



Tata Laksana *Lambert Eaton Myasthenic Syndrome*

Marcellinus Michael,¹ Widyawati Suhendro²

¹Resident Medical Officer, ²Neurologist Gading Pluit Hospital, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) merupakan gangguan taut neuromuskular akibat reaksi paraneoplastik atau autoimun. Lebih dari setengah kasus LEMS berhubungan dengan *small cell lung carcinoma* (SCLC). Manifestasi klinis utama adalah kelemahan otot. Patofisiologi penyakit ini adalah serangan antibodi terhadap *voltage-gated calcium channels* (VGCCs) saraf terminal presinaptik, mengakibatkan berkurangnya kadar neurotransmitter asetilkolin (ACh). Berbagai tata laksana seperti tata laksana tumor, *immunomodulatory*, dan simtomatik telah diteliti, namun diperlukan penelitian lebih lanjut.

Kata Kunci: *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, neuromuskular, *small cell lung carcinoma*.

ABSTRACT

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is a neuromuscular junction disorder resulting from a paraneoplastic or autoimmune reaction. More than half LEMS cases are associated with small cell lung carcinoma (SCLC). The main clinical manifestation is muscle weakness. The pathophysiology is due to the generation of the autoantibodies against voltage-gated calcium channels (VGCCs) on presynaptic nerve terminals leading to a decrease in neurotransmitter acetylcholine (ACh). Various treatments such as tumor treatments, immunomodulatory, and symptomatic treatment have been studied, but further research is needed. **Marcellinus Michael, Widyawati Suhendro. Management of Lambert Eaton Myasthenic Syndrome.**

Keywords: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, neuromuscular, small cell lung carcinoma.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Lambert-Eaton myasthenic syndrome merupakan gangguan taut neuromuskular yang langka, prevalensinya 46 kali lebih rendah dibandingkan *myasthenia gravis* (MG).¹ Namun, insiden tahunan LEMS hanya 10-14 kali lebih rendah daripada MG.¹ LEMS memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan MG, terutama jika berkaitan dengan *small cell lung carcinoma* (SCLC).¹ Pada 50% penderita LEMS juga terdiagnosis kanker paru jenis SCLC. Sebagian besar penderita LEMS adalah laki-laki. LEMS tanpa paraneoplasia memiliki prognosis lebih baik dibandingkan LEMS dengan SCLC.¹

PATOFISIOLOGI

Pada neuron, *voltage-gated calcium channel* (VGCCs) memainkan peran utama dalam pelepasan neurotransmitter. Saat saraf terminal presinaps dalam fase depolarisasi, VGCCs teraktivasi, menyebabkan masuknya ion kalsium dan menginisiasi pelepasan

asetilkolin (ACh) dari vesikel asetilkolin (ACh).² ACh kemudian berikatan dengan reseptor ACh neuron postsinaps untuk menghasilkan kontraksi otot. Repolarisasi neuron terjadi ketika ion kalium (K⁺) keluar melalui VGCCs. Pada LEMS, antibodi menghalangi VGCCs tipe P/Q di presinaps motor neuron mencegah masuknya ion kalsium dan pelepasan ACh.^{2,3}

Penyebab LEMS secara garis besar dibagi dua, yaitu berkaitan dengan kanker dan yang tidak berkaitan dengan kanker.¹ Penyebab LEMS yang tidak berkaitan dengan kanker masih ditelusuri, beberapa bukti menunjukkan komorbiditas penyakit autoimun dapat meningkatkan risiko kejadian LEMS.³ Kanker yang paling banyak menyebabkan LEMS adalah SCLC. Kanker lain, seperti kanker prostat dan timoma, juga dapat menyebabkan LEMS.¹ Antibodi dapat menghalangi VGCCs tipe N pada beberapa kasus LEMS dengan kanker.¹ Pada 64% kasus LEMS dengan SCLC ditemukan antibodi terhadap SOX1, yaitu

antigen imunogenik pada SCLC.¹ Kelemahan otot, hilangnya refleks tendon, dan disfungsi otonom antara lain merupakan akibat penurunan jumlah ACh di sinaps.^{2,4}

EPIDEMIOLOGI

LEMS biasanya ditemukan pada usia 50-70 tahun. LEMS berkaitan dengan kanker lebih sering pada laki-laki, sedangkan prevalensi LEMS yang tidak berkaitan dengan kanker sama antara laki laki dan perempuan.³

Diagnosis LEMS sering terlambat, terutama pada kasus LEMS yang tidak berkaitan dengan kanker, rata-rata durasi penyakit sebelum diagnosis adalah 17 bulan, sedangkan yang berkaitan dengan kanker durasinya 3,5 bulan.³ Sebanyak 15 kasus LEMS pediatrik telah dilaporkan, 3 kasus di antaranya berkaitan dengan SCLC.⁵ Diagnosis LEMS pada pediatrik sering tertukar dengan distrofi otot.⁵

Alamat Korespondensi email: marcellinusmichael0@gmail.com, suhendrowidyawati@gmail.com

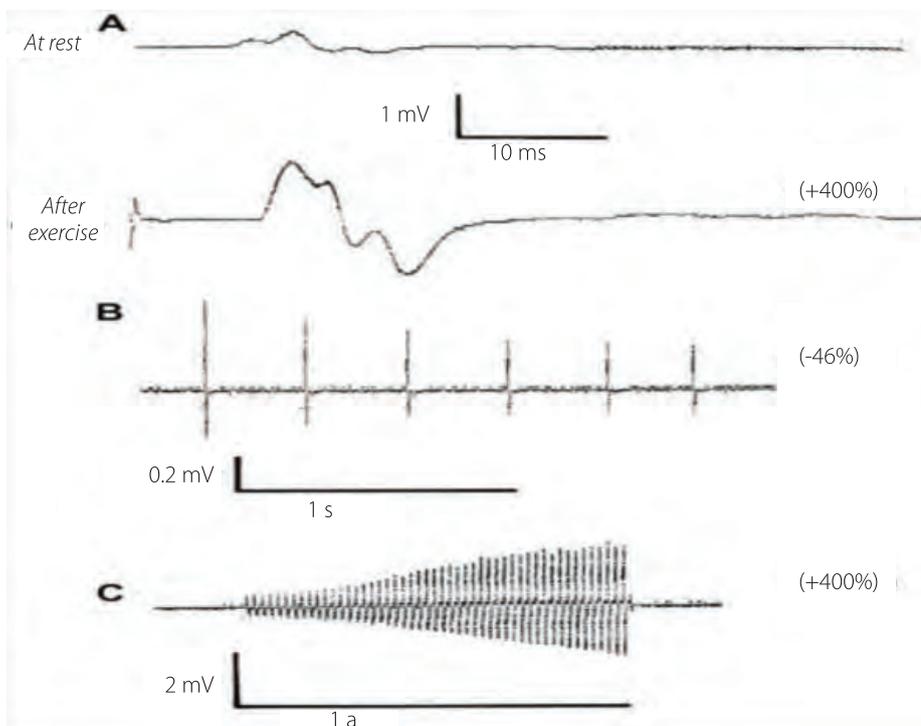


KLINIS

Manifestasi klinis LEMS paling umum adalah kelemahan tungkai bertahap, dari proksimal ke distal hingga melibatkan kaki dan tangan, dan dari kaudal ke kranial, hingga akhirnya mencapai daerah okulobulbar.⁵ Kelemahan dapat tampak dari gaya berjalan tidak wajar, sulit naik turun tangga, dan sulit berdiri dari posisi duduk.³ Aktivitas singkat dapat meningkatkan kekuatan otot; beberapa pasien melaporkan perbaikan gejala saat sore – malam hari.³

Manifestasi klinis lain dapat berupa mulut kering, mata kering, disfungsi ereksi, konstipasi, hipotensi postural, palpitasi, dan disfagia.^{3,5} Jika ada ataksia perlu dicurigai LEMS paraneoplastik dengan degenerasi serebelum, yang disebabkan berkurangnya VGCCs tipe P/Q pada lapisan molekuler serebelum.³ LEMS dengan degenerasi serebelum diperkirakan mencapai 10% total populasi pasien LEMS dengan SCLC.³ Kebiasaan merokok dapat menyebabkan LEMS dengan SCLC.¹ Pemeriksaan penunjang diagnosis LEMS dengan uji serologi dan *repetitive nerve stimulation* (RNS).⁵

Diagnostik



Gambar 1. Hasil RNS *M. abductor digiti minimi* penderita LEMS.⁵

Keterangan: (A) Gambaran RNS saat istirahat dan aktivitas. (B) Gambaran CMAP dengan RNS stimulasi lemah, (C) Gambaran CMAP dengan RNS stimulasi kuat.⁵

Temuan serum titer antibodi terhadap VGCCs yang tinggi sangat mendukung diagnosis LEMS. Antibodi VGCCs P/Q dilaporkan terdapat pada 100% kasus LEMS dengan SCLC dan 90% pada LEMS yang tidak berkaitan dengan kanker.⁵ Antibodi terhadap VGCCs N ditemukan umumnya pada LEMS dengan kanker paru.⁵ Antibodi terhadap VGCCs L juga telah dilaporkan terdapat pada sebagian kecil LEMS, namun efek patogeniknya tidak sama dengan VGCC P/Q. Adanya antibodi terhadap VGCC N dan VGCC L tanpa adanya antibodi VGCC P/Q tidak dapat langsung mendiagnosis LEMS.³

Pada 64% pasien LEMS ditemukan antibodi terhadap SOX1, yaitu antigen imunogenik pada SCLC. Penelitian Sabater, *et al*, menunjukkan bahwa adanya antibodi SOX1 dapat menjadi predisposisi LEMS SCLC.⁶

Temuan elektrofisiologis pada LEMS dipaparkan pertama kali oleh Eaton dan Lambert, yaitu, (1) amplitudo CMAP rendah saat istirahat, (2) penurunan respons dengan RNS stimulasi lemah, dan (3) peningkatan respons pada stimulasi kuat atau sesaat setelah olahraga.⁵

Stimulasi RNS lemah (2-3 Hz) menghasilkan penurunan respons karena berkurangnya ACh di celah sinaps. Setelah olahraga selama 10-30 detik, nilai CMAP pada LEMS meningkat 2 kali lipat dibandingkan saat istirahat. Hal tersebut karena banyaknya ion kalsium yang masuk, sehingga pelepasan ACh meningkat.⁵ Setelah olahraga singkat (minimal 10 detik), stimulasi RNS lemah perlu diulang dengan interval 30 detik selama 3-5 menit.³ Stimulasi RNS lemah biasanya dilakukan pada suhu tinggi sekitar 34°C (93.2°F).³ Stimulasi RNS kuat (20-50 Hz) menghasilkan peningkatan CMAP lebih dari 100% pada 70% pasien, namun stimulasi tersebut menimbulkan nyeri.⁵ Tidak semua otot menunjukkan kelemahan yang sama. Oleh karena itu, perlu pemeriksaan beberapa otot.³ Otot yang paling sensitif untuk deteksi gangguan elektrofisiologis pada LEMS adalah *M. abductor digiti minimi*, *M. abductor pollicis brevis*, dan *M. anconeus*.⁵

Hasil RNS tidak normal dapat ditemukan pada gangguan neuromuskular lain; diperlukan EMG untuk menyingkirkan etiologi kelemahan otot proksimal, seperti miopati dan radikulopati.³ Pemeriksaan EMG pada LEMS dapat menggambarkan ketidakstabilan potensial aksi.⁵

Elektromiografi serat tunggal (SFEMG) sering menunjukkan hambatan transmisi; dikatakan lebih sensitif dibandingkan RNS. Namun, RNS lebih banyak tersedia dan lebih berguna untuk membedakan antara MG dan LEMS.¹

Disfungsi otonom dapat terjadi pada mayoritas pasien LEMS, paling sering berupa mulut kering dan impotensi pria. Keluhan lain seperti mata kering, konstipasi, dan gangguan berkemih juga dapat ditemukan. Penyebab disfungsi otonom pada LEMS diperkirakan karena adanya *autoantibody* yang menyerang kanal kalsium.⁷

Penilaian Keparahan

Beberapa cara penilaian keparahan LEMS antara lain *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) score, *Subject Global Impression score*, dan *Triple Timed Up and Go* (3TUG) test.³ 3TUG merupakan penilaian yang paling dapat diandalkan, mudah, dan tidak invasif.³ Pada penilaian ini, pasien diminta berdiri dari posisi duduk, lalu berjalan sepanjang kurang lebih 3 meter, putar balik menuju ke kursi kemudian duduk kembali di kursi tersebut. Prosedur ini



diulang 3 kali, lalu dihitung rata-rata waktu yang diperlukan untuk setiap prosedur. Tingkat kelelahan dinilai dari perbaikan atau perburukan rata-rata waktu yang diperlukan. Penilaian 3TUG tidak digunakan untuk mendiagnosis LEMS, namun untuk melihat tingkat keparahan LEMS.³ Penilaian ini dapat juga digunakan untuk melihat perjalanan penyakit LEMS. QMG bukan yang terbaik karena menilai fungsi okuler dan bulbar yang jarang pada LEMS.³

TATA LAKSANA

Tata laksana LEMS terdiri dari 3 lini utama, yaitu pengobatan tumor, simtomatik, dan *immunomodulatory*.⁸ Hasil terapi *AChE inhibitor* biasanya tidak signifikan, cukup baik untuk gejala mulut kering. Untuk tata laksana simtomatik, *pyridostigmine*, *guanidine*, *4-aminopyridine*, dan *3,4-diaminopyridine* (3,4-DAP) telah diuji coba.⁵ Pengobatan *immunomodulation* dapat dipertimbangkan pada kasus LEMS berat; rekomendasi terapinya mirip pengobatan *myasthenia gravis* (MG). Plasmaferesis dapat menstabilkan keadaan krisis LEMS.⁷ Pengobatan *immunomodulatory* dapat dipertimbangkan apabila pengobatan simtomatik tidak berhasil.⁸

Simtomatik

Gejala LEMS disebabkan karena berkurangnya pelepasan ACh.⁷ Oleh karena itu, pengobatan simtomatik ditujukan untuk meningkatkan konsentrasi ACh di taut neuromuskular.

Terapi simtomatik LEMS pertama adalah penghambat kolinesterase (AChE). Cara kerjanya adalah menghambat degradasi ACh. Monoterapi penghambat AChE pada LEMS dianggap tidak banyak bermanfaat.⁷ Pada pengobatan penghambat AChE, Wirtz, *et al*, menyimpulkan tidak ada perubahan pada CMAP ataupun kekuatan otot.⁹

Obat simtomatik lain adalah *guanidine hydrochloride*. Cara kerjanya adalah dengan meningkatkan kadar kalsium dengan cara menghambat kanal kalium, sehingga terjadi pemanjangan aksi potensial. Verschuuren, *et al*, meneliti bahwa *guanidine* dapat meningkatkan kekuatan otot pada beberapa kasus.¹⁰ *Guanidine* tidak banyak digunakan karena potensi efek samping depresi sumsum tulang dan gagal ginjal.⁷

Obat simtomatik lain adalah *3,4-diaminopyridine*

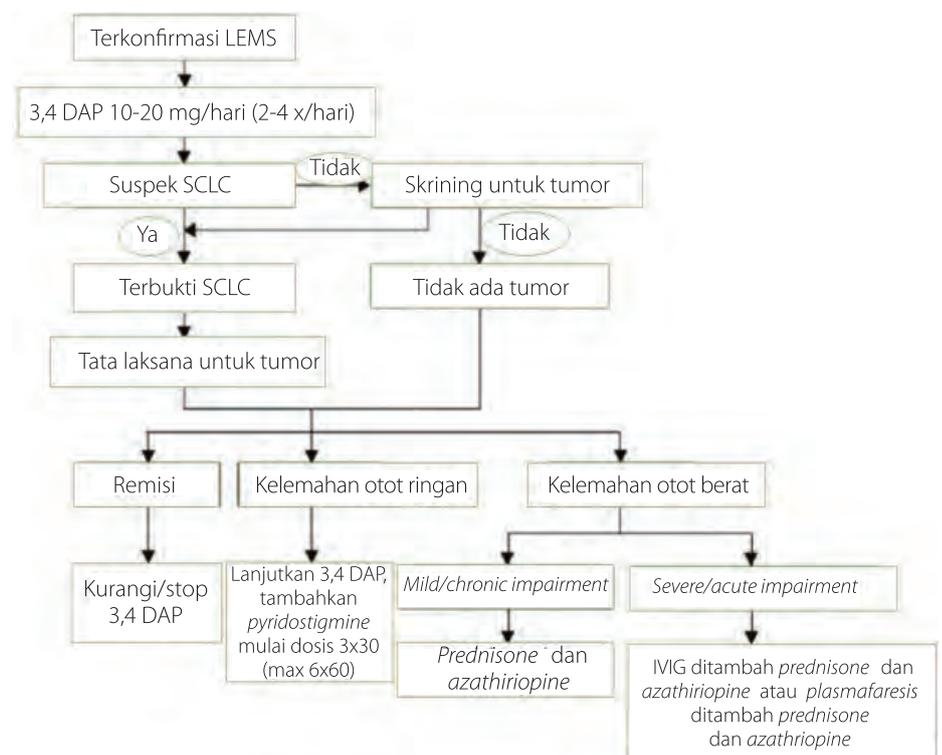
(3,4 DAP). 3,4 DAP bekerja memblokir kanal kalium menyebabkan pemanjangan depolarisasi kanal kalsium, sehingga jumlah ion kalsium meningkat, berujung pada peningkatan pelepasan ACh di celah sinaps.^{4,7,8} Dosis 3,4-DAP adalah 10–20 mg oral tiga kali sehari. Dosis maksimal yang direkomendasikan yaitu 80 mg per hari.⁵ 3,4 DAP sampai saat ini yang paling efektif dan dianggap sebagai lini pertama untuk tata laksana LEMS, baik yang berkaitan maupun yang tidak berkaitan dengan kanker.⁴

3,4 DAP

McEvoy, *et al*, meneliti pemberian 3,4-DAP secara *randomized double-blind* pada 12 pasien LEMS, 7 di antaranya telah terbukti kanker. Hasil penelitian menunjukkan perbaikan signifikan pada *neurologic disability score*, perubahan amplitudo CMAP, dan fungsi otonom pada dosis hingga 100 mg per hari dibandingkan plasebo.¹¹ Satu pasien menderita kejang setelah 10 bulan pengobatan 3,4 DAP. 3,4 DAP intravena sama baiknya dengan per oral. Penelitian Wirtz, *et al*, menunjukkan tidak ada manfaat tambahan kombinasi 3,4 DAP dengan *pyridostigmine*.⁹ Wirtz, *et al*, juga mendapatkan tidak ada manfaat terapi *pyridostigmine* tunggal dibandingkan plasebo.⁹ Namun, penelitian

ini menunjukkan bahwa *pyridostigmine* dapat menjadi terapi tambahan LEMS.⁹ Walau manfaatnya terbatas, kecepatan *onset* kerja, efek samping yang sedikit, ketersediaan, dan biaya murah menjadikan obat ini sebagai opsi tambahan untuk LEMS.²

Cochrane review (2011) menunjukkan bukti kuat 3,4 DAP dapat memperbaiki fungsi otot dan CMAP pasien LEMS.¹² Selain itu, 3,4 DAP juga dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping paling sering yaitu kesemutan sekitar mulut, kebas daerah jari, dan gangguan gastrointestinal. Kejang dapat terjadi bila dosis lebih dari 100 mg per hari.⁵ McEvoy, *et al*, melaporkan kasus kejang setelah dosis 3,4 DAP naik dari 90 mg/hari menjadi 100 mg/hari.¹¹ Tidak ada laporan efek samping kejang pada dosis 3,4 DAP 40 mg/hari.¹¹ Pada penelitian Sanders, *et al*, dengan 45 pasien LEMS yang diberi 3,4 DAP, 3 pasien mengalami kejang. Pasien pertama metastasis otak dengan dosis 3,4 DAP 60 mg/hari. Pasien kedua dengan 3,4 DAP 100 mg/hari dan *theophylline*, kejang tidak kambuh setelah *theophylline* dihentikan. Pasien ketiga kejang dalam pengobatan 3,4 DAP 100 mg/hari; saat dosis diturunkan, kejang tidak kambuh selama 10 tahun.¹³ Risiko kejang sangat dipengaruhi dosis 3,4 DAP.⁸ Kontraindikasi 3,4 DAP yaitu epilepsi dan asma tidak terkontrol.⁷



Gambar 2. Algoritma tata laksana pada LEMS.¹⁴



3,4-DAP pertama kali disetujui untuk digunakan pasien LEMS di Eropa pada Desember 2009.⁵ 3,4 DAP telah direkomendasikan oleh European Federation of Neurologic Societies sebagai terapi lini pertama LEMS sejak tahun 2010.⁵ Titulaer, *et al*, membuat algoritma tata laksana LEMS yang tampak pada Gambar 2.¹⁴

Amifampridine

Saat ini, 3,4-DAP dasar belum mendapat persetujuan FDA untuk tata laksana LEMS di Amerika Serikat. *Amifampridine phosphate* (bentuk garam dari 3,4-DAP) telah terbukti lebih stabil (dapat disimpan pada suhu kamar) dibandingkan 3,4 DAP. *Amifampridine phosphate* telah mendapat persetujuan FDA untuk tata laksana LEMS sejak tahun 2013.¹⁵

Sebuah uji klinis menilai efektivitas dan keamanan *amifampridine phosphate* pada 38 pasien LEMS dilakukan di 18 tempat di Amerika Serikat, Uni Eropa, dan Rusia.¹⁶ Total dosis harian *amifampridine phosphate* 15-80 mg per hari, dibagi dalam 3-4 dosis, dengan dosis maksimal 20 mg per dosis. Evaluasi pada hari ke-8 dan hari ke-14.¹⁶ Terjadi perbaikan signifikan pada hari ke-14 pada penilaian *quantitative myasthenia gravis score*, *Timed 25-foot-walk-test speed* dan perbaikan CMAP otot *abductor digiti minimi* saat istirahat dengan stimulasi tunggal maksimal di nervus ulnaris.⁵ *Amifampridine phosphate* dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping paling banyak adalah parestesi sekitar mulut (40%) dan jari (34%), mual, dan nyeri kepala.^{4,5} Pada uji coba ini, 10 pasien tidak mengikuti protokol. Studi ini menunjukkan efektivitas untuk LEMS *amifampridine phosphate* adalah baik.⁵

IVIg

Pada LEMS progresif dan kelemahan yang refrakter, imunoglobulin intravena (IVIg) dapat menjadi terapi lini pertama, dengan dosis 2 g/kgBB selama 3-5 hari diikuti 1 g/kg setiap minggu.¹⁷ IVIg dapat digunakan terutama jika *amifampridine* tidak memperbaiki gejala klinis.

Bain, *et al*, melakukan penelitian *randomized double-blind, placebo-controlled*, melibatkan pasien LEMS tanpa karsinoma menunjukkan bahwa pengobatan IVIG (1 g/kgBB/hari) selama dua hari menghasilkan perbaikan signifikan kekuatan ekstremitas (diukur dengan miometri), yang puncaknya pada 2-4 minggu dan bertahan hingga 8 minggu.¹⁸ Laporan kasus lain menunjukkan bahwa IVIG bermanfaat sebagai terapi jangka pendek ataupun jangka panjang, terutama pada kasus obat immunosupresif tidak sepenuhnya efektif.¹⁹

Pertukaran plasma (*plasma exchange*) dapat dipilih jika ada kontraindikasi IVIG.⁸ Pertukaran plasma selama 5 hari dengan mengeluarkan 3-4 liter setiap hari dapat memperbaiki gejala LEMS berkaitan kanker ataupun yang tidak berkaitan dengan kanker. Efek pertukaran plasma akan terlihat setelah 2 minggu dan perlahan hilang setelah 6 minggu.⁵

Imunosupresi

Pilihan terapi lain yaitu imunosupresi oral. *Prednisolone* jangka panjang dan *azathioprine* dapat dipertimbangkan dengan regimen pengobatan kombinasi seperti untuk MG (*prednisolone* 1,5 mg/kgBB selang 1 hari, *azathioprine* 2,5 mg/kgBB per hari). Efektivitasnya ditunjukkan dalam sebuah studi retrospektif oleh Maddison, *et al*.²⁰ Studi ini mencakup 47 pasien LEMS tanpa paraneoplasia, 90% pasien tersebut diberi obat kombinasi *prednisolone* dan *azathioprine*, 43% mencapai remisi klinis dalam 3 tahun pertama pengobatan. *Prednisolone* (dapat dikombinasikan dengan *azathioprine*) masih tetap diperlukan setelah 3 tahun *follow up*, 14% mencapai remisi klinis.^{5,20}

Penelitian pada 73 pasien LEMS (42% terbukti kanker paru) menunjukkan bahwa *prednisolone* dosis tinggi hanya menghasilkan perbaikan gejala ringan hingga sedang, dan akan hilang bila dosis *prednisolone* diturunkan.⁵

Medikamentosa Lain

Rituximab dapat dipertimbangkan jika tidak ada perbaikan pada terapi 3,4 DAP atau IVIG.^{8,17} Obat-obat kemoterapi, seperti *vincristine*, *doxorubicin*, dan *cyclophosphamide* dikatakan efektif pada pasien LEMS dengan SCLC, namun manfaatnya sedikit.⁵ Pada penelitian atas 16 pasien LEMS dengan SCLC, 13 mendapat pengobatan spesifik untuk tumor dan sebagian besar juga mendapat tata laksana farmakologis dan imunologis. Tujuh dari 11 pasien yang bertahan lebih dari 2 bulan setelah pengobatan tumor menunjukkan perbaikan fungsi neurologis, namun hanya 1 yang mengalami remisi komplit setelah 7 tahun pengobatan kanker.²¹

PROGNOSIS

Prognosis LEMS tergantung pada keganasan SCLC. Oleh karena itu, perlu penapisan rutin seperti CT *thorax*, *PET scan*, dan bronkoskopi.⁷ Bila hasilnya negatif, dilakukan penapisan ulang setiap 3-6 bulan sampai 2 tahun.^{3,7} Pertimbangkan penapisan lebih ketat pada pasien LEMS dengan skor >3 pada *Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction (DELTA-P)*.³ Kebanyakan kasus LEMS dengan SCLC prognosinya buruk. Jika keganasannya dapat dikontrol dengan baik, perbaikan simptomatik dapat perlahan, meskipun perbaikan sepenuhnya jarang terjadi.¹

SIMPULAN

Pengobatan LEMS terdiri dari 3 lini, yaitu pengobatan tumor, simptomatik, dan *immunomodulatory*. Pengobatan simptomatik lini utama adalah *amifampridine phosphate* (bentuk garam dari 3,4 DAP). Pengobatan *immunomodulatory* dapat diberikan bila pasien tidak responsif dengan *amifampridine phosphate*. Pilihan pengobatan tumor antara lain *rituximab*, *vincristine*, *doxorubicin*, dan *cyclophosphamide*.

DAFTAR PUSTAKA

- Jayarangaiah A, Kariyanna PT. Lambert eaton myasthenic syndrome [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507891/>
- Pascuzzi RM, Bodkin CL. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: New developments in diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:3001-22.
- Raja SM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and botulism. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(6):1596-614.
- Yoon CH, Guha JO, Smith A, Buschur P. Amifampridine for the management of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: A new take on an old drug. *Sagepub* 2020;54(10):57-63.
- Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin*. 2018;36(2):379-94.
- Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008;70:924-8



7. Linguist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert–Eaton myasthenic syndrome: Focus on use of amifampridine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:341-9. doi: 10.2147/NDT.S10464.
8. Antoine JC, Camdessanche JP. Treatment options in paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(2):210-23. doi: 10.1007/s11940-012-0210-9.
9. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JGC, 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;86:44–8
10. Verschuuren JJ, Wirtz PW, Titulaer MJ, Willems LN, van Gerven J. Available treatment options for the management of Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:1323–36
11. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med*. 1989;321:1567–71
12. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD003279
13. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000;54:603–7
14. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1098–107
15. Raust JA, Goulay-Dufay S, Le Hoang MD, Pradeau D, Guyon F, Do B. Stability studies of ionised and non-ionised 3,4-diaminopyridine: hypothesis of degradation pathways and chemical structure of degradation products. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;43:83–8
16. Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, Alsharabati M, Dimachkie M, Blanco JM, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve* 2016;53(5):717–25
17. Anderson C, Guidon A, Khan F, Thomas A, Riehle C, Hehir M, et al. Case report of Lambert Eaton myasthenic syndrome in a patient with small cell lung cancer on immune checkpoint inhibitor therapy. Burlington, USA: OBM Neurobiology; 2021.
18. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47:678–83
19. Illa I. I Mlg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: Current status. *J Neurol*. 2005;252(Suppl 1):114–8
20. Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001;70(2):212–7.
21. Chalk CH, Murray NM, Newsome-Davis J, O'Neill JJH, Spiro SG. Responses of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung cancer. *Neurology* 1990;40:1552–6