

Ein seltener Fall von Lambert-Eaton-Myasthenischem-Syndrom assoziiert mit Merkelzell-Karzinom und präexistenter Vitiligo

A Rare Case of Lambert-Eaton-Myasthenic Syndrom Associated with Merkel Cell Carcinoma and Preexisting Vitiligo

Autoren

S. Troyanova-Slavkova¹, C. Seidl², P. Bortkevicius¹, L. Eickenscheidt¹, L. Kowalzik¹

Institute

- 1 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH, Plauen
- 2 Diagnosticum Pathologie, Hof

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-120252>

Online-Publikation: 5.12.2017 | Akt Dermatol 2018; 44: 109–113

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalzik, Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH, Postfach 100153, 08505 Plauen
lutz.kowalzik@helios-kliniken.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Lambert-Eaton-Myasthenische-Syndrom (LEMS) ist eine sehr seltene neurologische Autoimmunerkrankung, für die eine proximale betonte Muskelschwäche charakteristisch ist. Die Erkrankung ist als paraneoplastisches neurologisches Symptom bekannt, das besonders mit neuroendokrinen Tumoren assoziiert ist und v. a. beim kleinzelligen Lungenkarzinom auftreten kann. Das Merkelzell-Karzinom

(MCC) ist eine seltene Malignität an der Haut, die eine Tendenz für lokale Rezidive und regionale Lymphknotenmetastasen hat. Es tritt v. a. bei älteren Patienten an den sonnenexponierten Hautarealen als schnell wachsendes intrakutanes Knötchen auf. Hier stellen wir einen Fall von MCC vor, das bei einem vergleichsweise jungen 40-jährigen Patienten mit LEMS und Vitiligo diagnostiziert wurde. Nach einer Überprüfung der Literatur zeigt sich das Auftreten von LEMS mit MCC und Vitiligo als eine Rarität.

ABSTRACT

Lambert-Eaton-myasthenic syndrome (LEMS) is a very rare neurological autoimmune disease characterized by a proximal muscle weakness. The disease can often occur as a paraneoplastic neurological syndrome associated with neuroendocrine malignancies, esp. with a small cell lung carcinoma. The Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare malignancy on the skin, which has a tendency for local recurrence and regional lymph node metastases. It occurs especially in older patients on the sun-exposed skin areas as a fast-growing intracutaneous nodule. Here, we present a case of MCC diagnosed in a comparably young 40-year-old male patient with LEMS and vitiligo. After a review of the literature, the simultaneous appearance of LEMS with MCC and vitiligo is an interesting rarity.

Einleitung

Das Lambert-Eaton-Myasthenische-Syndrom (LEMS) ist eine sehr seltene Autoimmunerkrankung, die durch Autoantikörper gegen die präsynaptischen spannungsgesteuerten Kalziumkanäle verursacht wird. Die Neurotransmitter-Ausschüttung wird dadurch verhindert, was die Überleitung von Nervensignalen auf die Muskelzellen stört. Die Erkrankung ist durch Muskelschwäche mit Zeichen von autonomer Dysfunktion gekennzeichnet. Die Störung ist in etwa 60 % paraneoplastisch [1]. Am häufigsten handelt es sich beim zugrundeliegenden Malignom um das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC). Das SCLC bildet an seiner Oberfläche Kalziumkanäle vom Typ P/Q aus. Die Immunabwehr richtet sich nicht nur gegen die Kalziumkanäle des Tumors, sondern auch gegen die präsynaptischen spannungs-

gesteuerten Kalziumkanäle vom P/Q-Typ an der motorischen Endplatte. LEMS wurde zuerst von den amerikanischen Ärzten Lealdes McKendree Eaton und Edward Howard Lambert beschrieben. Diese berichteten über sechs Patienten mit atypischer Myasthenie, Lungenkarzinom und einem charakteristischen Muster wiederholter Nervenstimulation, abweichend von dem der Myasthenia gravis [2].

Die Diagnose des LEMS wird nach Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung v. a. durch die Befunde des Elektromyogramms und durch Laboruntersuchungen gesichert. Bei wiederholter Reizung eines Muskels kommt es durch die Akkumulation von Acetylcholin zu einer stärkeren Muskelkontraktion, die sich in Form höherer Amplituden im Elektromyogramm bemerkbar macht. Bei ca. 85 % der betroffenen Patienten

ten ist der Nachweis von Autoantikörpern gegen Kalziumkanäle (VGCC) möglich. Antikörper gegen VGCC Typ P/Q werden auch bei Patienten mit Bronchialkarzinom ohne LEMS-Symptome gefunden und auch bei paraneoplastischer Kleinhirndegeneration mit und ohne LEMS. Bei einem als Paraneoplasie auftretenden Lambert-Eaton-Syndrom ist primär die zugrundeliegende maligne Neoplasie zu therapieren. Bei idiopathischen Formen kann eine Immunsuppression mittels Glukokortikoiden und Azathioprin die Produktion von Autoantikörpern verringern. Die Gabe von 3,4-Diaminopyridin kann über eine reversible Blockade von präsynaptischen Kaliumkanälen indirekt die Freisetzung von Acetylcholin steigern. Der Wirkstoff wird zur symptomatischen Behandlung von LEMS eingesetzt [3].

Die Assoziation von Lambert-Eaton-Myasthenischem-Syndrom mit anderen Tumoren als dem kleinzelligen Lungenkarzinom ist selten. Bis heute wurde über das korrelierte Auftreten von LEMS und Merkelzell-Karzinom (MCC), einem seltenen, aggressiven, neuroendokrinen Hauttumor, bei wenigen Patienten weltweit berichtet [4–10]. Über ein gemeinsames Auftreten von diesen beiden Erkrankungen bzw. des MCC assoziiert mit Vitiligo wurden keine Berichte in der Literatur gefunden und über das Vorhandensein einer Vitiligo bei LEMS-Patienten wurde nur in einem Fall berichtet [11].

Das MCC wurde erstmals 1972 beschrieben und präsentiert sich in der Regel als schmerzlose Wucherung, die klinisch etwa unauffällig erscheinen kann, auf sonnenexponierten Bereichen wie Kopf und Hals gefunden wird und v. a. bei hellhäutigen, über 70 Jahre alten Männern vorkommt [12]. Dieser Tumor wächst schnell und neigt dazu, früh und häufig zu metastasieren, was zu einer relativ schlechten Prognose dieser aggressiven Krankheit führt. Der Tumor hat eine bekannte Neigung zu lokalen Rezidiven und regionalen Lymphknotenmetastasen sowie zur Fernmetastasierung des Gehirns, des Knochens, der Leber und der Lunge [12]. Viele Faktoren werden mit der Entwicklung von MCC in Zusammenhang gebracht. Das sind in erster Linie das Merkelzell-Polyomavirus, Ultraviolettstrahlenbelastung und Immunsuppression [13]. Es existiert auch ein bekanntes Akronym AEIOU (asymptomatisch, rasche Expansion, bei immunsupprimierten, älteren (=older) Patienten, an UV-exponierter Haut), das die Merkmale dieser Erkrankung gut beschreibt [14]. Der Primärtumor sollte chirurgisch entfernt werden. Durch die hohe Rezidivrate wird ein Sicherheitsabstand von 2 cm um den Tumor empfohlen. Eine adjuvante Strahlentherapie wird empfohlen [13].

Die Vitiligo ist eine erworbene Hautkrankheit und ist durch selektiven Verlust von Melanozyten und lückenhafte Depigmentierung der Haut und Schleimhäute gekennzeichnet. Die Ursachen für die Hauterscheinungen stellen ein komplexes Zusammenspiel von Genetik, Umwelt, oxidativem Stress und Autoimmunität dar [15]. Die Assoziation von Vitiligo mit anderen Autoimmunerkrankungen, v. a. Schilddrüsenerkrankungen, ist bekannt. Studien liefern Hinweise dafür, dass auch andere Autoimmunerkrankungen wie z. B. Guillain-Barre-Syndrom, Myasthenia gravis und Sjögren-Syndrom mit der Erkrankung assoziiert sind [16].



► **Abb. 1** Solider, intrakutan-subkutaner, hautfarbener, allenfalls gering livider, 3,5 cm durchmessender Tumor mit leicht glänzender Oberfläche und krustiger Narbe bei Z. n. Probeexzision am rechten Unterbauch.

Kasuistik

Unser Fall bezieht sich auf einen 40-jährigen Mann, der aufgrund seit über 3 Monaten bestehender schmerzloser Schwellung am Unterbauch rechts vorstellig wurde. Klinisch zeigte sich ein solider, intrakutaner Tumor mit leicht glänzender Oberfläche (► **Abb. 1**).

Bereits im 6. Lebensjahr erkrankte der Patient an einer Vitiligo (► **Abb. 2**). Die Familienanamnese wurde als unauffällig angegeben. Vor etwa 5 Jahren stellte sich der Patient dann in der Notaufnahme einer auswärtigen Klinik mit beinbetonter Gliederschwäche vor; es bestanden Schwierigkeiten beim Treppensteigen sowie Aufstehen aus der Sitzposition. Insgesamt berichtete der Patient damals eine allgemeine Muskelschwäche und Leistungsinsuffizienz. Im Elektromyogramm wurden höhere Amplituden beschrieben und es wurden im Serum Autoantikörper gegen Kalziumkanäle (VGCC) Typ P/Q nachgewiesen. Anhand dieser Befunde wurde ein LEMS diagnostiziert. Nach einem möglicherweise bestehenden kleinzelligen Lungenkarzinom wurde intensiv ohne Ergebnis gesucht. Als symptomatische Therapie erfolgte daher die Gabe von 3,4-Diaminopyridin. Laut alten Epikrisen war der Patient unter dieser Therapie nicht beschwerdefrei, klagte immer wieder über Muskelschwäche, sodass im Verlauf eine zusätzliche immunsuppressive Therapie mit Ciclosporin eingeleitet wurde, da Azathioprin kontraindiziert war. Diese Therapie lief seit ca. 4 Jahren. Zur Zeit der Aufnahme berichtete der Patient weiterhin über noch vorhandene Gliederschwäche. Dyspnoe, Hypotonus oder Obstipation wurden nicht angegeben.

Die Probeexzision aus dem Tumor am rechten Unterbauch erbrachte histologisch und immunhistologisch die Diagnose eines Merkelzell-Karzinoms. Fehlen des Zytokeratins 20 sowie Expression des epithelialen Markers AE1/3 wurden nachgewiesen (► **Abb. 3**). Es erfolgte die Exzision des Tumors mit 2 cm Sicherheitsabstand und die Exstirpation von 3 Sentinel-Lymphknoten axillär rechts und 2 Sentinel-Lymphknoten inguinal



► **Abb. 2** Vitiligo-Herde an der Hand und am Bauch.

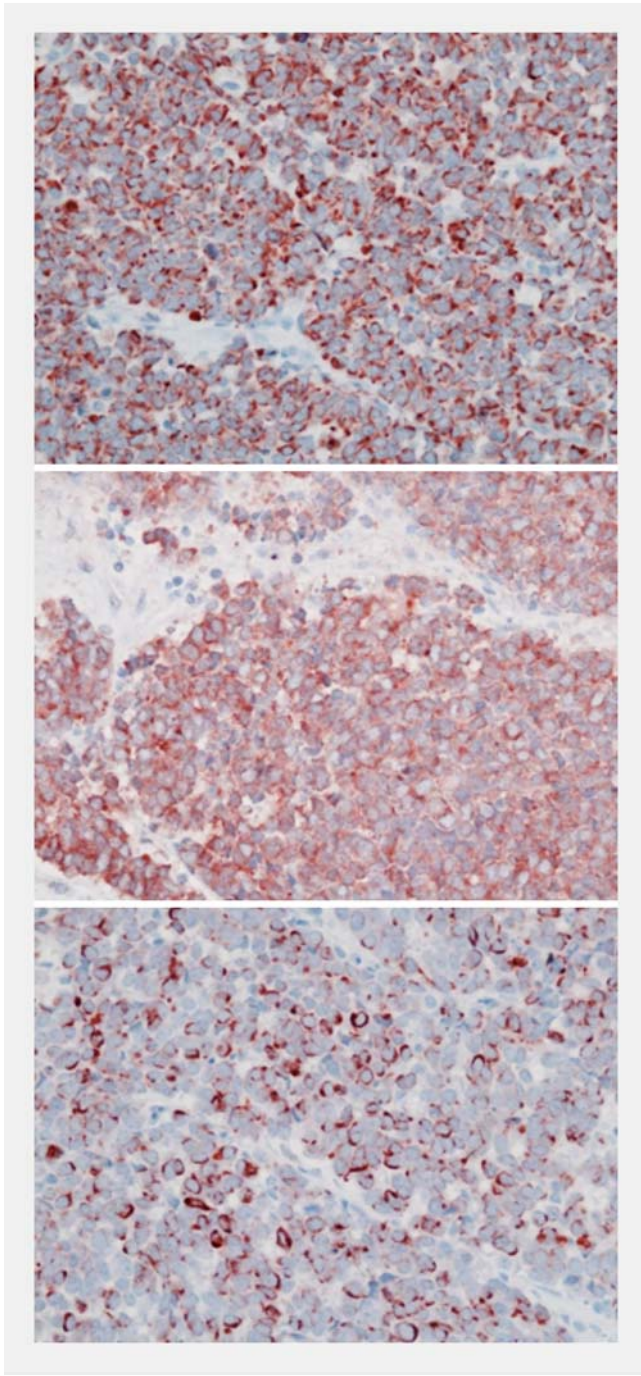
rechts. Histologisch ergab sich kein Hinweis auf eine Filialisierung im Lymphknoten-Bereich. In den durchgeführten CT-Thorax und MRT-Schädel ergaben sich keine tumorsuspekten Raumforderungen. Laborchemisch waren nur etwas erniedrigte Kreatinin- und GFR-Werte auffällig. Die Ciclosporin-Gabe wurde unsererseits zunächst abgesetzt. Eine adjuvante Nachbestrahlung des OP-Gebiets und der Lymphabflusswege mit 50 Gy wurde veranlasst.

Diskussion

Dem LEMS liegt eine Störung der neuromuskulären Übertragung verursacht durch Antikörper, die die präsynaptische Freisetzung von Acetylcholin beeinträchtigen, zugrunde. Die Muskelschwäche bezieht sich i. d. R. auf die proximalen Muskelgruppen, beginnend an den unteren Gliedmaßen. Autonome Neuropathie wird oft beschrieben und präsentiert sich als trockener Mund und trockene Augen, Harnretention, Verstopfung, Hypotonie. Dyspnoe ist ein späteres Symptom und bedeutet eine schwere bulbäre oder respiratorische Muskelschwäche [17]. Die Diagnose von LEMS basiert auf klassischen klinischen Befunden, elektrophysiologischen Untersuchungen und Antikörper-Tests [1]. Die Antikörper sind am häufigsten gegen die P/Q-Typ-Kalziumkanäle gerichtet (VGCCs). Allerdings sind in 15% der Fälle P/Q-Typ-VGCC-Antikörper nicht nachweisbar. Die Therapie der Wahl von LEMS erfolgt mit 3,4-Diaminopyridin, einige Patienten profitieren von einer Kombinationstherapie mit Pyridostigmin oder Immunsuppression bei eher therapieresistenten Fällen [17]. Die effektivste Therapie von LEMS

ist die Behandlung der zugrunde liegenden Tumorerkrankung [5]. LEMS findet sich oft zusammen mit kleinzelligem Lungenkarzinom [18], Zusammenhänge mit MCC sind wenig bekannt und es wurden bislang weniger als zehn Fälle in der Literatur beschrieben [4–10]. Eine kürzlich publizierte Review der bislang veröffentlichten Fälle umfasste nur männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63 (50–70) Jahren, darunter auch Fälle ohne aktuelle kutane Manifestation [4]. Der Patient des hier präsentierten Falls ist deutlich jünger als die Patienten aller anderen publizierten Fälle. Siau et al. [6] und Iyer et al. [9] berichten über Fälle mit LEMS, bei denen sich dieses binnen 6 Monaten [6] nach völliger operativer Entfernung eines metastasierten MCC und zusätzlicher adjuvanter Radiatio [9] vollständig zurückbildete.

Zu den Risikogruppen für das MCC zählen neben älteren Menschen auch Menschen mit Immunsuppression, z. B. nach Organtransplantation und HIV-Infektion [19]. Eine gleichzeitige oder vorangegangene Diagnose chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und anderer hämatologischer Malignome ist bei Patienten mit MCC häufig [20]. Die MCC-Tumorentstehung ist mit der Anwesenheit von klonal integriertem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) und/oder Mutagenese durch UV-Licht-Exposition verbunden [21]. MCPyV-positive Tumore haben niedrige Niveaus von UV-induzierten Mutationen gezeigt, allerdings verursacht UV-Strahlung lokale Immunsuppression und kann die für die viral induzierte Transformation notwendige virale Integration erleichtern [21]. Andere Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko von MCC verbunden sind, umfassen Organtransplantation, frühere Malignome, HIV-Infektion und



► **Abb. 3** Histologie des Merkelzell-Karzinoms: Punktförmige Expression des epithelialen Markers AE1/3, kräftige Koexpression von Synaptophysin, charakteristische punktförmige Anbindung mit dem Antikörper gegen das Zytokeratin 20.

Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten [20]. Nach einer Organtransplantation werden i. d. R. die Patienten pharmakologisch immunsupprimiert, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Dabei erhöht sich das Risiko für die Entwicklung eines MCC. Auch können einige immunsuppressive Medikamente, die bei der Transplantation verwendet werden, direkte krebserzeugende Effekte an der Haut haben, diese können die Interaktion mit UV-Radiation beeinflussen und

DNA-Schäden verstärken [22]. Die Bedeutung der Immunfunktion in MCC wird deutlich in einem Fall, der von Friedlaender et al. [23] beschrieben wurde und bei dem eine Regression von MCC-Metastasen nach Abbruch einer Ciclosporin-Therapie bei einem Patienten mit Nierentransplantation beobachtet wurde.

Die Vitiligo ist eine erworbene, idiopathische und häufige Depigmentierungsstörung der Haut, die durch den T-Zell-vermittelten Verlust epidermaler Melanozyten entsteht. Assoziationen mit mehreren Autoimmunerkrankungen wie Autoimmun-Schilddrüsenerkrankungen (bei 14–34% der Vitiligo-Patienten) sind bekannt. Vitiligo kann in allen Arten von autoimmunem polyglandulären Syndromen (APS) vorhanden sein, aber die häufigste Assoziation scheint APS-3 zu sein, das als die Assoziation zwischen autoimmuner Thyreoiditis und einer anderen Autoimmunerkrankung definiert ist [24]. Eine Assoziation von LEMS und Vitiligo als einer weiteren Autoimmunerkrankung wurde bislang nur einmal beschrieben. Bei einem Kind entwickelten sich im Alter von 3 Jahren neben anderen Autoimmunerkrankungen eine Vitiligo und 6 Jahre später ein LEMS [11]. Anders als beim malignen Melanom wurde eine Assoziation der Vitiligo mit dem MCC unseres Wissens bislang nicht beschrieben.

Unser Fall präsentiert eine sehr seltene Komorbidität von LEMS, Merkelzell-Karzinom und Vitiligo. Ob das MCC im vorliegenden Fall der zugrunde liegende Tumor des LEMS im Sinne einer neurologischen Paraneoplasie war oder ob die Entstehung des Merkelzell-Karzinoms durch die immunsuppressive Therapie mit Ciclosporin begünstigt wurde, kann allenfalls aus dem weiteren Verlauf des LEMS nach der Tumorentfernung gefolgert werden. Es ist denkbar, dass sich die LEMS-Symptomatik nach vollständiger Entfernung des evtl. kausal unterliegenden MCC zurückbildet [6, 9]. Da sich bei erneuter Gabe des immunsuppressiv wirksamen Ciclosporin das Risiko eines Rezidivs der MCC erhöhen könnte, sollte nach unserer Auffassung der Effekt der Tumorentfernung auf den Verlauf des LEMS nach Möglichkeit zunächst abgewartet werden.

Weitere Untersuchungen und Fallberichte sind notwendig, um den wahren Zusammenhang dieser Krankheiten zu erfahren sowie um die besten Behandlungsstrategien zu ermitteln. Dermatologen sollten aber auch auf neurologische Paraneoplasien bei ihren MCC-Patienten achten und bei LEMS-Patienten ohne Lungenkarzinom sollte auch sorgfältig das Hautorgan auf ein evtl. vorliegendes MCC untersucht werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Titulaer MJ, Bethan L, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1098–1107
- [2] Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956; 187: 612–613

- [3] Takamori M. Lambert Eaton myasthenic syndrome: search for alternative autoimmune targets and possible compensatory mechanisms based on presynaptic calcium homeostasis. *J Neuroimmunol* 2008; 15: 145 – 152
- [4] Tsapakidis K, Samaras I, Papacharalampous K et al. A Rare Case of Merkel Cell Carcinoma Presented with Lambert Eaton Myasthenic Syndrome without Cutaneous Findings. *Cancer Therap Oncol Int J* 2017; 4. doi:10.19080/CTOIJ.2017.04.555631
- [5] Bombelli F, Lispi L, Calabro F et al. A Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated to Merkel cell carcinoma: report of a case. *Neurol Sci* 2015; 36: 1491 – 1492
- [6] Siau RT, Morris A, Karoo RO. Surgery results in complete cure of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient with metastatic Merkel cell carcinoma. *Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; 67: e162 – 164 doi:10.1016/j.bjps.2014.03.014
- [7] Eggers SD, Salomao DR, Dinapoli RP et al. Paraneoplastic and metastatic neurologic complications of Merkel cell carcinoma. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 327 – 330
- [8] Simmons DB, Duginski TM, McClean JC et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and merkel cell carcinoma. *Muscle Nerve* 2016; 53: 325 – 326
- [9] Iyer JG, Parvathaneni K, Bhatia S et al. Paraneoplastic syndromes (PNS) associated with Merkel cell carcinoma (MCC): A case series of 8 patients highlighting different clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 541 – 547
- [10] Pavolucci L, Giannini G, Giannoccaro MP et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and lambert-eaton myasthenia in a patient with merkel cell carcinoma and voltage-gated calcium channel antibodies. *Muscle Nerve* 2016. Dec 22. doi:10.1002/mus.25530
- [11] Hoffman WH, Helman SW, Sekul E et al. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome in a child with an autoimmune phenotype. *Am J Med Genet A* 2003; 119A: 77 – 80
- [12] Albores Saavedra J, Batich K, Chable Montero F et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 20 – 27
- [13] Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: pii: dju382. doi:10.1093/jnci/dju382
- [14] Heath M, Jaimes N, Lemos B et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 375 – 381
- [15] Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol* 2013; 22: 245 – 250
- [16] Gill L, Zarbo A, Isedeh P et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 295 – 302
- [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
- [18] Galanis E, Frytak S, Rowland KM Jr et al. Neuronal autoantibody titers in the course of small-cell lung carcinoma and platinum-associated neuropathy. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48: 85 – 90
- [19] Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GF et al. Skin cancer in organ transplant recipients. *J Pathobiology* 2013; 80: 302 – 309
- [20] Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 793 – 801
- [21] Goh G, Walradt T, Markarov V et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget* 2016; 7: 3403 – 3415
- [22] Attard NR, Karran P. UVA photosensitization of thiopurines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11: 62 – 68
- [23] Friedlaender MM, Rubinger D, Rosenbaum E et al. Temporary regression of Merkel cell carcinoma metastases after cessation of cyclosporine. *Transplantation* 2002; 73: 1894 – 1850
- [24] Gupta Y, Ammini AC. Vitiligo, hypothyroidism and cardiomyopathy. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 463 – 465