante é desconhecido, mas as associações com os antígenos leucocitários humanos (HLA) B8, A1 e DR3 são fortes, e doenças autoimunes associadas são comuns; 27% dos pacientes com NCA-LEMS mostram evidências de um transtorno autoimune órgão-específico.^{[9] [10] [11]} Dentre elas, a doença tireoidiana autoimune é a mais comum; deficiência de vitamina B12, artrite reumatoide, miopatia inflamatória e vasculite sistêmica também foram relatadas.

Fisiopatologia

A patologia fundamental é a interrupção da neurotransmissão devido à depleção dos canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCCs). Em uma neurotransmissão normal, a despolarização da terminação nervosa pré-sináptica desencadeia um influxo de cálcio nos VGCCs que, por fim, resulta em liberação quântica de acetilcolina (ACh) na fenda sináptica. Isso produz uma despolarização na membrana muscular adjacente à placa terminal. A amplitude dos potenciais de placa terminal em miniatura (PPTM) resultantes

reflete o tamanho de cada quantum de ACh, bem como a responsividade da membrana muscular pós-sináptica à ACh. Estudos microfisiológicos demonstram que a amplitude do potencial de placa terminal em miniatura (PPTM) é normal no músculo de pacientes com a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS), mas um número menor de quanta é liberado a cada despolarização nervosa.[12] Isso foi ainda mais bem ilustrado microestruturalmente utilizando microscopia imunoeletrônica.[13] Normalmente, os VGCCs são dispostos em grupos paralelos regulares na membrana terminal nervosa pré-sináptica. Na LEMS, esse padrão é perdido e os VGCCs se agrupam e seu número é reduzido.[14] Estudos de camundongos tratados com imunoglobulinas da LEMS revelaram que o conteúdo quântico do potencial de placa terminal é reduzido, e que suas membranas pré-sinápticas mostram o mesmo agrupamento de VGCCs e depleção numérica que aqueles observados em humanos.[13] [15]

Diversas linhas de evidências dão suporte a uma etiologia autoimune para a LEMS. Primeiro, a imunomodulação com prednisona (prednisolona), plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa melhora a fraqueza em muitos pacientes com LEMS.[16] [17] [18] Em segundo lugar, a transferência passiva de imunoglobulinas de pacientes com LEMS para camundongos causa alterações eletrofisiológicas e morfológicas na junção neuromuscular semelhantes às alterações observadas em pacientes com LEMS.[14] [15] Por fim, os VGCCs P/Q demonstraram ser o alvo dos anticorpos patogênicos anti-LEMS que causam down-regulation da expressão dos VGCCs por modulação antigênica.[13] Anticorpos contra o VGCC P/Q foram demonstrados no soro de 90% dos pacientes não imunossuprimidos com LEMS.[19]

Classificação

Classificação clínica[1]

Em associação com câncer (CA-LEMS)

- O câncer pulmonar de células pequenas é o câncer mais comumente associado, embora uma associação com distúrbios linfoproliferativos também tenha sido descrita.

Em associação com um transtorno autoimune órgão-específico sem câncer (NCA-LEMS)

- A doença tireoidiana autoimune é a mais comum; associações com deficiência de vitamina B12, artrite reumatoide, miopatia inflamatória e vasculite sistêmica também são observadas.

Prevenção primária

Como o câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) é o câncer mais comumente associado à síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS), o abandono do hábito de fumar reduz o risco de desenvolver CPCP e, dessa forma, de LEMS associada a câncer.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 62 anos de idade apresenta uma história de 6 meses de fadiga e fraqueza generalizadas. Inicialmente, ele notou uma dificuldade ao subir escadas e um gosto 'metálico' na boca. Ao longo dos últimos meses, o paciente teve também uma perda de peso não intencional de 40 kg, e desenvolveu disartria intermitente, dificuldade para levantar os braços acima da cabeça e impotência. Ele é fumante com uma história de 60 maços de cigarro por ano. O exame físico revela um homem caquético com pupilas dilatadas e pouco reativas, e fraqueza bifacial leve. Observa-se uma fraqueza proeminente nas cinturas escapular e pélvica com fraqueza leve nas pernas distais. Inicialmente, os reflexos estão ausentes, embora possam ser obtidos após um breve período de exercícios.

Caso clínico #2

Uma mulher de 38 anos de idade com uma história de tireoidite de Hashimoto apresenta uma história de 2 anos de fadiga e fraqueza generalizadas. Inicialmente, ela tinha dificuldade leve para caminhar longas distâncias e atribuiu isso à falta de condicionamento físico. Ela notou que parece 'cambaleiar' quando caminha. Ela desenvolveu constipação ao longo do mesmo período. Seus olhos estão secos, e ela também se queixa de 'boca seca'. Ela vem sendo tratada para hipotireoidismo, e sua mãe tem artrite reumatoide. O exame físico revela uma fraqueza minimamente maior da cintura escapular do que a pélvica. É difícil induzir os reflexos tendinosos, mas eles melhoram após um breve período de exercícios. Inicialmente, mediante uma suspeita de miastenia gravis, a paciente havia sido tratada com brometo de piridostigmina oral. O tratamento não produziu melhora significativa da fraqueza, embora a sensação de olhos secos tenha melhorado.

Outras apresentações

As características clínicas da síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) incluem fraqueza muscular proximal, arreflexia e disfunção autonômica.[2] Embora o curso temporal para o desenvolvimento dessas características seja variável, fraqueza de membro inferior proximal é quase sempre o sintoma inicial. Um rápido desenvolvimento de sintomas adicionais de fraqueza e disfunção autonômica em um período de 6 meses é altamente sugestivo de LEMS associada a um câncer subjacente (CA-LEMS).[1] Os sintomas oculares são raros, e podem ser uma manifestação tardia. Síndromes de sobreposição miastenia gravis/LEMS com características clínicas, eletrofisiológicas e serológicas de ambos os distúrbios, embora raras, já foram descritas.[3] Em raras circunstâncias de doença grave, os pacientes podem apresentar insuficiência respiratória neuromuscular, a qual pode exigir ventilação mecânica.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico da síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) é corroborado por exames eletrofisiológicos e sorológicos. O câncer é constatado no início da doença ou subsequentemente em 40% a 54% dos pacientes com LEMS associada a câncer (CA-LEMS); o câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) é o câncer mais comumente associado.[2] [7] [8] [20] Por isso, é essencial fazer uma avaliação cuidadosa para verificar a presença de um câncer subjacente.

Na ausência de malignidade, a comprovação de um distúrbio autoimune coexistente no início da evolução da LEMS aumenta a probabilidade de uma LEMS não paraneoplásica (NCA-LEMS). O hormônio estimulante da tireoide (TSH) deve ser dosado em todos os pacientes com LEMS para verificar a presença de disfunção tireoidiana comórbida. Se o paciente for sintomático, deve-se considerar a avaliação para um outro distúrbio autoimune coexistente (por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico [LES], vasculite sistêmica, anemia perniciosa). Entretanto, o monitoramento de rotina para distúrbios autoimunes não é necessário, a menos que os sintomas justifiquem.

Anamnese e exame físico

A anamnese deve incluir uma avaliação dos fatores de risco conhecidos para o CPCP (por exemplo, história de tabagismo), e para qualquer distúrbio autoimune coexistente[11] ou história familiar de distúrbio autoimune.[9]

O início dos sintomas da LEMS ocorre em idade mais avançada, tipicamente entre os 50 e 60 anos, embora crianças e adultos jovens possam raramente ser afetados. Geralmente, o início dos sintomas é insidioso, mas pode ser mais agudo em associação com uma infecção, com exposição a agentes bloqueadores neuromusculares, ou em associação com malignidade. A dispneia pode indicar uma fraqueza respiratória ou bulbar intensa, e é uma emergência neurológica.

Fadiga generalizada, fraqueza proximal nas pernas e xerostomia são sintomas iniciais comuns e podem oscilar durante o dia. A fraqueza começa na região proximal das pernas, tipicamente na flexão e abdução do quadril, com avanço variável e, subsequentemente, em geral afeta a região proximal dos braços. Os músculos distais dos membros podem estar envolvidos; isso é mais comum na CA-LEMS.[1] A fraqueza objetiva geralmente é leve, comparada aos sintomas relatados. Os reflexos tendinosos estão reduzidos ou ausentes na maioria dos pacientes, mas podem estar preservados no início da doença. Frequentemente, os reflexos hipoativos podem ser potencializados por uma contração curta e isométrica do músculo apropriado.[2] A força pode melhorar após o exercício e, em seguida, diminuir enquanto a atividade é mantida. Pode-se observar uma marcha 'anserina'.

A disartria é comum, ocorrendo em até 71% dos pacientes com LEMS, embora geralmente ocorra tardiamente na evolução da doença.[1] A presença de fraqueza ocular proeminente com ptose e diplopia binocular no início da evolução da doença pode simular miastenia gravis. A disfagia é relatada em até 43% dos pacientes com LEMS. É importante que ela seja identificada, pois uma dificuldade proeminente de deglutição pode requerer uma terapia mais agressiva.[1]

A identificação das características autonômicas é também importante. Boca seca (xerostomia) é o sintoma autonômico encontrado com mais frequência, ocorrendo em até 78% dos pacientes e, frequentemente, precede outros sintomas.[1] Isso pode se manifestar no paciente como um 'gosto metálico'. Outras manifestações incluem dilatação pupilar ou hipotensão ortostática. Impotência masculina e avanço da fraqueza para os músculos extraoculares, bulbares e distais nos primeiros 6 meses após o início é altamente sugestivo de CA-LEMS.[1] Não é comum ter evidência de ataxia cerebelar; se estiver presente, é sugestiva de uma síndrome paraneoplásica mais disseminada (por exemplo, anti-Hu) que pode aumentar a suspeita existente de um CPCP subjacente e justificar uma avaliação agressiva para câncer.[1]

Eletrofisiologia

Os exames eletrofisiológicos devem ser realizados para a maioria dos pacientes. Estudos de condução nervosa e de estimulação nervosa repetitiva (RNS) de baixa frequência são realizados como testes iniciais.

- Estudos de condução nervosa: normalmente, a amplitude inicial do potencial de ação muscular composta é baixa na LEMS. Após 10 segundos de exercício isométrico, observa-se uma facilitação $\geq 100\%$ em pelo menos 1 músculo, em 90% dos pacientes com LEMS. A facilitação pós-exercício varia, mas é maior nos músculos distais.[21] Os pacientes negativos para anticorpos anti-VGCC podem ter uma facilitação menos pronunciada.[22]
- Estimulação nervosa repetitiva (RNS) de baixa frequência: um decremento de $>10\%$ na amplitude entre o primeiro e o quarto potencial de ação muscular composto provocado pela estimulação de baixa frequência (2 a 3 Hz) é uma medida sensível para LEMS, com quase 100% de sensibilidade quando os músculos distais dos membros são estudados.[21] Falso-negativos podem ser observados em membros frios e/ou com relaxamento incompleto dos músculos. Esse achado é relativamente menos específico, pois ele pode ser observado em outras doenças da junção neuromuscular (por exemplo, miastenia gravis), e em processos neuropáticos motores (por exemplo, esclerose lateral amiotrófica).
- Estimulação nervosa repetitiva (RNS) de alta frequência: a RNS realizada a 20 a 50 Hz para demonstrar que a facilitação tetânica não é significativamente superior, em termos de diagnóstico, em relação à facilitação pós-exercício com 10 segundos de exercício isométrico voluntário máximo. Uma facilitação pós-exercício ou tetânica de pelo menos 100%, com estimulação nervosa repetitiva (RNS) de alta frequência no músculo abdutor do quinto dedo, é razoavelmente específica para o diagnóstico de LEMS.[22] [23] No botulismo, observa-se uma facilitação sustentada que dura vários minutos.
- Eletromiografia de fibra única: investigação altamente sensível para a disfunção da junção neuromuscular.[23] [24] Registros de ≥ 2 fibras musculares inervadas pelo mesmo axônio, obtidos com eletrodos de agulhas especializadas, mostram um aumento anormal da variabilidade dos intervalos de tempo entre os potenciais de ação na fibra muscular (jitter), ou falha na transmissão neuromuscular (bloqueio). Assim como em outros distúrbios da junção neuromuscular pré-sináptica (por exemplo, botulismo), o jitter e o bloqueio na LEMS dependem da frequência, melhorando com taxas maiores de disparos motores axonais, tanto por ativação voluntária como por estimulação axonal.

[Fig-1]

Sorologia de autoanticorpos

Deve-se solicitar a sorologia para canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCCs). Anticorpos anti-VGCCs são relatados em 76% a 95% dos pacientes com LEMS.[3] [19] [25] No entanto, os títulos de anticorpos não se correlacionam com a gravidade da doença e podem cair ou desaparecer com imunossupressão.[26] Além disso, baixos títulos de anticorpos anti-VGCC foram encontrados no lúpus eritematoso sistêmico, na artrite reumatoide e em alguns pacientes ($<5\%$) com miastenia gravis,[19] embora o teste mais moderno, utilizando ômega-conotoxina, possa fornecer maior especificidade.[27]

Uma sorologia adicional de autoanticorpos também pode trazer benefícios.

- A presença de anticorpos em resposta ao domínio IV da subunidade VGCC alfa-1A P/Q é altamente sugestiva de LEMS não associada a câncer (38% dos pacientes com NCA-LEMS, comparados a 5% de pacientes com CA-LEMS).[\[28\]](#)
- A presença de anticorpos SOX1 mostra 64% de sensibilidade em CA-LEMS para câncer pulmonar de células pequenas (CPCP). Raramente, os anticorpos SOX1 são observados em NCA-LEMS. Entretanto, eles são observados em síndromes neurológicas paraneoplásicas positivas para Hu (32%) e em CPCP sem sintomas neurológicos (22%).[\[29\]](#)
- A presença de anticorpos do receptor da acetilcolina (AChR) ou da MuSK (tirosina quinase músculo específica) sugere fortemente uma miastenia gravis, apesar de até 13% dos pacientes com LEMS terem anticorpos anti-AChR e as síndromes de sobreposição miastenia gravis/LEMS ocorrerem raramente.[\[30\]](#)

tipagem HLA (antígeno leucocitário humano)

A associação de haplótipos do HLA pode também ser analisada. A presença de haplótipos específicos não é diagnóstica para LEMS, mas pode contribuir para distinguir a LEMS não associada a câncer da LEMS associada a câncer. Observa-se uma frequência mais alta de HLA DR3, B8 ou A1 em NCA-LEMS (HLA DR3, 67%; B8, 64%; A1, 52%) do que em CA-LEMS (HLA-DR, 30%; B8, 20%; A1, 18%).[\[5\]](#) Quarenta e um por cento dos pacientes com LEMS não associada a câncer têm os 3 haplótipos, comparados a 5% de pacientes com LEMS associada a câncer.[\[5\]](#)

Outros estudos

Deve-se solicitar uma tomografia computadorizada (TC) do tórax para todos os pacientes.[\[1\]](#) O câncer é constatado no início da doença ou subsequentemente em 40% a 54% dos pacientes com LEMS.[\[2\]](#) [\[7\]](#) [\[8\]](#) O câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) é o câncer mais comumente associado;[\[3\]](#) A LEMS precede o diagnóstico de CPCP em até 69% dos pacientes com LEMS.[\[5\]](#) Se uma TC do tórax inicial for negativa, deve-se considerar TCs de acompanhamento e outros exames de imagem.[\[8\]](#) Subsequentemente, o CPCP é diagnosticado em até 96% dos pacientes com CA-LEMS em até 1 ano após o diagnóstico.[\[8\]](#)

A tomografia corporal total por emissão de pósitrons com flúor-2-deoxiglicose (FDG-PET) poderá detectar o CPCP quando a TC do tórax for normal.[\[8\]](#) [\[31\]](#)

Se esses estudos não fornecerem informações suficientes, e se houver um risco significativo de câncer pulmonar, sobretudo em fumantes, ou se os sintomas estiverem presentes por <2 anos, uma broncoscopia poderá ser útil,[\[3\]](#) embora um estudo sugira que essa contribuição seja pequena.[\[8\]](#)

Testes de função pulmonar (TFPs) seriados podem ser indicados em pacientes com dispneia e suspeita de crise respiratória. A indicação para ventilação mecânica inclui capacidade vital forçada (CVF) ≤ 15 mL/kg e força inspiratória negativa ≤ 20 cm H₂O.

Anormalidades nas gasometrias arteriais (GAs) e na oxigenação de pulso podem não refletir o grau de fraqueza respiratória, pois, em ambos os testes, as anormalidades ocorrem tardiamente na evolução, após descompensação clínica.

Fatores de risco

Fortes

câncer pulmonar de células pequenas subjacente ou outra malignidade

- O câncer é constatado no início da doença ou subsequentemente em 40% a 54% dos pacientes com a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS).^{[2] [7] [8]} O câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) é o câncer mais comumente associado, embora também tenha sido descrita uma associação com distúrbios linfoproliferativos.^[3] A LEMS precede o diagnóstico de CPCP em até 69% dos pacientes com LEMS.^[5] Subsequentemente, o CPCP é diagnosticado em até 96% dos pacientes em até 1 ano após o diagnóstico.^[8]

distúrbio autoimune coexistente

- 27% dos pacientes não paraneoplásicos com LEMS mostram evidências de um transtorno autoimune órgão-específico.^[11] A doença tireoidiana autoimune é a mais comum; deficiência de vitamina B12, artrite reumatoide, miopatia inflamatória e vasculite sistêmica também foram observadas.

tabagismo

- Mais de 40% dos pacientes com LEMS têm câncer subjacente, geralmente câncer pulmonar de células pequenas (CPCP).^[7] O tabagismo é um forte fator de risco para CPCP.
- A predominância masculina de LEMS associada a câncer varia, e provavelmente reflete as diferenças regionais baseadas em gênero na prevalência do tabagismo.

história familiar de doença autoimune

- O transtorno autoimune órgão-específico foi descrito em até 44% dos parentes de primeiro grau de pacientes autoimunes ou não paraneoplásicos com LEMS.^[9]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) subjacente ou outra malignidade,^{[3] [7]} tabagismo, distúrbio autoimune coexistente^[11] e história familiar de distúrbio autoimune.^[9]

fraqueza nos membros (comum)

- A fraqueza começa na região proximal das pernas, tipicamente na flexão e abdução do quadril, com avanço variável e, subsequentemente, em geral afeta a região proximal dos braços. Os músculos distais dos membros podem estar envolvidos; isso é mais comum na síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) em associação com um câncer subjacente (CA-LEMS).^[1]

xerostomia (comum)

- A xerostomia é o sintoma autonômico mais frequente, ocorrendo em até 78% dos pacientes e, em geral, precede outros sintomas.^[1] Isso pode se manifestar no paciente como um 'gosto metálico'.

fraqueza (comum)

- A fraqueza objetiva geralmente é leve, comparada aos sintomas relatados.^[3] Um padrão típico de fraqueza é a fraqueza dos membros proximais maior que dos membros distais, mais proeminente na cintura pélvica. Pode-se observar uma marcha 'anserina'. Fraqueza dos músculos faciais pode também ser notada; o envolvimento extraocular é relativamente menos comum.

Outros fatores de diagnóstico

disartria (comum)

- Comum, ocorrendo em até 71% dos pacientes com LEMS, embora geralmente ocorra tardiamente na evolução da doença.[1]

arreflexia (comum)

- Os reflexos tendinosos estão reduzidos ou ausentes na maioria dos pacientes, mas podem estar preservados no início da doença. Frequentemente, os reflexos hipoativos podem ser potencializados por uma contração curta e isométrica do músculo apropriado.[2]

ptose (comum)

- Pode ser observada em quase metade dos pacientes.[1] Isso ocorre tardiamente na evolução da LEMS, enquanto que a ptose é tipicamente um sintoma precoce da miastenia gravis.

diplopia (comum)

- Até um terço dos pacientes com LEMS reportam diplopia.[1] Isso é observado tardiamente no desenvolvimento da LEMS, enquanto que é frequentemente reportado precocemente na miastenia gravis.

impotência (comum)

- A impotência decorrente de disfunção autonômica ocorre em até 65% dos homens com LEMS.[1]

disfagia (comum)

- Relatada até em 43% dos pacientes com LEMS. A identificação desse sintoma é importante, pois uma dificuldade proeminente de deglutição pode requerer uma terapia mais agressiva.[1]

hipotensão ortostática (comum)

- Indica uma disfunção autonômica.

dilatação pupilar (incomum)

- As pupilas podem estar dilatadas e ter uma resposta insatisfatória à luz.

dispneia (incomum)

- Pode indicar uma fraqueza respiratória ou bulbar intensa; é uma emergência neurológica.

ataxia cerebelar (incomum)

- Incomum na LEMS. A presença no exame físico sugere uma síndrome paraneoplásica mais disseminada (por exemplo, anti-Hu), a qual deve justificar uma avaliação adicional agressiva de câncer pulmonar de células pequenas.[1]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
estudos da condução nervosa <ul style="list-style-type: none"> Normalmente, a amplitude inicial do potencial de ação muscular composto é baixa na síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS). Após 10 segundos de exercício, observa-se um aumento da facilitação $\geq 100\%$ na amplitude em pelo menos 1 músculo, em 90% dos pacientes com LEMS; a facilitação varia, mas é maior em músculos distais.[23] [32] [Fig-1] 	duplicação da amplitude do potencial de ação muscular composto pós-exercício
estimulação nervosa repetitiva de baixa frequência <ul style="list-style-type: none"> A estimulação nervosa repetitiva de baixa frequência se aproxima de 100% de sensibilidade nos músculos distais dos membros.[21] [22] Falso-negativos podem ser observados em membros frios ou com relaxamento incompleto. Relativamente menos específico porque pode ser positivo para outros distúrbios da junção neuromuscular (por exemplo, miastenia gravis) e processos neuropáticos motores (por exemplo, esclerose lateral amiotrófica). 	decremento $>10\%$ na amplitude do potencial de ação muscular composto entre o primeiro e o quarto potencial de ação muscular composto
sorologia para canais de cálcio dependentes de voltagem anti-P/Q <ul style="list-style-type: none"> A presença de anticorpos para canais de cálcio dependentes de voltagem é relatada em 76% a 95% dos pacientes com LEMS.[3] [19] [25] Os níveis não se correlacionam com a gravidade da doença, e podem cair ou desaparecer com imunossupressão.[26] 	positiva
tomografia do tórax <ul style="list-style-type: none"> O câncer é constatado no início da doença ou subsequentemente em 40% a 54% dos pacientes.[2] [7] [8] O câncer pulmonar de células pequenas é o câncer mais comumente associado, embora uma associação com distúrbios linfoproliferativos também tenha sido descrita.[3] 	variável; pode mostrar evidências de malignidade subjacente
sorologia para antirreceptor da acetilcolina (AChR) <ul style="list-style-type: none"> A presença de anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK sugere fortemente uma miastenia gravis, apesar de até 13% dos pacientes com LEMS terem anticorpos anti-AChR e as síndromes de sobreposição miastenia gravis/LEMS ocorrerem raramente.[30] 	variável; geralmente negativa

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
testes de função pulmonar (TFPs) seriados <ul style="list-style-type: none"> Deve-se aferir as medidas seriadas de CVF e a força inspiratória negativa para pacientes com fraqueza bulbar intensa. A indicação para ventilação mecânica inclui capacidade vital forçada (CVF) ≤ 15 mL/kg e força inspiratória negativa ≤ 20 cm H₂O. Anormalidades nas gasometrias arteriais (GAs) e na oxigenação de pulso podem não refletir o grau de fraqueza respiratória, pois, em ambos os testes, as anormalidades ocorrem tardiamente na evolução, após descompensação clínica. 	baixa capacidade vital forçada (CVF) e força inspiratória negativa em pacientes com crise respiratória
tomografia corporal total por emissão de pósitrons com flúor-2-deoxiglicose (FDG-PET) <ul style="list-style-type: none"> A LEMS precede o diagnóstico de câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) em até 69% dos pacientes com LEMS;^[5] Subsequentemente, o CPCP é diagnosticado em até 96% dos pacientes em até 1 ano após o diagnóstico.^[8] A FDG-PET corporal total poderá detectar o CPCP quando a TC do tórax for normal.^[8]^[31] 	variável; pode mostrar evidências de malignidade subjacente
broncoscopia <ul style="list-style-type: none"> Se houver um risco significativo de câncer pulmonar, sobretudo em fumantes ou se os sintomas estiverem presentes por <2 anos, uma broncoscopia poderá revelar um câncer quando a TC do tórax for normal,^[3] embora um estudo sugira que essa contribuição seja pequena.^[8] 	variável; pode mostrar evidências de malignidade subjacente
estimulação nervosa repetitiva (RNS) tetânica ou de alta frequência <ul style="list-style-type: none"> A RNS realizada a 20 a 50 Hz para demonstrar que a facilitação tetânica não é significativamente superior, em termos de diagnóstico, provocando a facilitação pós-exercício com 10 segundos de exercício isométrico voluntário máximo; a facilitação pós-exercício ou tetânica $\geq 100\%$ com RNS de alta frequência no músculo abdutor do quinto dedo é razoavelmente específica para o diagnóstico de LEMS.^[22]^[23] No botulismo, observa-se uma facilitação sustentada que dura vários minutos. 	duplicação da amplitude pós-exercício
eletromiografia de fibra única <ul style="list-style-type: none"> Investigação altamente sensível para a disfunção da junção neuromuscular.^[23]^[24] Assim como em outros distúrbios da junção neuromuscular pré-sináptica (por exemplo, botulismo), o jitter e o bloqueio na LEMS dependem da frequência, melhorando com taxas maiores de disparos motores axonais, tanto por ativação voluntária como por estimulação axonal. 	aumento da variabilidade dos intervalos de tempo entre potenciais de ação na fibra muscular (jitter), ou falha completa da transmissão neuromuscular (bloqueio)

Exame	Resultado
haplótipos do antígeno leucocitário humano (HLA) <ul style="list-style-type: none"> A associação dos haplótipos do HLA pode ser analisada. A presença de haplótipos específicos não é diagnóstica, mas pode contribuir para distinguir a LEMS não associada a câncer da CA-LEMS. Em LEMS não associada a câncer, observa-se uma frequência mais alta de HLA DR3, B8 ou A1 (HLA DR3, 67%; B8, 64%; A1, 52%) do que em pacientes com CA-LEMS (HLA-DR, 30%; B8, 20%; A1, 18%).^[5] Quarenta e um por cento dos pacientes com LEMS não associada a câncer têm os 3 haplótipos, comparados a 5% de pacientes com CA-LEMS.^[5] 	variável; pode mostrar haplótipos HLA DR3, B8 ou A1
hormônio estimulante da tireoide (TSH) <ul style="list-style-type: none"> Realizado em todos os pacientes com LEMS para verificar a presença de disfunção tireoidiana comórbida. 	o resultado pode ser anormal
fatores antinucleares (FANs) <ul style="list-style-type: none"> Realizado em pacientes com características clínicas atípicas para LEMS e sugestivas de um distúrbio autoimune sobreposto (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico [LES]). 	pode ser positiva
fator reumatoide (FR) <ul style="list-style-type: none"> Realizado em pacientes com características clínicas atípicas para LEMS e sugestivas de um distúrbio autoimune sobreposto (por exemplo, artrite reumatoide). 	pode ser positiva
anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) <ul style="list-style-type: none"> Realizado em pacientes com características clínicas atípicas para LEMS e sugestivas de um distúrbio autoimune sobreposto (por exemplo, vasculite sistêmica). 	pode ser positiva
B12 e ácido metilmalônico (AMM) <ul style="list-style-type: none"> Realizado em pacientes com características clínicas ou anemia macrocítica sugestiva de deficiência de B12 no contexto de LEMS. 	B12 pode estar baixa; AMM pode estar elevado

Novos exames

Exame	Resultado
anticorpos antissubunidade dos canais de cálcio dependentes de voltagem alfa-1A P/Q <ul style="list-style-type: none"> A resposta dos anticorpos é altamente sugestiva de NCA-LEMS (38% dos pacientes com NCA-LEMS, comparados a 5% de pacientes com CA-LEMS).^[28] 	variável; podem ser positivos
anticorpos anti-SOX1 <ul style="list-style-type: none"> Sessenta e quatro por cento de sensibilidade em CA-LEMS, embora também sejam observados em síndromes neurológicas paraneoplásicas positivas para Hu (32%) e em câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) sem sintomas neurológicos (22%).^[29] Raramente são observados em NCA-LEMS; a detecção do anticorpo é altamente sugestiva de CPCP. 	variável; podem ser positivos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Botulismo	<ul style="list-style-type: none"> • Início subagudo de fraqueza generalizada e descendente com diplopia, ptose, disartria, disfagia e insuficiência respiratória. Disfunção autonômica proeminente com pupilas dilatadas, hipotensão, bradicardia, diarreia seguida por constipação, e retenção urinária. Diferencia-se da síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) pelo início subagudo e pela identificação de exposição à toxina botulínica. • Um exame clínico cuidadoso é fundamental. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser distinguido da LEMS por facilitação pós-exercício ou pós-tetânica que pode durar por minutos. Há um bioensaio realizado em camundongos para confirmar a intoxicação por toxina botulínica, embora a obtenção de resultados possa requerer vários dias.
Miastenia gravis	<ul style="list-style-type: none"> • As características sugestivas incluem fraqueza ocular proeminente que preserva as pupilas, e reflexos tendinosos normais.[33] • A disfunção autonômica não é causada pela miastenia gravis, sendo uma distinção importante entre LEMS e miastenia gravis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uma facilitação pós-exercício ou tetânica anormal (>100%) geralmente diferencia a LEMS da miastenia gravis. • A presença de anticorpos antirreceptor da acetilcolina (AChR) ou anti-MuSK (tirosina quinase músculo específica) sugere fortemente uma miastenia gravis, apesar de até 13% dos pacientes com LEMS terem anticorpos anti-AChR e as síndromes de sobreposição miastenia gravis/LEMS ocorrerem raramente.[30]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Miopatia	<ul style="list-style-type: none"> Fraqueza progressiva sem características autonômicas pode ser observada em distrofias mitocondriais, inflamatórias e em algumas distrofias musculares de início tardio. Não se observam oscilações na resistência ou na facilitação com exercício, e os reflexos estão preservados. Nas distrofias musculares mitocondriais e de início tardio, a história familiar é frequentemente positiva. 	<ul style="list-style-type: none"> Elevações dos níveis da creatina quinase sérica sugerem um processo miopático, embora eles possam ser normais. A eletromiografia (EMG) diferencia um processo miopático, enquanto que a biópsia muscular é confirmatória.
Neuropatia desmielinizante inflamatória crônica	<ul style="list-style-type: none"> Fraqueza progressiva com perda de reflexos tendinosos; sintomas autonômicos podem estar presentes. Tipicamente, o exame sensitivo é anormal. Normalmente, um exame clínico cuidadoso diferencia a LEMS da neuropatia inflamatória. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos da condução nervosa confirmam um processo neuropático periférico. Ausência de anticorpos anticanais de cálcio dependentes de voltagem.
Síndrome de Guillain-Barré (GBS)	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser difícil de diferenciar devido às características clínicas semelhantes. Na SGB, os pacientes podem ter uma história de doença respiratória ou semelhante à gripe ("influenza-like") ou gastroenterite antes do início dos sintomas neurológicos; não há história prévia de neoplasia ou doença autoimune. A manifestação clássica é uma fraqueza muscular simétrica progressiva que afeta os membros inferiores antes dos membros superiores, e os músculos proximais antes dos músculos distais, acompanhada por parestesias nos pés e nas mãos. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos da condução nervosa mostram desmielinização em placas, desaceleração das velocidades de condução nervosa motora, latências distais e da onda F prolongadas, e resposta dispersa. Ausência de anticorpos anticanais de cálcio dependentes de voltagem. Presença de anticorpos antigangliosídeos subtipo-específicos.

Abordagem passo a passo do tratamento

A primeira prioridade no tratamento de pacientes com a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) é fazer uma avaliação cuidadosa quanto à presença de um câncer subjacente, e tratar o câncer de forma apropriada. Frequentemente, o tratamento de câncer subjacente pode resultar em uma melhora clínica substancial na LEMS associada a um câncer subjacente (CA-LEMS).

Terapia sintomática

Ambos os subtipos CA-LEMS e LEMS não associada a câncer (NCA-LEMS; como parte de um estado autoimune mais generalizado) se beneficiam do tratamento sintomático.

As terapias de primeira linha têm por objetivo a melhora sintomática por meio do aumento da transmissão neuromuscular. Os agentes incluem a amifampridina (também conhecida como 3,4-diaminopiridina ou 3,4-DAP), a piridostigmina e combinações desses agentes.

A amifampridina demonstrou benefício clínico significativo em >85% dos pacientes com LEMS.[34] No entanto, ela não está aprovada para uso clínico em alguns países. A formulação de fosfato de amifampridina demonstrou ter bioequivalência e segurança semelhantes à da base de amifampridina, conforme demonstrado em um ensaio clínico de fase III.[35] Na Europa, o fosfato de amifampridina recebeu autorização de comercialização sob o nome de Firdapse.[36] A amifampridina composta está disponível, embora deva-se tomar cuidado, pois os produtos obtidos pela manipulação da amifampridina estão sujeitos a uma variabilidade considerável no conteúdo da substância da droga ativa.[37]

Embora a piridostigmina geralmente não produza uma melhora significativa na fraqueza neuromuscular relacionada à LEMS quando usada como monoterapia, nem melhora adicional quando combinada com a amifampridina,[38] ela pode proporcionar uma melhora da xerostomia e da disfunção gustativa, podendo ser usada em conjunto com a terapia de amifampridina.

Cuidados de suporte

Os cuidados de suporte incluem profilaxia para trombose venosa profunda (TVP) e úlcera péptica, nutrição e hidratação adequadas, vigilância apropriada e tratamento das infecções, e evitar medicamentos que prejudiquem a transmissão neuromuscular. Os medicamentos mais comuns dessa lista incluem antibióticos (macrolídeos, aminoglicosídeos, quinolonas) e betabloqueadores. Outros medicamentos que prejudicam a transmissão neuromuscular incluem magnésio, lítio, quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio e procainamida. Os agentes de contraste intravascular que contêm agentes iônicos ou quelantes devem ser evitados, pois seu uso resultou em exacerbação da fraqueza.[39] Agentes de bloqueio neuromuscular, como o vecurônio e o curare, devem ser usados com cuidado, pois seu uso pode resultar em bloqueio neuromuscular prolongado. Uma lista completa de medicamentos que prejudicam a transmissão neuromuscular está disponível. [Myasthenia Gravis Foundation of America: Medications and myasthenia gravis]

Pacientes refratários ao tratamento

Caso a terapia inicial com amifampridina não seja efetiva e a fraqueza seja relativamente leve, a decisão sobre o uso de uma terapia mais agressiva com imunomoduladores e imunossupressores deve ser tomada com cuidado. A prednisona (prednisolona) é o imunossupressor mais frequentemente utilizado; muitas vezes, a utilização concomitante de azatioprina permite que doses menores de corticosteroides sejam usadas. Embora não tenham sido realizados estudos randomizados e controlados, os dados de

estudos observacionais sugerem eficácia.[16] [40] [41] Uma reação alérgica idiossincrática grave que inclui rash, febre, náuseas, vômitos e dor abdominal ocorre em 10% a 15% dos pacientes nas primeiras 3 semanas de tratamento.[42] [43] A reação remite em até 24 horas após a interrupção da azatioprina, e recorre com a reintrodução. Em analogia à miastenia gravis, micofenolato e ciclosporina também podem ser usados, embora evidências de benefícios estejam limitadas a relatos de caso e a uma pequena série de casos.[16] [44] Devido a um perfil favorável em termos de efeitos adversos, o micofenolato é preferível à ciclosporina. Podem ser necessárias doses substanciais e contínuas de medicamentos imunossupressores. No entanto, na CA-LEMS, deve-se evitar imunossupressão prolongada em razão do comprometimento da vigilância imune e do risco de agravamento ou recidiva de câncer.

Quando a fraqueza é intensa, pode-se utilizar plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IGIV) em altas doses para induzir melhora relativamente rápida, porém transitória. Eles também podem ser usados para produzir uma melhora transitória em pacientes resistentes ao tratamento. Pode-se usar ciclos repetidos para manter a melhora,[45] [46] embora a frequência com a qual a melhora ocorre e a resposta aos ciclos repetidos ainda não tenham sido determinadas. Uma melhora máxima é observada em 2 a 4 semanas após a infusão, com um declínio associado dos títulos séricos de anticorpos anticanais de cálcio dependentes de voltagem (VGCCs).[18]

Fraqueza respiratória ou bulbar intensa

A fraqueza respiratória ou bulbar intensa é uma emergência neurológica. Uma fraqueza intensa pode ser provocada por infecções, medicamentos, cirurgia ou trauma, embora isso seja incomum na LEMS e deva justificar uma avaliação para uma etiologia alternativa, como a síndrome de sobreposição miastenia gravis/LEMS.

Com o uso de uma interface apropriada, deve-se obter medidas seriadas de CVF e da força inspiratória negativa de pacientes com fraqueza bulbar intensa. A indicação para ventilação mecânica inclui capacidade vital forçada (CVF) ≤ 15 mL/kg e força inspiratória negativa ≤ 20 cm H₂O. Anormalidades nas gasometrias arteriais (GAs) e na oxigenação de pulso podem não refletir o grau de fraqueza respiratória, pois, em ambos os testes, as anormalidades ocorrem tardiamente na evolução, após descompensação clínica.

A terapia tem por objetivo fornecer suporte ventilatório, remover os fatores precipitantes, fornecendo medidas de suporte e instituindo plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IGIV) para melhorar a função neuromuscular.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
fraqueza respiratória ou bulbar intensa	
1a	intubação e ventilação mecânica

Agudo (resumo)		
	mais	plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IGIV)
	mais	cuidados de suporte
Em curso (resumo)		
sem fraqueza respiratória ou bulbar intensa		
■ refratário a tratamento	1a	tratamento específico de causa subjacente
	mais	amifampridina ± piridostigmina
	mais	cuidados de suporte
	adjunto	imunomoduladores
	adjunto	plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IGIV)

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

fraqueza respiratória ou bulbar intensa

1a intubação e ventilação mecânica

» A fraqueza respiratória ou bulbar intensa é uma emergência neurológica. Uma fraqueza intensa pode ser provocada por infecções, medicamentos, cirurgia ou trauma, embora isso seja incomum na síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) e deva justificar uma avaliação para uma etiologia alternativa, como a síndrome de sobreposição miastenia gravis/LEMS.

» Com o uso de uma interface apropriada, deve-se obter medidas seriadas de CVF e da força inspiratória negativa de pacientes com fraqueza bulbar intensa. A indicação para ventilação mecânica inclui capacidade vital forçada (CVF) ≤ 15 mL/kg e força inspiratória negativa ≤ 20 cm H₂O. Anormalidades nas gasometrias arteriais (GAs) e na oxigenação de pulso podem não refletir o grau de fraqueza respiratória, pois, em ambos os testes, as anormalidades ocorrem tardiamente na evolução, após descompensação clínica.

mais plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IGIV)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **plasmaférese**: 2-3 L de volume plasmático durante cada um dos 5 tratamentos em dias alternados ao longo de um período de 2 semanas

OU

» **paracetamol**: 1 g por via oral administrado 30 minutos antes do início da IGIV em altas doses, máximo de 4 g/dia

-e-

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral administrados 30 minutos antes do início da IGIV em altas doses, máximo de 200 mg/dia

-e-

Agudo

» **imunoglobulina humana normal:** 2 g/kg dose total por via intravenosa administrados ao longo de 2-5 dias

» Pode-se utilizar plasmaférese ou IGIV em altas doses para induzir a uma melhora relativamente rápida, porém transitória dos sintomas.

» Estudos observacionais sugerem que o tratamento com plasmaférese pode resultar em uma melhora de curto prazo, embora talvez sejam necessários ciclos repetidos para a manutenção da melhora.[45]

» Pequenos ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRC) demonstraram uma melhora de curto prazo para a IGIV (até 8 semanas), embora não esteja claro se infusões programadas produzem uma melhora sustentada.[18] [46] [47] A melhora máxima é observada 2 a 4 semanas após a infusão, com declínio associado dos títulos séricos de anticorpos anticanais de cálcio dependentes de voltagem.[18]

» Com a IGIV, deve-se considerar um pré-tratamento com paracetamol e difenidramina.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem profilaxia para trombose venosa profunda (TVP), profilaxia para úlcera péptica, nutrição e hidratação adequadas, e evitar infecções e medicamentos que possam agravar os sintomas neuromusculares. Os medicamentos mais comuns dessa lista incluem antibióticos (macrolídeos, aminoglicosídeos, quinolonas) e betabloqueadores. Outros medicamentos que prejudicam a transmissão neuromuscular incluem magnésio, lítio, quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio e procainamida. Os agentes de contraste intravascular que contêm agentes iônicos ou quelantes devem ser evitados, pois seu uso resultou em exacerbação da fraqueza.[39] Agentes de bloqueio neuromuscular, como o vecurônio e o curare, devem ser usados com cuidado, pois seu uso pode resultar em bloqueio neuromuscular prolongado. Uma lista completa de medicamentos que prejudicam a transmissão neuromuscular está disponível. [Myasthenia Gravis Foundation of America: Medications and myasthenia gravis]

Em curso

sem fraqueza respiratória ou bulbar intensa

1a tratamento específico de causa subjacente

» Uma prioridade no tratamento de pacientes com LEMS é fazer uma avaliação cuidadosa quanto à presença de câncer subjacente, e tratar o câncer de forma apropriada.

» Mais de 40% dos pacientes com LEMS têm câncer subjacente, geralmente câncer pulmonar de células pequenas.[7] Frequentemente, o tratamento de câncer subjacente pode resultar em uma melhora clínica substancial na LEMS.

mais amifampridina ± piridostigmina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **amifampridina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **amifampridina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **piridostigmina**: 30-60 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 30-60 mg/dia até uma dose habitual de 60-120 mg a cada 3-4 horas enquanto estiver acordado, máximo de 540 mg/dia

» Os tratamentos de primeira linha têm por objetivo a melhora sintomática por meio do aumento da transmissão neuromuscular.

» A amifampridina (também conhecida como 3,4-diaminopiridina ou 3,4-DAP) demonstrou benefício clínico significativo em >85% dos pacientes com LEMS.[34] No entanto, ela não está aprovada para uso clínico em alguns países. A formulação de fosfato de amifampridina demonstrou ter bioequivalência e segurança semelhante à da base de amifampridina. Na Europa, o fosfato de amifampridina recebeu autorização de comercialização sob o nome de Firdapse.[36] A amifampridina composta está disponível, embora deva-se tomar cuidado, pois os produtos obtidos pela manipulação da amifampridina estão sujeitos a uma variabilidade considerável no conteúdo da substância da droga ativa.[37]

Em curso

» Embora a piridostigmina geralmente não produza uma melhora significativa na fraqueza neuromuscular relacionada à LEMS quando usada como monoterapia, nem melhora adicional quando combinada com a amifampridina,[38] ela pode proporcionar uma melhora da xerostomia e da disfunção gustativa, podendo ser usada em conjunto com a terapia de amifampridina.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem profilaxia para trombose venosa profunda (TVP), profilaxia para úlcera péptica, nutrição e hidratação adequadas, e evitar infecções e medicamentos que possam agravar os sintomas neuromusculares. Os medicamentos mais comuns dessa lista incluem antibióticos (macrolídeos, aminoglicosídeos, quinolonas) e betabloqueadores. Outros medicamentos que prejudicam a transmissão neuromuscular incluem magnésio, lítio, quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio e procainamida. Os agentes de contraste intravascular que contêm agentes iônicos ou quelantes devem ser evitados, pois seu uso resultou em exacerbação da fraqueza.[39] Agentes de bloqueio neuromuscular, como o vecurônio e o curare, devem ser usados com cuidado, pois seu uso pode resultar em bloqueio neuromuscular prolongado. Uma lista completa de medicamentos que prejudicam a transmissão neuromuscular está disponível. [Myasthenia Gravis Foundation of America: Medications and myasthenia gravis]

■ refratário a tratamento

adjunto

imunomoduladores

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dia a cada 3 dias até uma dose de 80 mg uma vez ao dia, continuar até a melhora clínica ou por 2-3 meses, o que ocorrer primeiro, em seguida reduzir a dose gradualmente

OU

» **prednisolona**: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dia a cada 3 dias

Em curso

até uma dose de 80 mg uma vez ao dia, continuar até a melhora clínica ou por 2-3 meses, o que ocorrer primeiro, em seguida reduzir a dose gradualmente

-e-

» **azatioprina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50 mg/dia uma vez por semana de acordo com a resposta, máximo de 2-3 mg/kg/dia

Opções secundárias

» **micofenolato de mofetila**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia de acordo com a resposta, máximo de 3000 mg/dia

Opções terciárias

» **ciclosporina**: 2.5 a 4 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas
A biodisponibilidade pode ser diferente para cada marca.

» Prednisona (prednisolona), isoladamente ou em conjunto com azatioprina, é o esquema mais utilizado.[16] [21] [40]

» Frequentemente, a azatioprina permite o uso de doses menores de corticosteroides.[16] [40] [41] Entretanto, uma reação alérgica idiossincrática grave (rash, febre, náuseas, vômitos e dor abdominal) ocorre em 10% a 15% dos pacientes no início do tratamento; essa reação remite em até 24 horas após a interrupção da azatioprina, e recorre com a reintrodução.[42] [43]

» Também pode-se usar micofenolato e ciclosporina, embora evidências de benefícios sejam limitadas.[16] [44] O micofenolato é preferível à ciclosporina.

» Podem ser necessárias doses substanciais e contínuas de medicamentos imunossupressores. No entanto, deve-se evitar a imunossupressão prolongada em pacientes com um câncer subjacente (CA-LEMS).

adjunto

plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa (IGIV)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **plasmaférese**: 2-3 L de volume plasmático durante cada um dos 5 tratamentos em dias

Em curso

alternados ao longo de um período de 2 semanas

OU

» **paracetamol**: 1 g por via oral administrado 30 minutos antes do início da IGIV em altas doses, máximo de 4 g/dia

-e-

» **difenidramina**: 25-50 mg por via oral administrados 30 minutos antes do início da IGIV em altas doses, máximo de 200 mg/dia

-e-

» **imunoglobulina humana normal**: 2 g/kg dose total por via intravenosa administrados ao longo de 2-5 dias

» Pode-se utilizar plasmaférese ou IGIV em altas doses para induzir a uma melhora relativamente rápida, porém transitória dos sintomas.

» Estudos observacionais sugerem que o tratamento com plasmaférese pode resultar em uma melhora de curto prazo, embora talvez sejam necessários ciclos repetidos para a manutenção da melhora.[45] [46]

» Pequenos ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRC) demonstraram uma melhora de curto prazo para a IGIV (até 8 semanas), embora não esteja claro se infusões programadas produzem uma melhora sustentada.[18] [46] [47] A melhora máxima é observada 2 a 4 semanas após a infusão, com declínio associado dos títulos séricos de anticorpos anticanais de cálcio dependentes de voltagem.[18]

» Com a IGIV, deve-se considerar um pré-tratamento com paracetamol e difenidramina.

Novidades

Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal que se liga a linfócitos B, causando sua depleção. Pequenos estudos observacionais demonstraram benefícios na síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS), bem como em outras doenças neuromusculares mediadas imunologicamente, incluindo miastenia gravis e neuropatias inflamatórias.[48] Embora planeje-se realizar um estudo randomizado e controlado para seu uso na miastenia gravis, não há planos para realizar ensaios para seu uso na LEMS.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ser acompanhados por um especialista em doenças neuromusculares. A frequência das consultas clínicas é determinada pela intensidade da fraqueza, pela presença de comorbidades clínicas e pelo monitoramento da terapia medicamentosa. O escore da Dutch-English Lambert-Eaton Tumor Association Prediction (DELTA-P) é útil para distinguir pacientes com a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) com ou sem câncer pulmonar de células pequenas no início da evolução da LEMS; entretanto, deve-se realizar o rastreamento de câncer em todos os pacientes com LEMS.[51] Depois do rastreamento inicial para câncer, deve-se realizar um monitoramento de rotina com base nos fatores de risco. Recomenda-se uma tomografia computadorizada (TC) do tórax a cada 6 meses por pelo menos 2 anos após o diagnóstico.[8] [52] Os agentes de contraste intravascular que contêm agentes iônicos ou quelantes devem ser evitados, pois seu uso resultou em exacerbação da fraqueza.[39] Normalmente o câncer é descoberto nos primeiros 2 anos da apresentação, embora o diagnóstico possa ser protelado por até 10 anos.

Monitoramento do tratamento com corticosteroides para efeitos adversos

- A densidade óssea é medida inicialmente e a cada 6 meses durante o tratamento com corticosteroides. Recomenda-se uma suplementação de cálcio e vitamina D de forma profilática, levando-se em consideração o início da terapia com bifosfonatos quando o escore da densidade óssea estiver <2.5 desvios padrão abaixo do normal.
- Recomenda-se iniciar glicose sanguínea de jejum e níveis glicêmicos regulares para o tratamento crônico com corticosteroides.
- Antagonistas H2 ou inibidores da bomba de prótons (IBPs) podem ser prescritos se o paciente desenvolver desconforto gastrointestinal ou se tiver uma história de úlcera péptica.
- Exames oftalmológicos são realizados periodicamente a fim de verificar se há catarata e glaucoma.
- Os níveis de potássio sérico são monitorados. A suplementação de potássio poderá ser necessária se o paciente se tornar hipocalêmico.

Monitoramento de efeitos adversos da azatioprina

- Recomenda-se medir a linha basal e realizar TFPs com difusão periodicamente.
- O hemograma completo e os testes da função hepática, incluindo gama-glutamiltransferase, são avaliados a cada 1 a 2 semanas até que a dose se estabilize e, posteriormente, uma vez ao mês.

Monitoramento de efeitos adversos da imunoglobulina intravenosa (IGIV)

- Recomenda-se a medida da linha basal da função renal devido ao risco de insuficiência renal induzida por IGIV.

Instruções ao paciente

Deve-se evitar os medicamentos que possam exacerbar a fraqueza. Os medicamentos mais comumente utilizados incluem antibióticos (macrolídeos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas) e bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos. Outros medicamentos incluem contraste iodado, magnésio, lítio, quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio e procainamida. Uma lista completa de medicamentos que prejudicam a transmissão neuromuscular está disponível. [Myasthenia Gravis Foundation of America: Medications and myasthenia gravis]

O paciente deve ser instruído a contatar o neurologista assistente sobre qualquer procedimento cirúrgico pendente para otimizar a anestesia, pois determinados agentes bloqueadores neuromusculares utilizados durante os procedimentos cirúrgicos podem resultar em fraqueza prolongada. Se o paciente estiver recebendo um tratamento com corticosteroide em altas doses, ele ou ela deverá manter uma dieta com alto teor de proteína, baixo teor de carboidratos, baixo teor de gordura e baixo teor de sódio. Para minimizar a perda mineral óssea, o paciente também deve ser orientado a tomar suplementação de cálcio na dose de 1500 mg/dia e de vitamina D na dose de 600 U/dia. A prática regular de exercícios deve ser aconselhada, embora a exposição ao calor precise ser limitada, pois a fadiga e a fraqueza podem se agravar.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
toxicidade relacionada à azatioprina	curto prazo	média
<p>Uma reação alérgica idiossincrática grave que inclui rash, febre, náuseas, vômitos e dor abdominal ocorre em 10% a 15% dos pacientes nas primeiras 3 semanas de tratamento.^{[42] [43]} A reação remite em até 24 horas após a interrupção da azatioprina, e recorre com a reintrodução.</p> <p>Citopenias ocorrem comumente, e um hemograma completo deve ser obtido 2 semanas depois de um aumento da dose e, em seguida, a cada 4 a 6 semanas quando o paciente estiver em uso de uma dose estável.</p> <p>Hepatite induzida por medicamentos pode também ocorrer, sendo razoável um monitoramento das enzimas hepáticas a cada 2 meses.</p> <p>Oligospermia e infertilidade: podem ser observadas em homens e são geralmente reversíveis com a descontinuação da terapia.</p>		
convulsão relacionada à 3,4-diaminopiridina (amifampridina)	curto prazo	baixa
<p>As convulsões podem ocorrer com doses >100 mg/dia; os pacientes que sabidamente têm convulsões não devem receber 3,4-diaminopiridina (amifampridina). Se ocorrer uma convulsão, a 3,4-diaminopiridina (amifampridina) deve ser descontinuada, ou sua dose reduzida.</p>		
osteoporose	longo prazo	alta
<p>Todos os pacientes que tomam doses suprafisiológicas de corticosteroides têm aumento do risco de desenvolver osteoporose e devem ser avaliados quanto a outros fatores de risco.</p> <p>Pode ser apropriado suplementar cálcio e vitamina D e considerar a terapia com bifosfonatos.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
outros efeitos adversos relacionados aos corticosteroides	longo prazo	alta
<p>Como a maioria dos pacientes requer tratamento imunossupressor de longa duração, e como os corticosteroides são a base do tratamento, os efeitos adversos relacionados aos corticosteroides podem resultar em uma morbidade substancial. Os efeitos adversos incluem catarata, resistência insulínica e diabetes mellitus do tipo 2, e infecção.</p>		
aspiração	variável	média
<p>Pacientes com deficiência na deglutição apresentam alto risco de aspiração. A deglutição fica comprometida em quase metade dos pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS),^[1] o que aumenta o risco de aspiração e pode exigir internação para administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou plasmáfereze.</p> <p>Infecções respiratórias, síndrome do desconforto respiratório e insuficiência respiratória subsequentes são causas importantes de morbidade e mortalidade.</p> <p>Se dificuldades de deglutição forem relatadas, pode-se considerar a realização de uma avaliação da deglutição e uma consulta a um fonoaudiólogo. A modificação da consistência dos alimentos pode ser necessária, bem como a inclusão de espessantes aos líquidos, caso os líquidos poucos viscosos provoquem sufocamento. O ato de beber ou comer deve ser realizado em posição ereta para minimizar o risco de aspiração.</p>		
pneumonia secundária	variável	média
<p>A deglutição deficiente pode causar aspiração e pneumonia secundária.</p>		
insuficiência respiratória	variável	baixa
<p>Raramente ocorre em pacientes com LEMS, embora possa ser provocada por infecções, medicamentos, cirurgia ou trauma. Com o uso de uma interface apropriada, deve-se obter medidas seriadas de CVF e da força inspiratória negativa de pacientes com fraqueza bulbar intensa. A indicação para ventilação mecânica inclui capacidade vital forçada (CVF) ≤ 15 mL/kg e força inspiratória negativa ≤ 20 cm H₂O. Anormalidades nas gasometrias arteriais (GAs) e na oxigenação de pulso podem não refletir o grau de fraqueza respiratória, pois, em ambos os testes, as anormalidades ocorrem tardiamente na evolução, após descompensação clínica.</p> <p>O tratamento tem por objetivo fornecer um suporte respiratório apropriado, melhorando rapidamente a função neuromuscular com imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou com plasmáfereze, e identificar e remover qualquer fator precipitante.</p>		

Prognóstico

O prognóstico da síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) é determinado pela presença e pelo tipo de câncer subjacente, pela presença e gravidade da doença autoimune associada, e pela intensidade e distribuição da fraqueza.

Em associação com câncer (CA-LEMS)

O prognóstico em longo prazo é determinado pelo prognóstico e pela taxa de recorrência do câncer subjacente. O câncer pulmonar de células pequenas tem um prognóstico melhor quando associado à LEMS (15 a 17 meses, comparados a 9 a 10 meses de sobrevida), embora isso possa decorrer da detecção mais precoce do tumor.^[5] ^[49] Normalmente, a fraqueza melhora com o tratamento efetivo do câncer.^[50]

Não associada ao câncer, mas como parte de um estado autoimune mais generalizado (NCA-LEMS)

Ficou demonstrado que o grau inicial de força muscular proximal se correlaciona a um desfecho em longo prazo, embora não haja correlação com os achados eletrofisiológicos nem com os níveis de anticorpos anticanais de cálcio dependentes de voltagem.^[40] Até metade dos pacientes pode alcançar uma remissão clínica sustentada com doses substanciais de medicamentos imunossupressores.^[40] A maioria continuará tendo incapacidade em longo prazo, independentemente das medidas terapêuticas. A NCA-LEMS não parece reduzir a expectativa de vida.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Paraneoplastic neurological syndromes

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em: 2011

Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em: 2011

América do Norte

Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement

Publicado por: American Academy of Electrodiagnostic Medicine Quality Assurance Committee

Última publicação em: 2011

Diretrizes de tratamento

Europa

Paraneoplastic neurological syndromes

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em: 2011

Clinical guidelines for immunoglobulin use (second edition update)

Publicado por: UK Department of Health

Última publicação em: 2011

Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em: 2010

América do Norte

Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em: 2012

América do Norte

Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions

Publicado por: American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine

Última publicação em: 2009

Recursos online

1. [Myasthenia Gravis Foundation of America: Medications and myasthenia gravis](#) (*external link*)

Artigos principais

- O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain*. 1988;111:577-596. [Resumo](#)
- Wirtz PW, Bradshaw J, Wintzen AR, et al. Associated autoimmune diseases in patients with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their families. *J Neurol*. 2004;251:1255-1259. [Resumo](#)
- Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1995;332:1467-1475. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011;10:1098-1107. [Resumo](#)
- AAEM Quality Assurance Committee, American Association of Electrodiagnostic Medicine. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve*. 2001;24:1236-1238. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, et al. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2000;54:603-607. [Resumo](#)
- Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, et al. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology*. 1990;40:1552-1556. [Resumo](#)

Referências

1. Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol*. 2008;201-202:153-158. [Resumo](#)
2. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain*. 1988;111:577-596. [Resumo](#)
3. Sanders DB, Juel VC. Chapter 9 The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2008;91:273-283. [Resumo](#)
4. Orphanet. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. November 2013. <http://www.orpha.net/> (last accessed 26 September 2017). [Texto completo](#)
5. Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:129-134. [Resumo](#)
6. Wirtz PW, Willcox N, van der Slik AR, et al. HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol*. 2005;159:230-237. [Resumo](#)

7. Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune-mediated mechanisms, and update on therapies. *Ann Neurol.* 1995;37(suppl 1):S63-S73. [Resumo](#)
8. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26:4276-4281. [Resumo](#)
9. Wirtz PW, Bradshaw J, Wintzen AR, et al. Associated autoimmune diseases in patients with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their families. *J Neurol.* 2004;251:1255-1259. [Resumo](#)
10. Wirtz PW, Roep BO, Schreuder GM, et al. HLA class I and II in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without associated tumor. *Hum Immunol.* 2001;62:809-813. [Resumo](#)
11. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, et al. 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. [Resumo](#)
12. Lambert EH, Elmqvist D. Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1971;183:183-199. [Resumo](#)
13. Fukuoka T, Engel AG, Lang B, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: II. Immunoelectric microscopy localization of IgG at the mouse motor end-plate. *Ann Neurol.* 1987;22:200-211. [Resumo](#)
14. Fukunaga H, Engel AG, Osame M, et al. Paucity and disorganization of presynaptic membrane active zones in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve.* 1982;5:686-697.
15. Fukunaga H, Engel AG, Lang B, et al. Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983;80:7636-7640. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol.* 2003;23:191-198. [Resumo](#)
17. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2006;13:691-699. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1996;47:678-683. [Resumo](#)
19. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med.* 1995;332:1467-1475. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011;10:1098-1107. [Resumo](#)
21. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;841:823-826. [Resumo](#)

22. Oh SJ, Hatanaka Y, Claussen GC, et al. Electrophysiological differences in seropositive and seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2007;35:178-183. [Resumo](#)
23. AAEM Quality Assurance Committee, American Association of Electrodiagnostic Medicine. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve*. 2001;24:1236-1238. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Oh SJ, Ohira M. Single-fiber EMG and clinical correlation in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2013;47:664-667. [Resumo](#)
25. Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology*. 2002;59:1773-1775. [Resumo](#)
26. Leys K, Lang B, Johnston I, et al. Calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol*. 1991;29:307-314. [Resumo](#)
27. Lang B, Johnston I, Leys K, et al. Autoantibody specificities in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;681:382-393. [Resumo](#)
28. Pellkofer HL, Armbruster L, Krumbholz M, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome differential reactivity of tumor versus non-tumor patients to subunits of the voltage-gated calcium channel. *J Neuroimmunol*. 2008;204:136-139. [Resumo](#)
29. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2008;70:924-928. [Resumo](#)
30. Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 1997;48(suppl 5):S23-S27.
31. Rees JH, Hain SF, Johnson MR, et al. The role of [18F]fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 2001;124:2223-2231. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Hatanaka Y, Oh SJ. Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnosing Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2008;37:572-575. [Resumo](#)
33. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:766-768. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, et al. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2000;54:603-607. [Resumo](#)
35. Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, et al; LEMS Study Group. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve*. 2016;53:717-725. [Resumo](#)

36. Quartel A, Turbeville S, Lounsbury D. Current therapy for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: development of 3,4-diaminopyridine phosphate salt as first-line symptomatic treatment. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1363-1375. [Resumo](#)
37. Green DM, Jones AC, Brain KR. Content variability of active drug substance in compounded oral 3,4-diaminopyridine products. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:53-57. [Resumo](#)
38. Wirtz P, Verschuuren J, van Dijk J, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:44-48. [Resumo](#)
39. Van den Bergh P, Kelly JJ Jr, Carter B, et al. Intravascular contrast media and neuromuscular junction disorders. *Ann Neurol.* 1986;19:206-207. [Resumo](#)
40. Maddison P, Lang B, Mills K, et al. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:212-217. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, et al. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet.* 1981;2:224-226. [Resumo](#)
42. Hohlfeld R, Michels M, Heininger K, et al. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 1988;38:258-261. [Resumo](#)
43. Kissel JT, Levy RJ, Mendell JR, et al. Azathioprine toxicity in neuromuscular disease. *Neurology.* 1986 Jan;36(1):35-9. [Resumo](#)
44. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2010;17:893-902. [Resumo](#)
45. Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1984;34:480-485. [Resumo](#)
46. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;78:1009-1015. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P, et al. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD003279. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:671-673. [Resumo](#)
49. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et al. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet.* 1999;353:117-118. [Resumo](#)
50. Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, et al. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology.* 1990;40:1552-1556. [Resumo](#)

51. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, 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;29:902-908. [Resumo](#)
52. Titulaer MJ, Soffiatti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2011;18:19-e3. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens

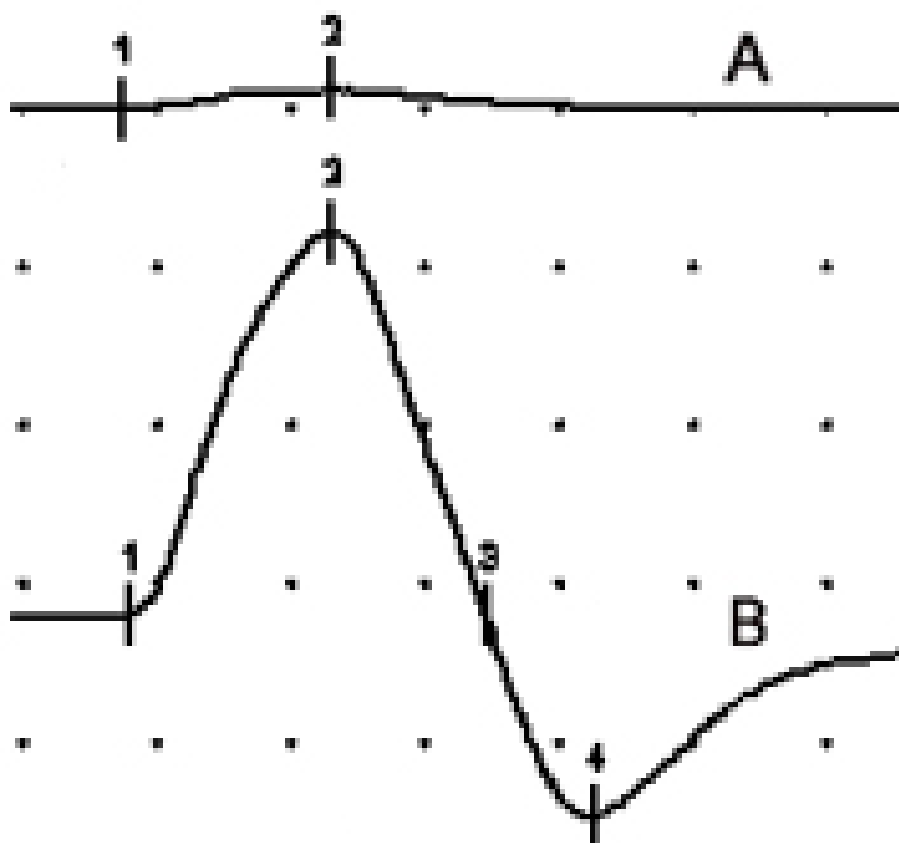


Figura 1: Potenciais de ação muscular compostos (músculo abdutor do quinto dedo) após estimulação do nervo ulnar; (A) em repouso; (B) imediatamente após 10 segundos de contração voluntária máxima demonstrando facilitação de 1500% pós-exercício

Do acervo do Dr Vern C. Juel

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 03, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Joshua P. Alpers, MD

Staff Neurologist

University of Tennessee Erlanger Neurology, Chattanooga, TN

DIVULGAÇÕES: JPA declares that he has no competing interests.

Vern C. Juel, MD

Associate Professor of Neurology

Department of Neurology, Duke University Medical Center, Durham, NC

DIVULGAÇÕES: VCJ declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

David Stickler, MD

Assistant Professor

Medical University of South Carolina, Charleston, SC

DIVULGAÇÕES: DS declares that he has no competing interests.

Zaeem Siddiqui, MD, PhD

Associate Professor

Division of Neurology, University of Alberta, Edmonton, Canada

DIVULGAÇÕES: ZS declares that he has no competing interests.

Paul Wirtz, MD, PhD

Department of Neurology

Haga Hospital, The Hague, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: PW is an author of a number of references cited in this monograph.