

Miyastenia Gravis Tanısı ile Takip Edilmiş Olan Lambert-Eaton Miyastenik Sendrom Hastası

A Patient with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Misdiagnosed as Myasthenia Gravis: Case Report

Dr. Gülin SUNTER,^a
Dr. Selda ÖZŞAHİN,^a
Dr. Kayıhan ULUÇ,^a
Dr. Tülin TANRIDAG,^a
Dr. Önder US^a

^aNöroloji AD,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 08.03.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 10.05.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Kayıhan ULUÇ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
kayihanu@yahoo.com

ÖZET Lambert-eaton miyastenik sendrom (LEMS), proksimallerde hakim kuvvet kaybı, yorgunluk ve otonomik bozukluğun olduğu bir nöromusküler kavşak hastalığıdır. Presinaptik bölgede bulunan voltaja bağlı kalsiyum kanallarına karşı gelişen otoantikörler patofizyolojinin temelini oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında kanser birlikteliği mevcuttur. Bu olgu sunumunda, uzun yıllardır başka klinik merkezlerde miyastenia gravis (MG) tanısıyla izlenen ve elektrofizyoloji laboratuvarımıza bel ve bacak bölgesinde ağrı, yürüme güçlüğü, kuvvet kaybı ve çift görme yakınmaları ile yönlendirilen 66 yaşındaki erkek hasta sunulmaktadır. Hastanın hem kliniği hem de elektrofizyoloji bulguları MG ile uyumlu bulunmamış, mevcut bulguları ve immünolojik tetkik sonuçları ile LEMS tanısı koyulan hastaya başlanan tedavi sonucunda klinik bulgularında anlamlı düzelme saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lambert-eaton miyastenik sendromu; miyasteniya gravis

ABSTRACT Lambert-eaton myasthenic syndrome (LEMS) is a neuromuscular junction disorder with progressive proximal weakness, fatigue and autonomic dysfunction. Antibodies directed against the presynaptic voltage-gated calcium channel play a central role in the pathophysiology of LEMS. Almost half of the patients with LEMS have cancer. Herein, we present a 66-years-old male patient who had been diagnosed as myasthenia gravis (MG). He admitted to our electrophysiology laboratory with back and leg pain, difficulty in walking, muscle weakness and double vision. However, his clinical and electrophysiological findings were not consistent with MG, and he was diagnosed as LEMS according to the relevant signs and immunological results. He showed significant clinical recovery with medical treatment.

Key Words: Lambert-eaton myasthenic syndrome; myasthenia gravis

Türkiye Klinikleri J Neur 2011;6(2):66-71

Lambert-eaton miyastenik sendrom (LEMS), proksimallerde hakim kuvvet kaybı, yorgunluk ve otonomik bozukluğun olduğu bir nöromusküler kavşak hastalığıdır. Nedeni presinaptik bölgede bulunan voltaja bağlı kalsiyum kanallarına karşı gelişen otoantikörlerdir. Her ne kadar miyastenia gravis (MG)'ten sonra en sık saptanan nöromusküler kavşak hastalığı olsa da, görülme sıklığı MG'nin ancak onda biridir.¹ Derin tendon reflekslerinde azalma ve otonomik anormallikler gibi klinik bulgular LEMS'i MG'den ayırt ettirebilse de, bazı hastalarda klinik belirti ve bulgulara dayanarak bu hastalıkları ayırt etmek zor olabilmektedir.² Böyle durumlarda elektrofizyolojik çalışmalar oldukça yol göstericidir.

LEMS, paraneoplastik bir nörolojik hastalık olarak da tanımlanmaktadır. Bunun nedeni, hastaların yaklaşık yarısının bir kanser ile ilişkili olarak ortaya çıkmalarıdır. Altta yatan kanser en sık küçük hücreli akciğer kanseriyken, nadiren prostat, meme, rektum kanserleri ve lenfoma ile LEMS birlikteliği de bildirilmiştir.^{3,4} Bu olgu sunumunda, uzun yıllar boyunca başka merkezlerce MG tanısıyla izlenen, ancak klinik, elektrofizyolojik ve immünolojik tetkikleri sonucunda LEMS tanısı alan bir hasta sunulmuştur. Hastaya başlanan tedavi sonucunda bulgularında belirgin düzelme saptanmıştır.

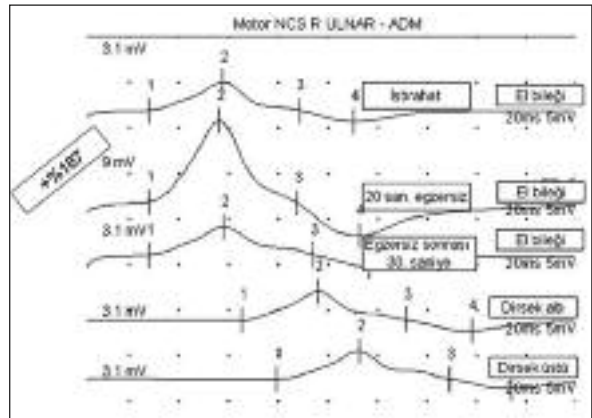
OLGU SUNUMU

Başka merkezlerce MG tanısıyla takip edilmiş olan 66 yaşında erkek hasta elektrofizyoloji çalışması için elektronöromiyografi (ENMG) laboratuvarımıza yönlendirildi. Hastanın alt ekstremitelerde hakim yaygın güçsüzlük, yorgunluk, bel ve bacak ağrısı, çift görme, bulanık görme ve göz kapaklarında asimetrik düşme yakınmaları mevcuttu. Bu yakınmalar gün içinde dalgalanmalar göstermekteydi. Hastanın güçsüzlüğü özellikle alt ekstremitte proksimal kısımlarında belirgin olup yürüme güçlüğüne neden olmaktaydı ve hasta baston kullanıyordu. Hastanın yakınmaları yaklaşık 5 yıldır devam etmekteydi ve dosyası incelendiğinde kendisine ardışık sinir uyarım testi ile MG tanısı konulmuş olduğu görüldü. Ancak, yakınmaları asetil kolin esteraz inhibitörü tedavisine kısmi yanıt vermişti. Ayrıca, MG açısından başka bir tedavi de almamıştı. Hastaya yürüme güçlüğü nedeniyle lomber manyetik rezonans görüntüleme yapılmış, L3-4 diskinde difüz protrüzyon ile birlikte sağ lateral kraniale doğru nöral kanal içinde migrasyon gösteren fragmanite ekstrüde herni olduğu rapor edilmiş, bunun üzerine de 2009 yılında diskektomi operasyonu yapılmıştı. Ancak, hasta operasyondan faydalanmadığını ve yakınmalarının aynı şekilde devam ettiğini belirtmişti. Öz ve soy geçmişinde başka özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde sağ göz kapağı pitotik olup yorma testi negatifti. Alt ekstremitte proksimallerinde daha belirgin olmak üzere, alt ve üst ekstremitte proksimal kaslarında hafif şiddette kuvvet kaybı mevcuttu. Atrofi tespit

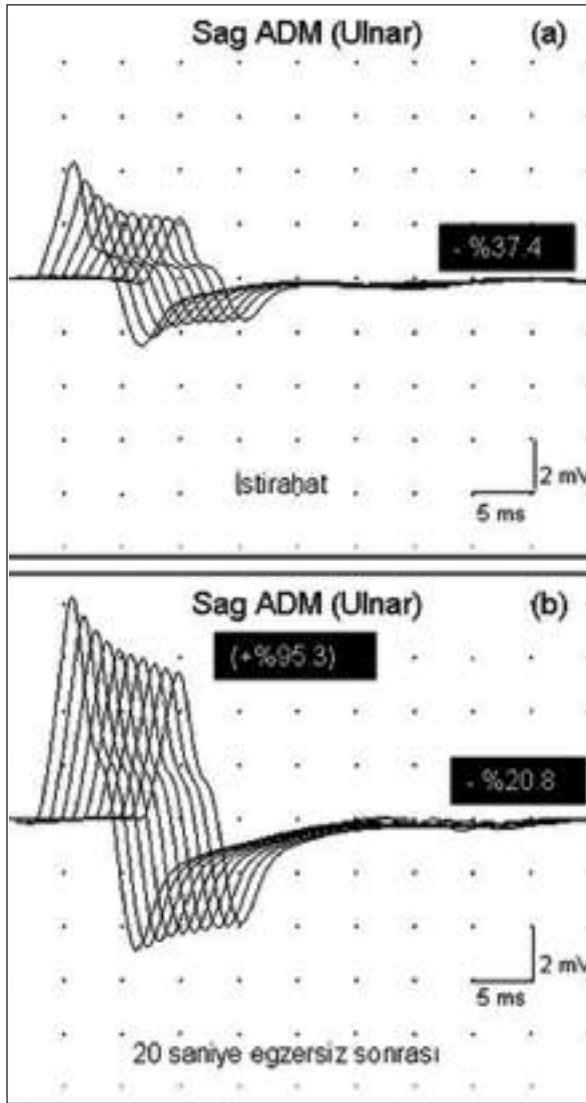
edilmedi. Bilateral üst ekstremitte derin tendon refleksleri azalmışken, patella ve aşıl refleksleri alınmadı. Elektrofizyolojik incelemelerde duyu sinir iletim çalışmaları normal sınırlardaydı. Ancak, hastanın çalışılan motor sinirlerine (sağ tibial, sol com. peroneal ve sağ ulnar) ait birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdüleri belirgin olarak düşüktü. Hastanın sağ ulnar motor siniri abdüktör digiti minimi (ADM) kasından kayıtlanarak yeniden istirahat ve 20 saniye izometrik egzersiz sonrası uyarıldığında BKAP amplitüdünde anlamlı yükselme olduğu ve amplitüdün 30 saniye sonunda bazal değerlere döndüğü saptandı (Şekil 1).

Duyu ve motor sinir iletim çalışmalarından sonra ardışık sinir uyarım incelemesi ADM kasında 2, 3, 5 ve 10 Hz frekansları ile gerçekleştirildi. Hasta daha yüksek frekanstaki uyarımları tolere edemediğinden 20, 30 ve 50 Hz ile uyarım yapılmadı. İstirahat halinde düşük frekanslarda BKAP amplitüd düşüklüğü ve buna eşlik eden ve tüm trase boyunca devam eden dekremental yanıt saptanırken, 20 saniye egzersiz sonrasında aynı test uygulandığında BKAP amplitüdünün belirgin yükseldiği ve dekremental yanıtın devam etmekte beraber oranının azaldığı saptandı (Şekil 2).

Hastanın iğne EMG incelemesi özellikle kuvvet kaybının belirgin olduğu proksimal ve distal kaslardan yapıldı ve normal olarak değerlendirildi.



ŞEKİL 1: Başlangıçta sağ ulnar motor sinir istirahat halinde uyarıldığında düşük amplitüdü BKAP elde edilirken, 20 saniye egzersiz sonrası BKAP amplitüdünde anlamlı inkremental yanıt saptandı (egzersiz sonrası fasilitasyon fenomeni). Egzersizden 30 saniye sonra BKAP amplitüdü yeniden düşük olarak saptandı.



ŞEKİL 2: Sağ ulnar motor sinirin 2 Hz ardışık sinir uyarım yöntemiyle uyarılması 1. potansiyelden 10. potansiyeye kadar dekremental bir yanıt olduğu saptandı (a). Aynı sinir aynı frekansta 20 saniye egzersizden sonra uyarıldığında BKAP amplitüdünün %95.3 oranında arttığı ve dekremental yanıtın istirahata göre azalmakla birlikte devam ettiği görüldü (b).

Daha sonra sol frontalis kasında gerçekleştirilen tek lif EMG çalışmasında incelenen 7 potansiyel çiftinin ortalama jitter değeri 142 μ s olarak saptandı. Tüm potansiyel çiftlerinin jitterleri artmıştı ve 6 potansiyel çiftinde blok vardı.

Elde edilen elektrofizyolojik bulgular sonucunda hastanın yakınmaları daha ayrıntılı sorgulandığında ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, impotans ve terleme azlığı gibi otonomik belirtileri olduğu öğrenildi. Tam kan sayımı, biyokimya,

eritrosit sedimentasyon hızı ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastanın LEMS tanısını desteklemek için gönderilen voltaja bağlı kalsiyum kanal antikor seviyeleri 646 fmol/mL (RIA yöntemi ile çalışıldı; referans aralığı: 0-1.5 fmol/mL) olarak saptandı. Tümör belirleyiciler ve olası paraneoplastik etiyolojiyi araştırmak için gönderilen otoantikorlar [anti-Hu, anti-Ri, anti-Ma2, anti-amphiphysin, anti-CV2 (anti-CRMP5), anti-Yo1] negatifti. Torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT), skrotal ultrasonografi normal sınırlarda saptandı. Tüm vücut pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT taraması planlandı. Hastanın tedavisi yeniden düzenlendi. Almış olduğu asetilkolin esteraz inhibitörü tedavisine devam edilirken, bu ilacın yanına dört eşit doza bölünmüş şekilde 80 mg/gün dimaminopiridin (DAP) ve iki eşit doza bölünmüş şekilde 100 mg/gün azatiyopirin tedavileri eklendi. Hastanın kontrol muayenesinde çift görme yakınmasının düzeldiği ve yürüme kapasitesinin arttığı tespit edildi. Hasta baston kullanmayı bıraktı.

TARTIŐMA

Bu olgu sunumunda, laboratuvarımıza yıllardır izlendiği MG tanısı ile başvuran ve almakta olduğu tedaviden kısmi yararlanması olan ancak muayene, serolojik ve elektrofizyolojik incelemeler sonrasında LEMS tanısı olarak uygulanan tedavi sonrası klinik durumunda düzelme saptanan bir hasta bildirilmektedir. Bilindiği üzere LEMS fluktuasyon gösteren güçsüzlük, çift görme, yorgunluk gibi nöromusküler kavşak hastalıklarında görülen klinik bulgulara ek olarak kendine has arefleksi ya da hiporefleksisi ve otonomik bulguların olabileği bir hastalıktır. Elektrofizyolojik bulguları tipiktir ve tedavisi MG'ye göre farklılık gösterir.

LEMS, presinaptik bölgede yer alan voltaja bağlı kalsiyum kanallarına karşı gelişen antikorlar sonucunda oluşan bir hastalıktır. Her yaş grubunda görülebilse de, daha sık olarak 40'lı yaşlarda başlar. Hastaların yaklaşık %50'sinde malignite mevcuttur ve en sık saptananı küçük hücreli akciğer kanseridir. Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastaların ise %3'ünde LEMS görülür.⁵ Ayrıca prostat, meme, rektum kanserleri ve lenfoma ile de LEMS birlikteliği bildirilmiştir.^{1,2} Kanser hücrelerinde yer

alan proteinlerin voltaja bağlı kalsiyum kanal proteinleri ile benzerlik göstermesi otoimmün yanıtı tetikleyerek hastalığa neden olmaktadır. Paraneoplastik olmayan LEMS hastalarında ise tip 1 Diabetes mellitus ve tiroid hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar sıklıkla görülür. Paraneoplastik ve otoimmün LEMS olguları benzer klinik ve bulgulara sahiptir. Ancak altta yatan malignite varlığında hastalık başlangıcı daha ileri yaşta ortaya çıkmakta ve klinik süreç daha gürültülü olabilmektedir.⁶ Bizim hastamızda, hastalık başlangıç yaşı ileri olmakla birlikte klinik süreç çok gürültülü değildi. Paraneoplastik sürece yönelik tümör belirleyiciler ve otoantikörler negatifti. PET-BT taraması planlandı. Paraneoplastik hastalık düşünülen tüm hastalara diğer paraneoplastik belirteçler negatif olsa da PET-BT tetkiki yapılması önerilmektedir. Ayrıca, maligniteye yönelik yapılan tüm tetkiklerin negatif çıkması durumunda da hastalar en az 2 yıl süre ile 6 ayda bir akciğer grafisi ile küçük hücreli akciğer kanserine yönelik incelenmelidir.⁷

LEMS klinik olarak MG'ye benzerlik gösterse de, bazı özellikler iki hastalığı birbirinden ayırt etmede yardımcıdır. Ekstraoküler ve bulbar kas tutulumu MG hastalarında daha sık görülürken, LEMS hastaları daha çok alt ekstremitelerinde güç kaybı yakınması ile başvururlar.^{2,8} Kuvvetsizlik egzersiz ve sıcaklık ile kötüleşir. Solunum kaslarının tutulumu başlangıç semptomu olarak nadirdir, ama hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkabilmektedir.⁹ Ağız kuruluğu, bulanık görme, konstipasyon ve ortostatik hipotansiyon gibi otonomik bulgular hastalar ayrıntılı sorgulandığında %75 oranında tespit edilir. Atrofinin eşlik etmediği simetrik proksimal kas kuvvetsizliği tipiktir ve buna bağlı olarak hastalar en çok yürüme güçlüğünden yakınır. Aslında muayene yapıldığında tespit edilen kuvvet kaybı hastanın yakınmaları ile kıyaslandığında çok minimaldir, hatta bazı hastalar konversiyon bozukluğu tanısı bile alabilir.² Belirti ve muayeneye yansıyan bulgu arasındaki çelişkinin temel nedeni fasilitasyon fenomeni ile açıklanabilir. Hasta istirahat halinde iken voltaja bağlı kalsiyum kanallarında yerleşen antikörler presinaptik alana kalsiyum geçişini engeller. Bunun sonucunda asetilkolin salınımı ve dolayısı ile kas uyarımı azalır ve bu kliniğe

kuvvet kaybı olarak yansır. Ancak, hastaya kuvvet muayenesi yapıldığında hastanın dirence yönelik istemli kas kontraksiyonu yapması kalsiyumun sinir terminali dışına çıkmasını önler ve bunun sonucunda presinaptik veziküllerden daha fazla asetil kolin salınır. Bu bir tür egzersiz sonrası fasilitasyondur ve bunun sonucunda kliniğe yansıyan kuvvet kaybı aslında var olandan daha az olur. LEMS hastalarında görülen refleks azalması veya kaybının da temelinde bu mekanizma yatmaktadır. Kısa süreli egzersiz sonrasında reflekslerin normoaktif hale gelebildiği bilinmektedir. Bu bulgular ışığında bizim hastamız değerlendirildiğinde klasik LEMS hastalarına benzer şekilde alt ekstremitelerde hakim simetrik kuvvet kaybı vardı ve hastanın yakınmalarının şiddetiyle kıyaslandığında elde edilen muayene bulguları minimaldi. Refleksleri alt ekstremitede alınamıyordu ve üst ekstremitelerde azalmıştı. Ancak, biz hastamızda egzersiz sonrasında refleks düzelmesi saptamadık.

LEMS hastalarında elektrofizyoloji bulguları tipiktir ve 3 klasik bulgu vardır; (a) istirahat halinde düşük olup kısa süreli egzersiz sonrası anlamlı şekilde artan BKAP amplitüdü (egzersiz sonrası fasilitasyon fenomeni), (b) düşük frekanslı ardışık sinir uyarımlarında dekremental yanıt, (c) kısa egzersiz veya yüksek frekanslı ardışık sinir uyarımı sonucunda oluşan inkremental yanıt.¹⁰ Önceleri tanı kriteri olarak egzersiz veya yüksek frekanslı uyarım sonrası \geq %100 inkremental yanıt kullanılırken, son yıllarda bu inkrement oranı daha aşağıya çekilmiştir. Oh ve ark., %60 ve üstü inkrement saptanmasının tanısallı duyarlılığının %97, özgüllüğünün %99 oranında olduğunu bildirmiş ve pratik uygulamaya bu oranlar yerleşmiştir.¹⁰ Yüksek frekanslı ardışık sinir uyarımı egzersiz sonrası fasilitasyon testine göre daha duyarlı olmakla birlikte ağırlı bir uygulamadır. Egzersiz sonrası fasilitasyon testi ise daha basit, kolay uygulanabilir ve kısadır. Ama klinik olarak LEMS düşünülen ve egzersiz testi sonrası tanısallı inkremental değer elde edilemeyen veya istemli kası yapamayan hastalarda yüksek frekanslı ardışık sinir uyarımı yapılması gereklidir.^{11,12} Bizim hastamızın uzun yıllar boyunca MG tanısı ile takip edilmesinin nedeni daha önceden yapılmış olan ardışık sinir uyarım testinin sadece

dekremental yanıtı değerlendirmesiydi. Oysa istirahat halinde düşük olan BKAP amplitüdün egzersiz sonrası anlamlı artış gösterdiğinin saptanması ve/veya egzersiz sonrası veya yüksek frekanslarda ardışık sinir uyarım testiyle inkremental yanıtın saptanması ile doğru tanı konulabilirdi. Ayrıca dekrement paterninin incelenmesi de doğru tanıya yönlendirebilirdi. Bilindiği üzere MG hastalarında iki tür dekrement paterni vardır; (a) birinci yanıtta göre ikinci yanıtın amplitüdü düşer, daha sonraki yanıtlar aynı kalır veya dördüncü-beşinci cevaplardan sonra artar, (b) amplitüd, ikinci yanıtın ardından dördüncü veya beşinci cevaplara kadar giderek düşer, daha sonraki cevaplar aynı kalır veya artar. LEMS'de de bu iki dekremental patern görülebilir. Ancak, bizim hastamızda saptadığımız ve şeklini sunduğumuz, ikinci yanıtın ardından amplitüdün düşmeye devam ettiği patern MG hastalarında görülmez, bu tür patern LEMS ve botulizme özgüdür.¹³

LEMS hastalarında saptanan BKAP amplitüd düşüklüğü nöropatik veya nöronopatik süreçlerde de görülebilir. Ancak LEMS'de nöropatilerden farklı olarak duyuşal potansiyeller normaldir ve egzersiz sonrası BKAP amplitüdünde artış gözlemlenir. Ancak unutulmamalıdır ki LEMS, paraneoplastik süreçlerle beraberlik göstermektedir ve paraneoplastik süreçlerde nöropatik bulgulara neden olabilir. Bu nedenle LEMS'i olan bir hastada yine paraneoplastik bir süreç nedeniyle ya da tamamen bağımsız bir sebeple nöropati birlikteliği görülebilir.

Voltaja bağlı kalsiyum kanal antikorları, LEMS'e ait klinik ve elektrofizyolojik bulguları olan hastalarda doğrulayıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Test tek başına tanı koydurucu de-

ğildir. Malignansi varlığında veya ALS ile birlikte de görülebilir.¹⁴

LEMS tedavisinde semptomatik olarak kullanılan ilk ajan guanidindir.¹⁵ Ancak belirgin toksisitesinden dolayı kullanımı sınırlanmıştır. Aminopiridinler ise sinir terminal membranında depolarizasyon süresini potasyum kanalları üzerinden uzatarak presinaptik kalsiyum girişini ve böylelikle asetilkolin salınımını artırırlar. 3,4 diaminopiridin santral sinir sistemi penetrasyonu en düşük olan ve bu nedenle en iyi tolere edilen aminopiridin türevidir. Günlük maksimum dozu 80 mg olup genellikle 4 eşit doza bölünmüş olarak verilir.¹⁶ Günümüzde semptomatik tedavide birinci basamakta kullanılan bu ajan etkin ve güvenilirdir. Diğer bir semptomatik ilaç olan asetilkolin esteraz inhibitörlerinin etkinliği aminopiridine göre düşük olmakla birlikte yine de tedavide kullanılmaktadır. Plazma değişimi, IVIG ve oral immünsüpresifler gibi immünolojik tedaviler belirgin güçsüzlüğü olan ve semptomatik tedavilere kısıtlı yanıtı olan hastalara başlanabileceği gibi, aynen MG tedavisinde uygulandığı gibi tedavinin başlangıcından itibaren remisyonu indüklemek için de kullanılabilir.¹⁷ Paraneoplastik LEMS olgularında altta yatan hastalığa yönelik tedavi verilmektedir.

Sonuç olarak, LEMS MG'ye benzerlik gösterse de klinik, elektrofizyolojik ve serolojik incelemeler ile bu iki hastalığı ayırt etmek mümkündür. LEMS tanısı koyulduktan sonra ilk olarak altta yatan malignansi ihtimaline karşı gerekli araştırmalar yapılmalı ve tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Semptomatik tedavi temel alındığında ilk basamakta diaminopiridin kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Harper C, Lambert EH. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: Kaminski HJ, ed. *Current Clinical Neurology: Myasthenia Gravis and Related Disorders*. 1st ed. Totowa NJ: Humana Press; 2003. p.269-91.
- Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, Van Doorn PA, Van Engelen BG, Hintzen RQ, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):766-8.
- Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000;54(11):2176-8.
- Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, van Engelen BG, van der Kooij AJ, Kuks JB. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004;63(2):397-8.
- Payne M, Bradbury P, Lang B, Vincent A, Han C, Newsom-Davis J. Prospective study into the incidence of Lambert Eaton myasthenic syndrome in small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(1):34-8.
- Wirtz PW, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome has a more progressive course in patients with lung cancer. *Muscle Nerve* 2005;32(2):226-9.
- Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2004; 24(2):149-53.

8. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104(4):359-63.
9. Laroche CM, Mier AK, Spiro SG, Newsom-Davis J, Moxham J, Green M. Respiratory muscle weakness in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Thorax* 1989;44(11):913-8.
10. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan HF Jr. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005;32(4):515-20.
11. Tim RW, Sanders DB. Repetitive nerve stimulation studies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1994;17(9): 995-1001.
12. 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(5):572-5.
13. Baslo MB, Deymeer F, Serdaroglu P, Parman Y, Ozdemir C, Cuttini M. Decrement pattern in Lambert-Eaton myasthenic syndrome is different from myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16(7):454-8.
14. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332(22):1467-74.
15. Oh SJ, Kim KW. Guanidine hydrochloride in the Eaton-Lambert syndrome. Electrophysiological improvement. *Neurology* 1973;23(10): 1084-90.
16. Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, Morgan MB. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve* 2009;40(5):795-800.
17. Neyal M, Akçalı A, Neyal A. [Drug treatment in neuromuscular junction diseases]. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2010;3 (1):185-91.