

Syndrome de Lambert-Eaton révélant un lymphome gastrique du MALT

Lambert-Eaton myasthenic syndrome revealing gastric MALT lymphoma

BENZAKOUR M., EL KABLI A., ECHCHILALI K., MOUDATIR M., ALAOUI F.-Z. et EL KABLI H.

Service de Médecine interne, CHU Casablanca, Université Hassan 2, Maroc

RÉSUMÉ

Le syndrome de Lambert-Eaton (SLE) est une pathologie de la jonction neuromusculaire pré-synaptique d'origine auto-immune. Il se présente dans la moitié des cas comme un syndrome paranéoplasique (SLE-P). Nous rapportons le cas d'un SLE révélant un lymphome gastrique du MALT, avec la particularité d'avoir un SLE séronégatif. Le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* et le traitement symptomatique du SLE par 3-4 diaminopyridine ont permis une bonne amélioration clinique. Les troubles lymphoprolifératifs constituent un groupe à risque de SLE, très probablement en raison d'une tendance générale accrue à développer des maladies auto-immunes.

Rev Med Brux 2023; 44 : 486-490

Doi : 10.30637/2023.21-084

Mots-clés : syndrome de Lambert-Eaton, lymphome gastrique du MALT, traitement de l'*Helicobacter pylori*

ABSTRACT

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is an autoimmune presynaptic disorder of the neuromuscular junction. In half of the cases, it constitutes a paraneoplastic syndrome. We report the case of LEMS revealing gastric MALT lymphoma with the particularity of having a seronegative LEMS. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in parallel with symptomatic LEMS treatment with 3-4 diaminopyridine allowed a good clinical improvement. Lymphoproliferative disorders are a risk group for LEMS, most likely due to an increased tendency to develop autoimmune diseases.

Rev Med Brux 2023; 44 : 486-490

Doi : 10.30637/2023.21-084

Key words : Lambert-Eaton syndrome, gastric MALT lymphoma, *Helicobacter pylori* treatment

INTRODUCTION

Le syndrome de Lambert-Eaton (SLE) est une pathologie de la jonction neuromusculaire pré-synaptique d'origine auto-immune, dans laquelle des auto-anticorps dirigés contre l'épitope P/Q des canaux calciques voltages-dépendants (VGCC) pré-synaptiques sont retrouvés dans 85-90% des cas^{1,2}. Les formes sans anticorps anti-VGCC sont dites séronégatives. Deux catégories de SLE sont décrites selon la nature paranéoplasique (SLE-P) ou non paranéoplasique (SLE-NP). Si la découverte d'un SLE fait redouter en premier lieu un cancer pulmonaire à petites cellules, il ne faut pas omettre la possibilité de sa survenue lors d'autres néoplasies solides ou de lymphomes.

Nous rapportons le cas d'un SLE révélant un lymphome gastrique du MALT.

CAS CLINIQUE

Un patient âgé de 52 ans, tabagique chronique, a présenté un mois avant son admission une diplopie binoculaire fluctuante ainsi qu'un déficit musculaire proximal de la ceinture scapulaire amélioré après effort maximal. Il rapportait également une sécheresse buccale, une dysarthrie ainsi que des troubles de déglutition sans fausses routes. Lors de l'interrogatoire, on notait des épigastralgies récurrentes depuis plus de 3 mois. Il n'y avait pas de notion de prise médicamenteuse notamment d'antibiotiques, de magnésium, de bloqueur calcique ou d'agents contrastants iodés. Les symptômes survenaient dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

A l'examen clinique, on observait un déficit musculaire coté à 4/5 au niveau des membres supérieurs

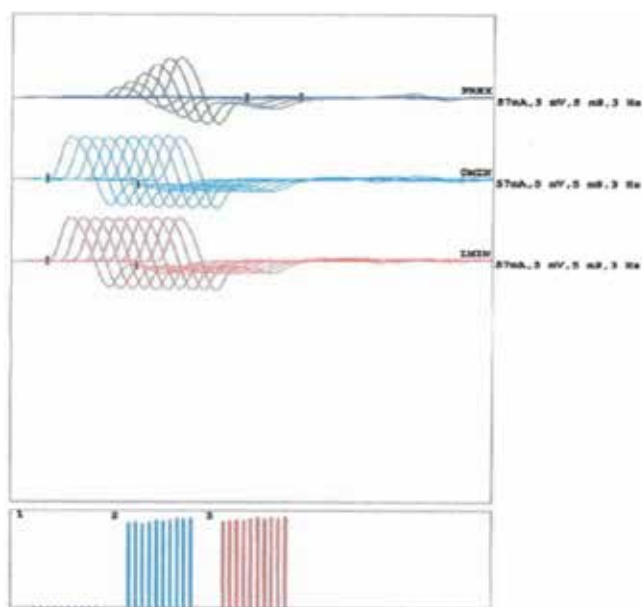
sans amyotrophie. La force musculaire était conservée aux membres inférieurs sans atteinte des muscles respiratoires ni de ptosis. L'examen des pupilles était normal. Les ROT (réflexes tendineux) étaient abolis aux membres supérieurs, présents aux membres inférieurs, et après un effort de contraction volontaire seul le réflexe tricipital apparaissait. L'examen de la sensibilité était normal et le réflexe cutané plantaire indifférent.

La numération formule sanguine était normale, sans lymphocytose, la CRP était à 1,2 mg/l et les CPK et LDH normaux. Les anticorps anti-VGCC épitopes P/Q étaient négatifs de même que les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, anti-Musk et les anticorps anti-nucléaires. Les marqueurs tumoraux PSA, CEA et CA19-9 étaient négatifs ainsi que l'antigène CYFRA 21-1. La PCR SARS-CoV-2 réalisée sur un prélèvement nasopharyngé était négative. Le bilan rénal, hépatique, le dosage de la B2 microglobuline, l'électrophorèse des protéines plasmatiques et la BOM étaient tous normaux.

A l'ENMG (électroneuromyographie), les amplitudes des réponses motrices étaient effondrées au niveau des membres supérieurs et du territoire facial. Les vitesses de conductions nerveuses motrice et sensitive étaient normales de même que les amplitudes des réponses sensibles. On avait une potentialisation des réponses motrices de 100 à 200% après effort bref (incrément), avec l'apparition d'un décrement lors de stimulations répétitives à fréquence lente (3 Hz) (figure 1). Le diagnostic d'un syndrome de Lambert-Eaton séro-négatif a été retenu.

Figure 1

Bloc neuromusculaire à 3 Hz et potentialisation des réponses motrices après effort court (nerf médian gauche).

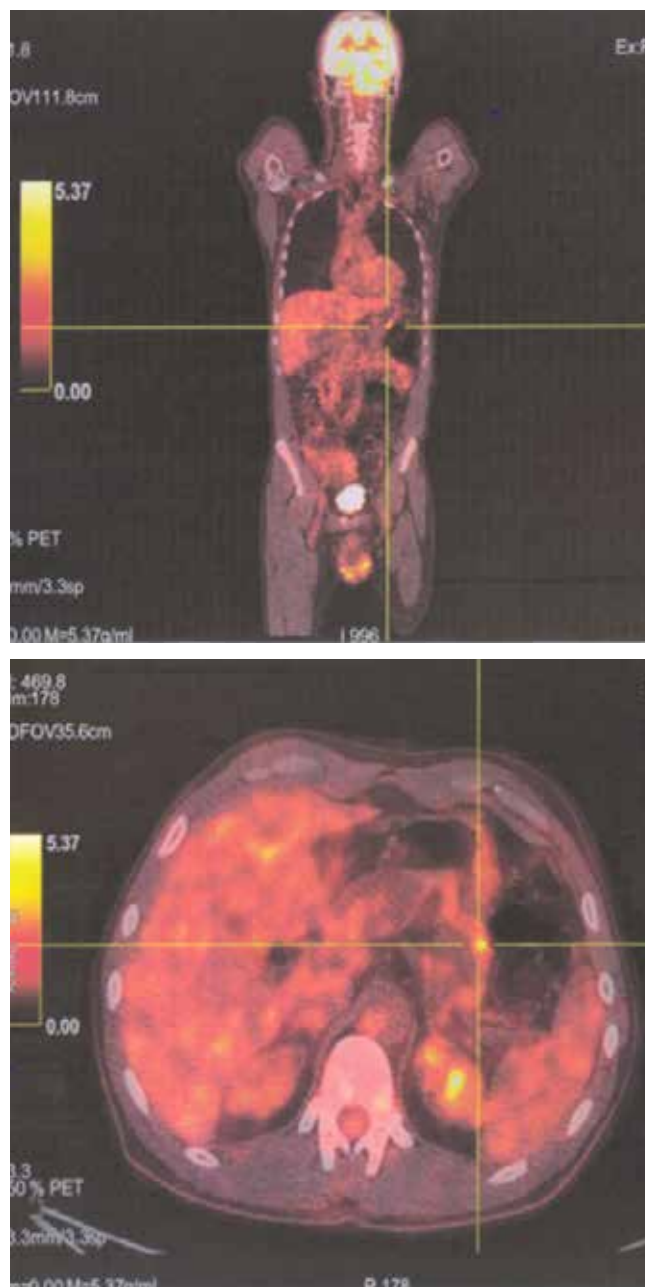


Le scanner thoraco-abdomino-pelvien était normal en dehors d'un kyste cortical médio rénal gauche de caractère bénin. La tomographie par émission de positrons trouvait un hypermétabolisme gastrique modéré (figure 2). La résonance magnétique cérébro-médullaire et orbitaire était normale.

A l'endoscopie digestive haute, on notait un défaut du péristaltisme œsophagien avec muqueuse œsophagienne intacte, une ébauche de hernie hiatale, une stase alimentaire ainsi qu'une gastrite antro-fundique très érythémateuse congestive sur tout le corps gastrique. L'étude anatomopathologique retrouvait une gastrite congestive érosive non métaplasiante à *Helicobacter pylori* (HP) avec présence d'un infiltrat

Figure 2

Hypermétabolisme gastrique modéré au FDG-PET scanner.



lymphoïde interstitiel dense effaçant par place les glandes gastriques, sans images de lésions lymphoépithéliales évidentes associées. Le complément immunohistochimique objectivait le profil d'un lymphome à petites cellules de phénotype B type MALT.

Le diagnostic d'un SLE compliquant un lymphome gastrique du MALT de faible degré de malignité était retenu et le patient a reçu un traitement symptomatique à base de 3-4 Diaminopyridine (20 mg trois fois par jour) et un traitement étiopathogénique de son lymphome par (Bismuth-Métronidazole-tétracycline et IPP (inhibiteur de pompe à protons)) avec disparition des épigastalgies et des troubles neurologiques au bout de quelques semaines. Un contrôle par culture de biopsies gastriques a été effectué un mois après l'arrêt du traitement étiopathogénique et a objectivé l'éradication de *H. pylori*. Une autre fibroscopie de contrôle avec biopsies réalisées après 6 mois, a conclu à la rémission du lymphome. Le suivi régulier du patient pendant 6 mois après arrêt de tout traitement ne retrouve aucun signe clinique de rechute du SLE.

DISCUSSION

Le SLE résulte d'une altération présynaptique de la transmission cholinergique au niveau des jonctions neuromusculaires. La pathogénie est auto-immune comme l'indique l'association à d'autres pathologies auto-immunes, l'efficacité des traitements immunosuppresseurs et des plasmaphèreses, la reproduction chez l'animal par transfert passif d'IgG de patients atteints. La cible antigénique est un canal calcique voltage-dépendant (VGCC). Les anticorps dirigés contre ces canaux induisent une diminution de la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses.

Dans la moitié des cas le SLE constitue un syndrome paranéoplasique (SLE-P). Le cancer du poumon est en cause dans 90% des SLE-P. Les autres cancers rapportés sont les thymomes, lymphomes, cancers du rein ou des ovaires. Les SLE-NP sont plus souvent associés à d'autres maladies auto-immunes et à un type HLA-D8 ou DR8³.

Le tableau clinique est caractérisé par l'apparition d'une faiblesse proximale avec hyporéflexie et des symptômes dysautonomiques. Il existe une « facilitation » des réflexes myotatiques et de la réponse électrique à l'électroneuromyographie (ENMG) après un effort¹. Chez notre patient, les signes cliniques ont poussé à réaliser un ENMG qui était en faveur d'un bloc neuro musculaire de topographie présynaptique (syndrome de Lambert-Eaton) avec présence d'un incrément de 100 à 200 % après un effort bref. L'augmentation de l'amplitude et de la surface de la réponse obtenue dans les quatre premières secondes d'un train de stimulation, est pathologique et quasi pathognomonique du SLE dès la valeur-seuil de 60 % d'incrément⁴.

Notre patient avait la particularité d'avoir un SLE séronégatif, élément qui ne remettait pas en doute le

caractère auto-immun de cette affection. Le mécanisme auto-immun des formes séronégatives a pu être démontré par la reproduction comparable d'anomalies électrophysiologiques spécifiques chez la souris lors du transfert passif de sérum de malades avec et sans anticorps anti-VGCC⁵. L'absence de mise en évidence d'anticorps pourrait être liée à un seuil de détection trop bas pour l'épitope P/Q des anti-VGCC, mais il pourrait aussi s'agir d'anticorps dirigés contre d'autres épitopes des canaux VGCC non reconnus par les tests biologiques actuels. L'hypothèse de l'existence d'autres anticorps pathogènes dirigés contre un antigène différent mais responsable d'un phénotype clinique et électrophysiologique comparable a aussi été évoquée¹.

Le lymphome gastrique du MALT est le plus fréquent des lymphomes de la zone marginale de faible degré de malignité. Il est maintenant bien démontré que le lymphome gastrique du MALT est étroitement lié à l'infection à *Helicobacter pylori*. La possibilité d'obtenir la régression du lymphome par traitement d'éradication de *H. pylori* constitue la preuve formelle et définitive du rôle causal de cette infection⁶. *H. pylori* fut la première bactérie classée carcinogène de type I (niveau maximal)⁷. Cette découverte a révolutionné le traitement de ce lymphome puisque l'éradication de *H. pylori* est capable de le faire régresser durablement. Au stade de lymphome de haut degré de malignité les chances de guérison par éradication de *H. pylori* sont moindres⁸.

Les lymphomes sont une cause rare de syndromes paranéoplasiques de la jonction neuromusculaire. Seuls quelques patients, généralement atteints de LNH (lymphome non Hodgkinien) -SLE ou de maladie de Hodgkin-SLE⁹⁻¹² ont été signalés. A notre connaissance l'association lymphome du MALT gastrique et SLE n'a jamais été rapportée.

Dans 50% des cas de lymphome et de SLE, le trouble neurologique se développe au moment du diagnostic de lymphome. Chez notre patient et même si le diagnostic des deux affections était concomitant, le syndrome de Lambert-Eaton avait très probablement révélé le lymphome gastrique du MALT de bas grade resté jusque-là méconnu. Le patient avait des épigastalgies depuis 3 mois qui n'avaient pas fait l'objet d'une consultation initiale et ne constituaient même pas la principale plainte actuelle, suggérant ainsi que les perturbations immunologiques sous-jacentes corrélées au lymphome étaient à l'origine de la survenue du SLE. La production d'autoanticorps ne provient pas exclusivement des cellules lymphomateuses. La détection chez un même patient de multiples autoanticorps reconnaissant des déterminants antigéniques distincts suggère que certains d'entre eux ne sont pas produits par les cellules tumorales elles-mêmes mais qu'elle résulte d'une levée de la tolérance immunologique dans le cadre de l'hémopathie^{13,14}.

Lors d'un cancer pulmonaire à petites cellules la réponse auto-immune humorale initiale chez les patients atteints de SLE est générée contre les antigènes de la sous-unité VGCC sur le carcinome pulmo-

naire^{15,16}. Le carcinome pulmonaire à petites cellules exprime VGCC de type N, L ou P¹⁷. VGCC du P / Q (VGCC- de types P / Q) et éventuellement N (VGCC-N) sont des cibles de l'auto-immunité nerveuse terminale médiée par les IgG dans le SLE¹⁸. Les VGCC de type P / Q sont impliqués dans la libération d'Acétylcholine par les terminaisons nerveuses motrices des mammifères adultes et le type N est responsable de la libération de l'émetteur par les terminaisons nerveuses autonomes périphériques^{19,20}. Si le mécanisme spécifique d'association SLE - Cancer pulmonaire à petites cellules est une réponse immunitaire antitumorale qui réagit de manière croisée avec le canal calcique, celui de l'association SLE- syndrome lymphoprolifératif admet plusieurs explications : une réponse immunitaire croisée car il y a maintenant deux antigènes putatifs^{21,22}, l'atmosphère particu-

lière de production d'auto anticorps et la rupture de la tolérance du soi.

Le traitement symptomatique du SLE repose sur des médicaments qui augmentent la libération de neurotransmetteur à la jonction neuromusculaire. La 3-4 diaminopyridines (3-4 DAP) bloque les canaux potassiques voltage-dépendants au niveau des terminaisons nerveuses, prolongeant le potentiel d'action et augmentant l'entrée de calcium. C'est le traitement symptomatique de choix. Les essais en double aveugle randomisés confirment l'efficacité de la 3-4-DAP²³. Notre patient a été mis sous 3-4 DAP à la posologie de 60 mg/j en plus du traitement étiopathogénique du lymphome du MALT de bas grade. Devant la bonne évolution, il n'y a pas eu besoin d'avoir recours à un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur.

CONCLUSION

Les troubles lymphoprolifératifs constituent un groupe à risque de SLE, très probablement en raison d'une tendance générale accrue chez ces malades à développer des maladies auto-immunes. A notre connaissance il s'agit de la première association décrite de lymphome gastrique du MALT et SLE.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011;10:1098-107.
2. Michaud M, Delrieu J, Astudillo L. Canalopathies auto-immunes. *Rev Med Interne*. 2011;32:742-50.
3. Wirtz PW, Roep BO, Schreuder GM, van Doorn PA, van Engelen BG, Kuks JB *et al*. HLA class I and II in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without associated tumor. *Hum Immunol*. 2001;62:809-13.
4. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan Jr. HF. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2005;32:515-20.
5. Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, Fukuda T, Shiraiishi H, Yoshimura T *et al*. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2002;59:1773-5.
6. Delchier JC. Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27(3 Pt 2):453-8.
7. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
8. Ng WW, Lam CP, Chau WK, Fen-Yau Li A, Huang CC, Chang FY *et al*. Regression of high-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with *Helicobacter pylori* after triple antibiotic therapy. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(1):93-6.
9. Argov Z, Shapira Y, Averbuch-Heller L, Wirguin I. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in association with lymphoproliferative disorders. *Muscle Nerve*. 1995;18(7):715-9.
10. Abo H, Ichikawa M, Furukawa K, Yoshida T, Hatakeyama S, Asachi T *et al*. [A case of Lambert-Eaton myasthenic syndrome during malignant lymphoma]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 1996;85(5):765-6.
11. Liesveld JL, Stern A, Rosenthal SN. Myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome in association with an indolent non-Hodgkin's lymphoma. *N Y State J Med*. 1991;91(1):29-30.
12. Tyagi A, Connolly S, Hutchinson M. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a possible association with Hodgkin's lymphoma. *Ir Med J*. 2001;94(1):18-9.
13. Sawamura M, Yamaguchi S, Murakami H, Amagai H, Matsushima T, Tamura J *et al*. Multiple autoantibody production in a patient with splenic lymphoma. *Ann Hematol*. 1994;68:251-4.
14. Musette P, Joly P, Gilbert D, Marinho E, Crickx B, Tron F *et al*. A paraneoplastic mixed bullous skin disease: breakdown in tolerance to multiple epidermal antigens. *Br J Dermatol*. 2000;143:149-53.
15. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Wopmann A *et al*. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1467-74.
16. Meriney SD, Hulsizer SC, Lennon VA, Grinnell AD. Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol*. 1996;40(5):739-49.
17. Oguro-Okano M, Griesmann GE, Wieben ED, Slaymaker SJ, Snutch TP, Lennon VA. Molecular diversity of neuronal-type calcium channels identified in small cell lung carcinoma. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(12):1150-9.
18. Zalewski NL, Lennon VA, Lachance DH, Klein CJ, Pittock SJ, Mckeon A. P/Q- and N-type calcium-channel antibodies: Oncological, neurological, and serological accompaniments. *Muscle Nerve*. 2016;54(2):220-7.
19. Katz E, Ferro PA, Weisz G, Uchitel OD. Calcium channels involved in synaptic transmission at the mature and regenerating mouse neuromuscular junction. *J Physiol*. 1996;497 (Pt 3)(Pt 3):687-97.

20. Hirning LD, Fox AP, McCleskey EW, Olivera BM, Thayer SA, Miller RJ et al. Dominant role of N-type Ca²⁺ channels in evoked release of norepinephrine from sympathetic neurons. *Science*. 1988;239(4835):57-61.
21. Leveque C, Hoshino T, David P, Shou-Kasai Y, Leys K, Omori A *et al.* The synaptic vesicle protein synaptotagmin associates with calcium channels and is a putative Lambert-Eaton syndrome antigen. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 1992;89:3625-9.
22. Rosenfeld MR, Wong E, Dalmau J, Manley G, Posner JB, Sher E et al. Cloning and characterization of a Lambert-Eaton myasthenic syndrome antigen. *Ann Neurol*. 1993;33(1):113-20.
23. 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.

Travail reçu le 29 décembre 2021 ; accepté dans sa version définitive le 20 septembre 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. BENZAKOUR
CHU Casablanca
Service de Médecine interne
Rue des Hôpitaux, 1 - Casablanca, Maroc
E-mail : meriembenzakour@gmail.com