

# Ungewöhnlich schwache Beine ...

## Lambert-Eaton-Syndrom bei kleinzelligem Bronchuskarzinom

Rahel Zahnd<sup>a</sup>, Liliane Kappeler<sup>b</sup>, Robert Bühler<sup>b</sup>, Heinz Borer<sup>a</sup>


<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Bürgerspital Solothurn

<sup>b</sup> Neurologie, Bürgerspital Solothurn

### Fallbeschreibung


Der 68-jährige Patient (Raucher, 60 pack years) stellte vor 3 Monaten erstmals schwache Beine fest. Im Verlauf entwickelte sich eine zunächst fluktuierende, dann progrediente Schwäche der proximalen Beinmuskulatur mit Einknicken der Knie. Das Aufstehen von einem Stuhl gelang nur noch mit Hilfe der Arme, zusätzlich fiel eine inkonstante Schwäche im linken Arm auf. Die Muskelatrophie blieb subjektiv ohne Veränderung, wobei der Patient schon immer «Spatzenbeine» gehabt habe. Sprechen und Schlucken war ungestört; auch Singen im Jodlerchor war noch möglich. Die Ehefrau jedoch bemerkte eine etwas verwaschene Sprache, berichtete über verlangsamtes Denken und Essen sowie vermehrte Reizbarkeit.


Klinisch fielen eine fluktuierende Dysarthrie, eine angedeutete Facies myopathica sowie eine proximale Muskelschwäche (M4) auf, wobei die Kraft beim zweiten Versuch jeweils besser war als beim ersten. Die Muskeleigenreflexe waren in Ruhe symmetrisch schwach auslösbar, jedoch lebhafter nach vorgängiger Muskelaktivität. Das Gangbild war breitbasig und der Strichgang nicht möglich. Das Labor ergab eine leichte Kreatinkinase-Erhöhung.

Die elektrophysiologischen Abklärungen mit repetitiver Stimulation des N. ulnaris zeigten bei Applikation einer 3-Hz-Salve während 2 Sekunden eine zunehmend kleinere Amplitude der Muskelantwort. Bei der gleichen Stimulationsart nach vorgängiger Willkür-Innervation während 30 Sekunden konnte eine um 100% höhere Amplitude des Aktionspotentials als in Ruhe gemessen werden (Abb. 1 )

Insgesamt sprachen die Befunde für eine myastheniforme Erkrankung, wobei die Zunahme der Kraft beim zweiten Anlauf und die deutliche Amplitudenzunahme der motorischen Reizantworten nach willkürlicher Vorinnervation auf ein Lambert-Eaton Myasthenic Syndrom (LEMS) verdächtig waren. Passend dazu war im Labor kein Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper nachweisbar – dieser wäre typisch für eine Myasthenia gravis –, der Titer der Auto-Antikörper gegen präsynaptische spannungsabhängige Kalziumkanäle der Nervenendigungen (voltage gated calcium channels – VGCC) war jedoch mit 203 pmol/l erhöht (Norm <40 pmol/l), was die Diagnose eines LEMS [1, 2] bestätigte.

Weil ein LEMS häufig paraneoplastisch vorkommt, wurde bei unauffälligem Thorax-Röntgenbild zur Tumorsuche eine Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt. Dabei stellten sich leicht vergrösserte mediastinale Lymphknoten

dar (Abb. 2 )

Die transbronchiale Feinnadelpunktion derselben mittels flexibler Bronchoskopie ergab zytologisch ein kleinzelliges Bronchuskarzinom (SCLC) (Abb. 3 )

Die Magnetresonanztomographie des Schädels zeigte keine Metastasen. Bei szintigraphisch und biopsisch tumorfreiem Knochenmark wurde die Diagnose eines SCLC im limitierten Stadium gestellt.

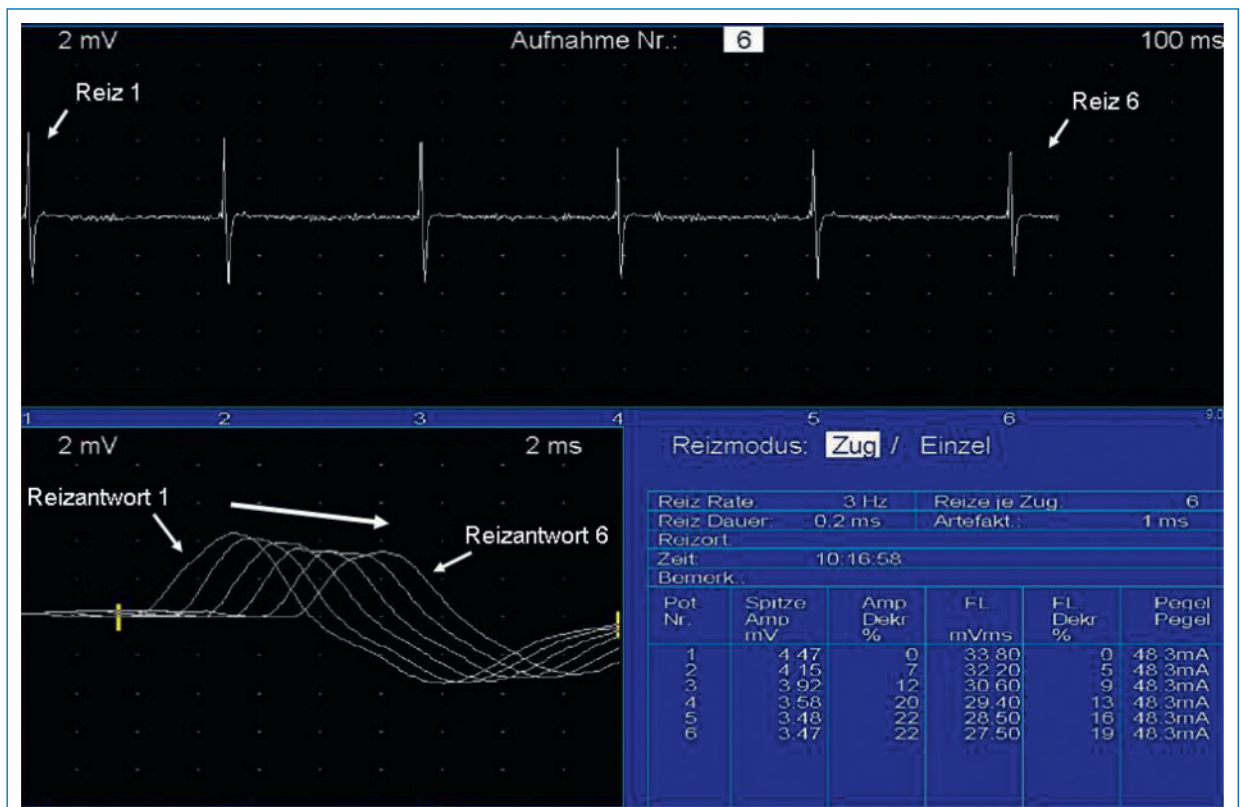
In kurativer Absicht wurde eine Chemotherapie mit Cisplatin und Etopophos eingeleitet, mit konkometierender Radiotherapie des Mediastinums (Gesamtdosis 54 Gy). Darunter wurde die neurologische Symptomatik rasch besser, und der Anti-VGCC-Antikörper-Titer sank bereits nach dem ersten Chemotherapie-Zyklus auf 73 pmol/l. Nach 6 Zyklen Chemotherapie wurde eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung vorgenommen. In der onkologischen Verlaufskontrolle 6 Monate nach Therapieabschluss konnte mit Computertomographie und normalisiertem Anti-VGCC-Antikörper-Titer eine Tumorremission dokumentiert werden. Die Muskelschwäche im Rahmen des LEMS war fast vollständig regredient.

### Diskussion

Das LEMS ist mit einer Inzidenz von 1/100 000 Einwohner/Jahr eine seltene Autoimmunerkrankung mit Störung der präsynaptischen neuromuskulären Übertragung. Klinisch imponiert eine proximal betonte Muskelschwäche ohne signifikante Muskelatrophie. In 75% der Fälle sind vegetative Symptome (Mundtrockenheit, Impotenz, Blasen-Darm-Entleerungsstörungen, veränderte Schweißsekretion) sowie gelegentlich milde okuläre oder bulbäre Symptome vorhanden. Die Muskeleigenreflexe sind schwach bis fehlend; dies im Gegensatz zur Myasthenia gravis, bei welcher der Reflexstatus in der Regel normal ist. Die meisten Patienten zeigen einen schleichenden Beginn der Erkrankung, wobei im Frühstadium eine Diskrepanz zwischen subjektiver Muskelschwäche bzw. Muskelermüdung und relativ geringen objektiven Befunden typisch ist. Es existiert eine nicht paraneoplastische und eine häufigere paraneoplastische Form des LEMS; letztere mit starker Assoziation zum SCLC. Etwa 1 bis 2% der SCLC-Patienten sind davon betroffen, Männer häufiger als Frauen [3]. Das paraneoplastische LEMS manifestiert sich oft bereits vor der Tumordiagnose.

Spannungsabhängige Kalzium-Kanäle (VGCC) kommen sowohl an Nervenendigungen als auch auf Kar-

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



A

B

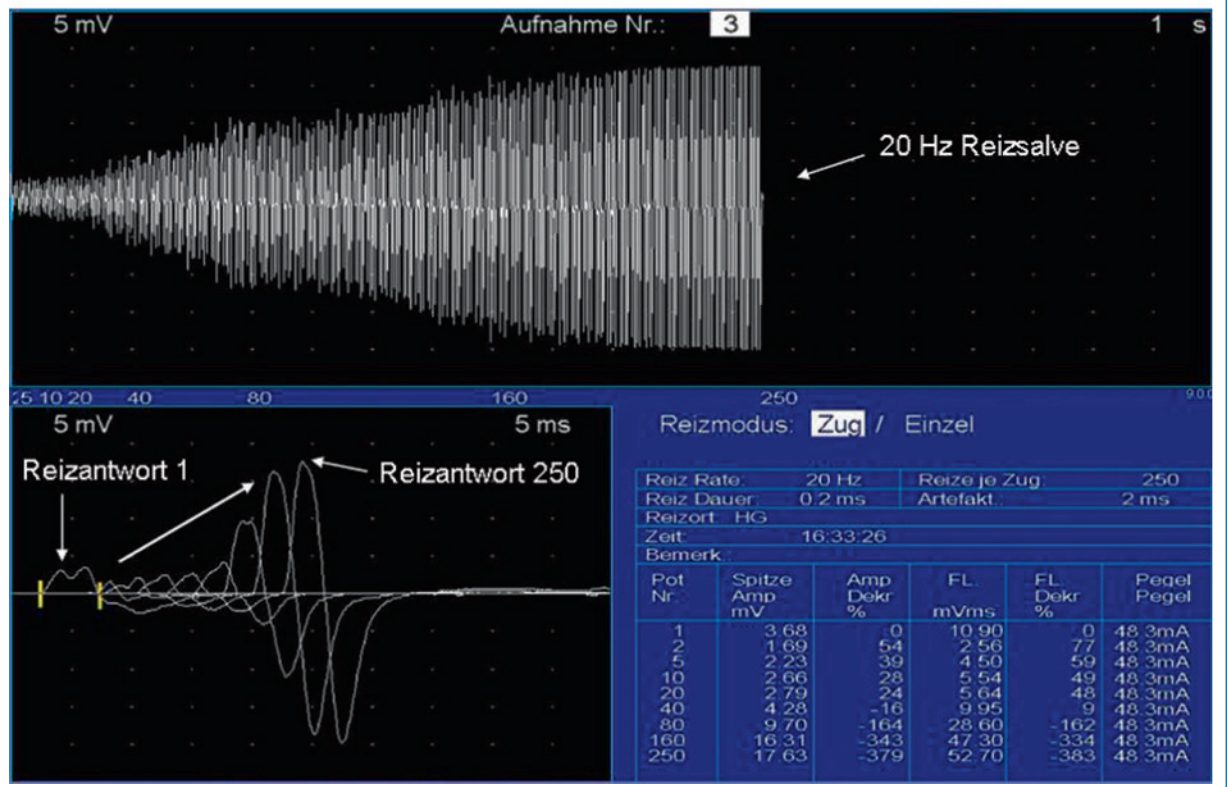


Abbildung 1

A Repetitive (3-Hz-)Stimulation des N. ulnaris über 2 Sekunden führt zu einer progressiven Verkleinerung der Amplitude des Muskelsummenpotentials (M. abductor digiti minimi).

B Die Reizung mit 20 Hz oder Stimulation nach 30 Sekunden maximaler Willküraktivität führt zu einer Amplitudenzunahme des Muskelsummenpotentials.

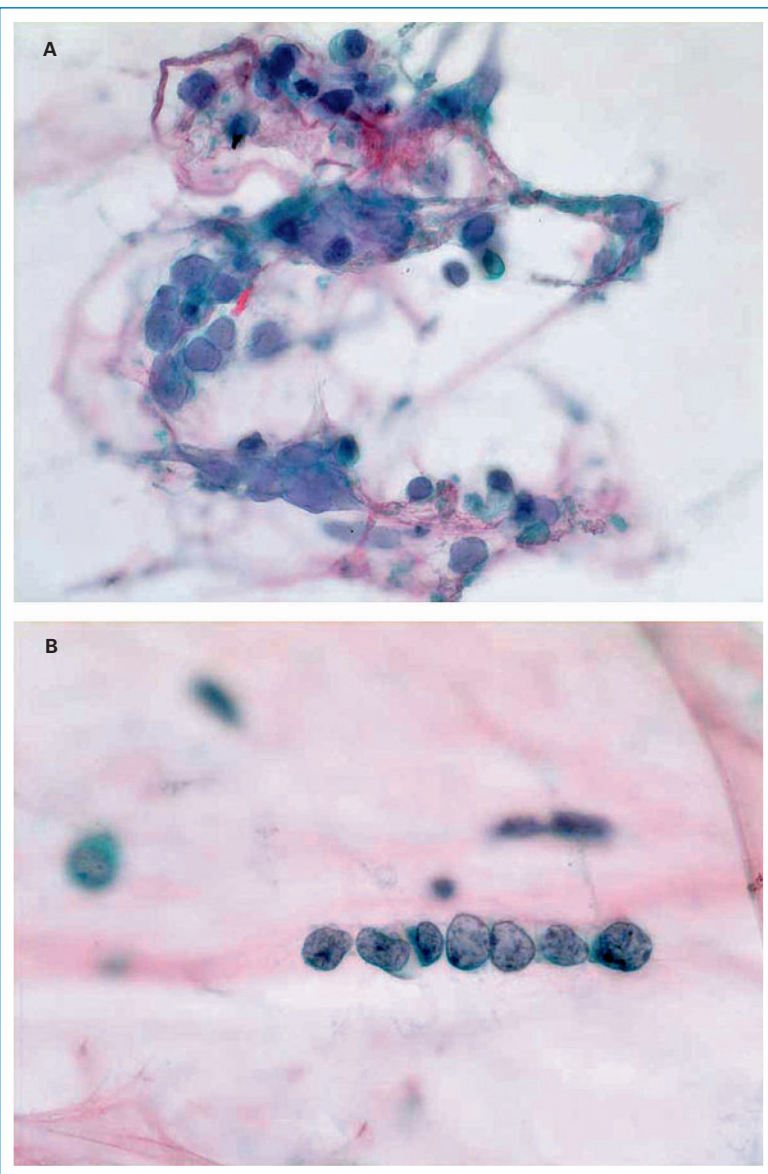


**Abbildung 2**  
Thorax-CT mit vergrößerten mediastinalen Lymphknoten (Pfeile).

zinomzellen vor, so dass eine immunologische Kreuzreaktion als Ursache der neurologischen Symptome angenommen wird. Pathophysiologisch kommt es zu einer Antikörper-vermittelten präsynaptischen Hemmung der durch Kalzium-Kanäle gesteuerten Acetylcholin-Freisetzung, wodurch das Triggern eines Muskelaktionspotentials erschwert ist [4]. Anti-VGCC-Antikörper können bei LEMS in 85% nachgewiesen werden [5].

Typisch für das LEMS ist in Abgrenzung zur Myasthenia gravis die passager verbesserte Muskelkraft nach vorgängiger Willkürinnervation (Faszilitation). Elektoneurographisch zeigt sich dieser Effekt als Zunahme der Amplitude des Muskel-Aktionspotentials bei zunehmender Reizfrequenz (Abb. 1). Therapeutisch steht beim paraneoplastischen LEMS in Vordergrund, wobei oft eine eindruckliche Besserung der klinischen Symptomatik beobachtet werden kann [6]. Als symptomatische Therapie werden 3,4-Diaminopyridine und intravenöse Immunglobuline eingesetzt mit positivem Effekt auf die Muskelkraft [7].

Das Erkennen eines paraneoplastischen Syndroms kann zu einer frühzeitigen Diagnosestellung der malignen Grundkrankheit und damit zu einem besseren Therapieresultat führen. Die Zuordnung von paraneoplastischen Syndromen zu einer auslösenden Grunderkrankung kann entsprechend der klinischen Präsentation durch die Bestimmung von hochspezifischen (Spezifität >90%) onkoneuronalen Antikörpern (Tab. 1) erfolgen [8, 9].



**Abbildung 3**  
Transbronchiale Feinnadelzytologie der vergrößerten mediastinalen Lymphknoten: SCLC mit nacktkernigen Tumorzellen (praktisch nur aus Zellkernen bestehend, **A**) und Kettenformationen (**B**): die Zellkerne schmiegen sich eng aneinander – sogenanntes «Molding» – typisch für SCLC.

**Tabelle 1. Gut charakterisierte onkoneuronale Antikörper (adaptiert nach [9]).**

Antikörper	Neurologische Syndrome	Typischerweise damit assoziierte Tumore
Anti-HU (ANNA1)	Sensorische Neuronopathie Chron. gastrointestinale Pseudoobstruktion Kleinhirndegeneration Limbische Enzephalitis	SCLC
Anti-YO (PCA1)	Kleinhirndegeneration	Ovarialkarzinom; Mammakarzinom
Anti-CV2 (CRMP5)	Chorea Sensorische Neuronopathie Chron. gastrointestinale Pseudoobstruktion Kleinhirndegeneration Limbische Enzephalitis	SCLC; Thymom
Anti-Ri (ANNA2)	Hirnstammenzephalitis	SCLC; Mammakarzinom
Anti-Ma2 (Ma/Ta)	Limbische Enzephalitis Hirnstammenzephalitis Kleinhirndegeneration	Seminom; Bronchuskarzinom
Anti-Amphiphysin	Stiff-man-Syndrom Verschiedene Syndrome	Mammakarzinom; SCLC

SCLC = kleinzelliges Bronchuskarzinom.

---

**Danksagung**

Wir danken Herrn Prof. Gerhard Goerres, Chefarzt des Instituts für diagnostische Radiologie der Solothurner Spitäler AG, für die Thorax-CT und Frau PD Dr. Ellen Obermann sowie Herrn Prof. Lukas Bubendorf, Institut für Pathologie der Universität Basel, für die Zytologieausstriche.

---

**Korrespondenz:**

Dr. med. Heinz Borer  
Leitender Arzt  
Medizinische Klinik  
Bürgerspital  
Schöngrünstrasse  
CH-4500 Solothurn  
[heinz.borer@spital.so.ch](mailto:heinz.borer@spital.so.ch)

---

**Literatur**

- Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol.* 1956; 187:612–3.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med.* 1995;332(22):1467–74.
- Meyer-Heim T, Stäubli M. Paraneoplasien. *Schweiz Med Forum.* 2002;2(48):1139–45.
- Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD003279.
- Voltz R. Paraneoplastische neurologische Autoimmunerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(33):1743–6.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

# Ungewöhnlich schwache Beine...

## Lambert-Eaton-Syndrom bei kleinzelligem Bronchuskarzinom

### Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Lamber EHT, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol.* 1956;187:612–3.
- 2 Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med.* 1995;332(22):1467–74.
- 3 Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci.* 2002;102:475–86.
- 4 Vincent A. Immunology of disorders of neuromuscular transmission. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(Suppl. 183):1–7.
- 5 Meyer-Heim T, Stäubli M. Paraneoplasien. *Schweiz Med Forum.* 2002;2(48):1139–45.
- 6 Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Med Interne.* 2010(Epub ahead of print).
- 7 Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD003279.
- 8 Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand.* 2006;183:64–8R.
- 9 Voltz R. Paraneoplastische neurologische Autoimmunerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(33):1743–6.