psychopraxis. neuropraxis 2018 · 21:65–68
<https://doi.org/10.1007/s00739-018-0457-3>
 Online publiziert: 8. März 2018
 © Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.

Marcus Erdler

Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen, Neurologische Abteilung, Donauspital Wien, SMZ-Ost, Wien, Österreich

Diagnose: Lambert-Eaton-Myasthenes-Syndrom

Komplexe klinische Präsentation im Rahmen einer Autoimmunerkrankung führt zur Diagnose LEMS

Einleitung

Eine 80-jährige Patientin wird aufgrund einer zunehmenden Gangstörung an unserer Abteilung vorstellig. Es bestehen Polyarthralgien und ein Schmerzsyndrom der Rückenmuskulatur. Bei langjähriger Dermatomyositis mit derzeit unauffälliger Kreatinkinase (CK) klagt die Patientin über zunehmende Morgensteifigkeit, Gelenkschmerzen, starke permanente Rückenschmerzen, ungerichteten Schwindel und Kribbelparästhesien in Füßen und Händen sowie eine in letzter Zeit zunehmende Ermüdung bei bereits geringer körperlicher Anstrengung.

Zur Behandlung der Dermatomyositis wurden bereits Azathioprin und Mycophenolat mofetil eingesetzt, beides musste aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden. Methotrexat wurde wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht in Erwägung gezogen, sodass die Patientin eine Zeit lang ohne spezifische Therapie war.

Klinisch präsentierte sich die Patientin mit einer deutlich eingeschränkten Gehstrecke, einem unsicheren Gangbild, etwas distal betonter generalisierter Atrophie der Extremitätenmuskulatur, aufgehobenen Muskeleigenreflexen, einer distal betonte Hypästhesie für alle Qualitäten an Füßen und Händen sowie unangenehmen Parästhesien.

Für die weitere Abklärung beziehungsweise Zuordnung der Symptome

erwähnenswert sind noch ein DM II und eine chronische Niereninsuffizienz.

Auffällige Laborparameter: CRP (DC-reaktives Protein) leicht erhöht, BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) deutlich beschleunigt, CK normal, GFR 40 ml/min (glomeruläre Filtrationsrate) und Mi-2-Antikörper mehrfach erhöht (280 U/ml).

In einer initialen elektrophysiologischen Untersuchung zeigten die NLG (Nervenleitgeschwindigkeit) eine distal symmetrische sensorische Polyneuropathie, dem bekannten DM II zugeordnet. Das EMG (Elektromyographie) wurde dazu korrespondierend als neurogen beschrieben. In einer weiteren ausführlichen elektrophysiologischen Untersuchung wurde die prädominant sensorische Polyneuropathie bestätigt. In der repetitiven Stimulation wurde ein Dekrement abgeleitet. Aufgrund auffälliger niedriger motorischer Amplituden

im NLG wurde noch eine hochfrequente repetitive Stimulation durchgeführt, die ein eindeutiges pathologisches Inkrement darstellte (Abb. 1).

Zusammenfassend ergab sich somit folgendes Bild: einerseits eine bekannte Dermatomyositis (allerdings kein erhöhtes CK), eine PNP (Polyneuropathie; Ätiologie: DM II DD entzündlich?) und elektrophysiologisch klare Hinweise auf ein Lambert-Eaton-Myasthenesyndrom (LEMS).

Das Lambert-Eaton-Myasthenesyndrom

Erstmals wurde das LEMS bereits 1953 bei einem 47-jährigen Mann mit einer progressiven Muskelschwäche und abgeschwächten Reflexen beschrieben, der nach Entfernung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms klinisch eine rasche Besserung zeigte. 1956 beschrieben Lambert,

Abb. 1 ▲ Repetitive Stimulation bei unserer Patientin mit 30Hz am M. abductor digiti minimi. Es zeigt sich ein Inkrement, also eine Zunahme der Amplitude, um 85%

Abb. 2 ◀ Verteilungsmuster der Paresen und Intensität bei NT-LEMS und SCLC-LEMS. (Modifizierter Nachdruck nach Titulaer et al. [1] © 2011. Mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

Eaton und Rurke sechs ähnliche Fälle mit typischer Elektrophysiologie.

Die spätere Entdeckung der AK gegen „voltage gated calcium channels“ hat zur besseren und schnelleren Diagnostik, aber auch zu einem besseren Verständnis dieser seltenen Erkrankung geführt, bei der die frühe Diagnostik sehr wesentlich ist, um eine adäquate Therapie einzuleiten.

Die Inzidenz von 0,75/1.000.000 und die Prävalenz von 3,42/1.000.000 demonstriert die Seltenheit der Erkrankung, die in 2 Gruppen eingeteilt wird: LEMS mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC-LEMS) und das nichttumoreröse LEMS (NT-LEMS) (Abb. 2). Erstes tritt zu 2/3 bei Männern um das 60. Lebensjahr auf, zweites etwas häufiger

bei Frauen um das 35. oder 60. Lebensjahr und bei positiver Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen (HLA-B8 bzw. – DR3 positiv).

» Das LEMS tritt häufig mit einer Tumorerkrankung auf

Bei 50–60 % aller Patienten wird ein SCLC, ein mit Rauchen assoziierter, neuroendokriner Tumor gefunden. Einige wenige Berichte beschreiben LEMS bei anderen Tumoren (die dann aber auch meist neuroendokrinen Charakter hatten), wie zum Beispiel anderen Lungentumoren oder beim Prostatakarzinom, also dem häufigsten extrathorakalen neuroendokrinen Tumor, der

häufig mit einem Anti-Hu-Syndrom verbunden ist.

Klinik

Die proximale Schwäche ist ein gefordertes Diagnosekriterium. Die proximale Schwäche der Beine ist auch meist Erstsymptom. Die Schwäche der Arme ist oft schon anfangs präsent oder entwickelt sich meist sehr rasch und breitet sich dann nach distal aus beziehungsweise von kaudal nach kranial. Die Angaben einer okulären und bulbären Beteiligung reichen in der Literatur von 0–80 % (dies dürfte aber eher methodisch bedingt sein), eine niederländische Studie beschreibt eine 30 %ige okuläre und bulbäre Beteiligung nach 3 Monaten und 50 %ige nach 12 Monaten. Eine isolierte okuläre Beteiligung wird extrem selten beschrieben.

Die Symptome breiten sich bei SCLC-LEMS schneller aus und sind auch stärker ausgeprägt als beim NT-LEMS.

Autonome Dysfunktionen sind sehr häufig, meist aber nicht sehr beeinträchtigend. 66 % der Betroffenen zeigen von Beginn an autonome Störungen, innerhalb von 3 Monate nach Beginn bereits 91 %. Am häufigsten werden ein trockener Mund, erektile Dysfunktionen, Obstipation, seltener trockene Augen, Miktionsstörungen, orthostatische Dysregulationen oder verändertes Schwitzen berichtet.

Die Muskeleigenreflexe sind abgeschwächt oder fehlen. Ein charakteristisches, aber nicht sehr sensitives Phänomen ist die sog. „post-exercise facilitation“, die bei etwa 40 % der Betroffenen beobachtet werden kann: nach Muskelkontraktion können die Muskeleigenreflexe für kurze Zeit wieder ausgelöst werden.

Diagnostik

Elektrophysiologie

Die repetitive Nervenstimulation ist das elektrophysiologische Mittel der Wahl und eine wesentliche diagnostische Stütze.

Typischerweise sind die Muskelsummenaktionspotenziale (MSAP) niedrig,

bei einer repetitiven Stimulation mit niedriger Frequenz (2–5 Hz) kann bei 95 % der Betroffenen ein Dekrement abgeleitet werden, dies bedeutet, dass die Amplitude zwischen dem ersten und fünften Stimulus signifikant (>12 %) abfällt. Damit kann somit nicht zwischen dem LEMS und einer Myasthenia gravis unterschieden werden. Lediglich die niedrigen Amplituden der MSAP können einen wesentlichen Hinweis geben. Führt man danach eine hochfrequente repetitive Stimulation mit 30–50 Hz durch, kann bei Patienten und Patientinnen mit einem LEMS ein Inkrement, also eine signifikante Zunahme der Amplitude (>60–100 %), abgeleitet werden. Die hochfrequente Stimulation ist schmerzhaft. Mittlerweile gibt es eine gute und einfache Alternative dazu, nämlich die Ableitung des MSAP, z. B. vom Musculus abductor digiti minimi nach Ruhe und dann nach 10–12 s maximaler Kontraktion. – Hier gilt ein Inkrement über 40 % als pathologisch und über 100 % als LEMS-typisch.

VGCC-Antikörper

Der „voltage gated calcium channel“ ist ein komplexes Protein, das mehrere Untereinheiten enthält. Die Untereinheit α -1 ist für die biochemischen und elektrophysiologischen Charakteristika der VGCC verantwortlich. Es gibt verschiedene Typen von VGCC: AK gegen den P/Q-Typ sind verantwortlich für die klinischen Symptome und können bei 85–90 % aller Betroffenen nachgewiesen werden. AK gegen den N-Typ und L-Typ wurden ebenso gefunden, aber alle diese Patienten hatten auch AK gegen P/Q-Typ. AK gegen den P/Q-Typ sind hochspezifisch für LEMS, kommen aber auch bei 4 % von Patienten mit SCLC ohne neurologische Symptome vor, sowie in Serum und Liquor von Patientinnen und Patienten mit subakuter zerebellärer Ataxie bei einem SCLC.

AK gegen den P/Q-Typ attackieren die VGCC (Kalzium-Kanal-Autoantikörper) an der präsynaptischen Seite der neuromuskulären Synapse. Ein zugrunde liegender Autoimmunprozess kann nachgewiesen werden.

psychopraxis. neuropraxis 2018 · 21:65–68 <https://doi.org/10.1007/s00739-018-0457-3>
© Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

M. Erdler

Diagnose: Lambert-Eaton-Myasthenes-Syndrom. Komplexe klinische Präsentation im Rahmen einer Autoimmunerkrankung führt zur Diagnose LEMS

Zusammenfassung

Das Lambert-Eaton-Myasthenes-Syndrom (LEMS) ist eine seltene Erkrankung, die häufig im Rahmen einer Tumorerkrankung (SCLC) oder seltener im Rahmen von Autoimmunerkrankungen auftritt. Wesentlich ist eine frühe und rasche Diagnose mit dem typischen elektrophysiologischen Charakteristikum und dem Nachweis von AK gegen „voltage gated calcium channels“, um eine rasche Therapie des häufig zugrunde liegenden Tumors

einzuweisen. Die klinischen Symptome bessern sich in der Regel nach Therapie des Tumors. Zusätzlich stehen spezifische Therapien zur Verfügung.

Schlüsselwörter

Lambert-Eaton-Myasthenes-Syndrom · Dermatomyositis · Polyneuropathie · Tumorerkrankung · Kasuistik

Diagnosis: Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Complex clinical presentation in the context of an autoimmune disease leads to the diagnosis of LEMS

Abstract

The Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is a rare disease that occurs mostly together with small cell lung cancer (SCLC) or less commonly together with autoimmune diseases. An early and rapid diagnosis is very important. The typical pattern of electrophysiological study and antibodies against voltage-gated calcium channels are important to establish the diagnosis and

therapy of the SCLC. The clinical symptoms generally disappear after the treatment of the tumor. In addition, specific therapies are available.

Keywords

Lambert-Eaton myasthenic syndrome · Dermatomyositis · Polyneuropathies · Cancer · Case reports

Normalerweise funktioniert die Depolarisation an der präsynaptischen Membran durch Influx von Kalziumionen mit einer daraus resultierenden Freisetzung von Acetylcholin, das zur postsynaptischen Depolarisation und damit zur Muskelkontraktion führt. Bei LEMS blockieren AK den Kalzium-Influx und führen damit zu einer reduzierten Freisetzung von Acetylcholin (Abb. 3).

In 10–15 % klinisch klar definierter LEMS-Patientinnen und -Patienten findet sich kein AK gegen VGCC. Klinisch und elektrophysiologisch werden sehr ähnliche Befunde erhoben, aber die Inzidenz von SCLC beträgt nur 12 % gegenüber 70 % bei seropositiven Betroffenen. Man geht davon aus, dass in diesen Fällen entweder AK unterhalb detektierbarer Konzentrationen vorlie-

gen, oder AK gegen Epitope der VGCC, die bislang nicht nachweisbar sind.

Prognose und Behandlung

Die Suche nach einem zugrunde liegenden Tumor, insbesondere einem SCLC, ist natürlich außerordentlich wichtig für Prognose und Behandlung. Betroffene mit LEMS bei SCLC haben ein besseres therapeutisches Ergebnis als Betroffene ohne LEMS, da myasthenische Symptome in den allermeisten Fällen vor pulmonalen Symptomen auftreten. Dies bedeutet, dass bei klinischer und elektrophysiologischer Diagnose eines LEMS ein umfangreiches Screeningverfahren entsprechend einem standardisierten Schema durchgeführt wird, mit dem Erfolg, dass dadurch durch bei 91 % der SCLC-LEMS Betroffenen der Tumor bereits 3 Monate nach Beginn der

Abb. 3 ▲ Depolarisation an der präsynaptischen Membran: Influx von Kalziumionen führt zur Freisetzung von Acetylcholin und postsynaptischen Depolarisation. Bei LEMS blockieren AK den Kalzium-Influx und führen damit zu einer reduzierten Freisetzung von Acetylcholin. (Modifizierter Nachdruck nach Titulaer et al. [1] © 2011. Mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

Symptome entdeckt wird, bei 96 % nach einem Jahr.

Die Schwäche reagiert in der Regel sehr gut auf eine Behandlung mit 3,4-Diaminopyridin, ebenso kann 4-Aminopyridin verwendet werden. Begonnen wird z. B. in einer Dosierung mit 4 × 10 mg täglich. Die Wirkung setzt ungefähr 1 h nach der Einnahme ein. Typische Nebenwirkungen sind Parästhesien perioral und an den Fingern, gelegentlich auch gastrointestinale Symptome. Bei Dosierungen über 100 mg sollen epileptische Anfälle gesteigert auftreten, Tachykardien werden nur bei Intoxikation von über 350 mg Tagesdosis beschrieben. Manche Patienten profitieren auch von der zusätzlichen Gabe von Pyridostigmin.

Prinzipiell ändert sich durch LEMS die Therapie des zugrunde liegenden Tumors nicht. Nach Therapie des Tumors bessern sich die neurologischen Symptome in der Regel meist signifikant. Falls keine Remission eintritt, kann bei milden chronischen Symptomen zusätzlich Kortison oder Azathioprin angewendet werden. Bei schweren Symptomen oder akuten Verschlechterungen kann eine Plasmapherese durchgeführt werden oder eine Therapie mit Immunglobulinen in üblicher Dosierung mit 2 g/kg Körpergewicht eingeleitet werden und je

nach Entwicklung dann zusätzlich mit Kortison oder Azathioprin behandelt werden. Über einen guten Therapieerfolg mit Rituximab wurde in Einzelfällen berichtet. Letztendlich wird, wie bei solchen Erkrankungen meist, ein individualisiertes Therapieregime etabliert.

Zur beschriebenen Patientin

Ursächlich für das NT-LEMS der vorgestellten Patientin war die Dermatomyositis, sodass letztendlich das LEMS im Rahmen der komplexen Autoimmunerkrankung der Patientin aufgetreten ist. Zusätzlich besteht eine Polyneuropathie, wobei keine Gangliosid-AK gefunden wurden, sodass die PNP wohl diabetogener Genese ist.

Aufgrund der bereits im Vorfeld bekannten Unverträglichkeiten von Azathioprin und Mycophenolat mofetil haben wir uns zu folgendem Therapieregime entschlossen:

Methotrexat in geringer Dosis aufgrund der Niereninsuffizienz und engmaschiger klinischer Kontrolle gemeinsam mit Immunglobulinen alle 4 Wochen und Prednisolon in niedriger Dosis.

Unter diesem Therapieregime konnte letztendlich eine signifikante Besserung der Beschwerden erreicht werden.

Fazit für die Praxis

- Das Lambert-Eaton-Myasthenie Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die sich aber durch ganz charakteristische Befunde auszeichnet.
- Auch wenn auf den ersten Blick für präsentierte Beschwerden häufigere oder nahe liegende Ursachen angeboten werden (wie im vorliegende Fall z. B. ein DM II oder die sehr seltene, aber hier bereits bekannte Dermatomyositis), sollte man bei solchen massiven Beschwerden und komplexen klinischen Konstellationen in eine umfassende Untersuchung investieren.
- Aufgrund der sehr relevanten Früherkennung des LEMS für die Betroffenen sollte diagnostisch alles unternommen werden, um es nicht zu übersehen.

Korrespondenzadresse

© Privat

OA Dr. M. Erdler

Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen, Neurologische Abteilung, Donauespital Wien, SMZ-Ost Langobardenstraße 122, 1220 Wien, Österreich
marcus.erdlar@wienkav.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Erdler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ (2011) Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 10:1098–1107