

Syndrome de Guillain-Barré et lymphome non-hodgkinien. A propos d'une observation et revue de la littérature

Guillain-Barré syndrome and non-Hodgkin's lymphoma. Report of one case and review of literature

N. Magné^{1,2}, C. Foa¹, P. Castadot², J. Otto¹, I. Birtwisle-Peyrottes³ et A. Thyss¹

¹Département d'Oncologie médicale, ²Département de Radiothérapie, Institut Jules Bordet, U.L.B., ³Unité d'Anatomie et de Cytologie pathologiques, Centre Antoine Lacassagne, Nice

RESUME

Les manifestations neurologiques au cours des lymphomes malins non-hodgkiniens sont le plus souvent liées soit à l'invasion du système nerveux par des cellules malignes lymphomateuses soit à une toxicité directement liée au traitement par cytotoxique. L'association d'un syndrome de Guillain-Barré à un lymphome non-hodgkinien reste une entité nosologique rare dont la signification n'est pas claire.

Nous décrivons ici le rare cas d'un syndrome de Guillain-Barré survenu chez un patient de 74 ans associé à un lymphome malin non-hodgkinien de type Burkitt like de stade I. La survenue brutale d'une tétraparésie flasque, 7 jours après la fin du 3^{ème} cycle de chimiothérapie de type CHOP, malgré la réponse tumorale complète a entraîné le décès du patient 5 jours après le début de la symptomatologie et ce malgré son transfert en unité de soins intensifs.

Le faible nombre de cas décrits dans la littérature internationale ne permet pas la compréhension du mécanisme entre la maladie neurologique et les lymphomes non-hodgkiniens. Un recueil systématique de telles données permettrait de mieux comprendre et établir l'histoire naturelle de cette association neuro-hématologique et ceci permettrait peut-être d'en effectuer une prise en charge optimale.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 108-11

ABSTRACT

Patients with lymphoma frequently develop neurologic abnormalities mainly due to nervous system infiltration but also direct drug toxicity. Moreover Guillain-Barré syndrome (GBS) remains a possible neuropathy, rarely described in non-Hodgkin's lymphoma.

We describe a case of GBS in a patient with non-Hodgkin's high grade lymphoma. A 74-year old man with a newly diagnosed stage I high-grade lymphoma (precursor B-cell Burkitt like type according to the R.E.A.L. Classification) develop flaccid quadriparesis, 7 days after the end of the third course of CHOP treatment. The clinical course and neurological examination were consistent with GBS. The patient was in tumoral complete response. Despite appropriate treatment and a transfer in a reanimation unit, the patient died 3 days after the beginning of neurologic symptoms.

The low number of cases described in the international literature doesn't permit to understand the association of this neurologic disease with non-Hodgkin's lymphoma. Collecting more data could lead interesting information to know the place of malignant hematological disease in the natural history of GBS.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 108-11

Key words : chemotherapy, lymphoma, Guillain-Barré syndrome, polyneuropathy

INTRODUCTION

La fréquence du lymphome malin non-hodgkinien (LMNH) de haut grade de malignité de type Burkitt est rare chez l'adulte en Europe (< 5 % des LMNH). Au diagnostic, il est caractérisé par une forte masse tumorale liée à une prolifération initiale rapide et agressive. La présence de volumineuses masses tumorales abdominales est fréquente et les atteintes neuroméningées doivent être systématiquement recherchées par un examen clinique, par ponction lombaire et scanner neuro-méningé ou mieux par IRM cérébrale¹. Comme toutes les polyradiculonévrites, le syndrome de Guillain-Barré est une neuropathie périphérique de distribution non systématisée, bilatérale et symétrique, diffuse (distale et/ou proximale) et dont l'étiopathogénie n'est pas clairement établie². Nous rapportons ici le rare cas d'un syndrome de Guillain-Barré survenant au cours d'un traitement par chimiothérapie chez un patient ayant un lymphome malin non-hodgkinien de type Burkitt.

CAS CLINIQUE

Un patient âgé de 74 ans a été hospitalisé pour un bilan diagnostique dans le cadre d'une tuméfaction sous-angulo-maxillaire gauche survenue de façon brutale, et en évolution depuis un mois. L'échographie cervicale a révélé la présence de trois adénopathies. L'une d'entre elles est volumineuse (43 mm de plus grand axe) et a fait l'objet d'une cytoponction. L'examen cytologique a retrouvé la présence de lymphocytes de taille petite et moyenne, monomorphes, à cytoplasme peu abondant, basophile et à noyau peu irrégulier évoquant un aspect compatible avec celui d'un lymphome malin non-hodgkinien. Une cervicotomie latérale gauche a permis de poser le diagnostic de lymphome malin non-hodgkinien de haut grade de malignité de type Burkitt like dans la classification de R.E.A.L., de phénotype B (CD20 + et CD79 + ; CD10 - et CD23 -). L'ensemble des examens paracliniques (bilan biologique, imagerie thoraco-abdominale, TDM cervico-faciale et biopsie ostéo-médullaire) permet de le classer en stade I d'après la classification Ann-Arbor.

La comparaison entre le premier bilan échographique et le scanner cervico-facial montre une progression en moins de 3 semaines avec majoration du volume des adénopathies de plus de 50 %, témoignant d'une évolution rapide. Le patient est inclus dans l'étude randomisé LNH 98-5 du GELA et traité dans le bras CHOP (cyclophosphamide à la dose de 750 mg/m² par voie intraveineuse, adriamycine à la dose de 50 mg/m² par voie intraveineuse, vincristine à la dose de 1 mg/m² par voie intraveineuse, prednisone à la dose de 5 mg/m² par voie orale pendant 5 jours, 8 cycles au total avec un cycle tous les 21 jours). Au 8^{ème} jour après la fin du 3^{ème} cycle, le patient est hospitalisé en urgence devant une aplasie sévère fébrile et un tableau neurologique d'aggravation rapide. En effet, alors que le patient est en réponse clinique complète avec disparition de toute adénopathie cervicale, il présente un tableau neurologique déficitaire ayant débuté par une paraparésie avec ascension des signes, puis

très rapidement une quadriplégie (atteinte des membres inférieurs puis supérieurs ; distale et proximale) avec respect de la face, des troubles sphinctériens et de la déglutition, des troubles du rythme paroxystique ainsi qu'une dyspnée faisant évoquer un diagnostic de polyradiculonévrite aiguë de Guillain-Barré. Le patient présente également des douleurs importantes au niveau des membres, majorées par la mobilisation. Le bilan biologique usuel concernant les sérologies virales VIH, CMV, hépatite B et Epstein-Barr est négatif. L'IRM cérébrale et de la moelle ne retrouvent aucune anomalie particulière nous permettant de confirmer, comme la clinique nous l'indiquait, l'absence d'anomalie du système nerveux central. Si le tableau clinique est évocateur, seule la ponction lombaire avec analyse du liquide céphalo-rachidien ainsi qu'un examen de mesure de vitesse de conduction nerveuse auraient permis de poser le diagnostic de façon définitive, ceux-ci n'ont pas pu être réalisés compte tenu de l'aplasie sévère et du tableau neurologique d'aggravation rapide. Cinq jours après son admission, malgré un traitement par corticoïdes à haute dose par voie parentérale en vue de traiter une manifestation peu classique d'une épидурite ou d'une sclérose en plaques et une prise en charge en réanimation en urgence comprenant une ventilation artificielle, le patient est décédé d'une insuffisance respiratoire provoquée par une paralysie des muscles respiratoires. Compte tenu de la rapidité des événements et de l'issue défavorable engendrant une détresse morale familiale majeure, l'examen *post mortem* a été refusé par la famille.

DISCUSSION

Les patients traités pour des lymphomes développent relativement fréquemment des anomalies neurologiques. Le diagnostic différentiel entre l'infiltration du système nerveux par la maladie elle-même ou la toxicité directe des différentes drogues de chimiothérapie utilisées n'est pas toujours simple. De plus, même si les syndromes paranéoplasiques sont rares, ils sont rencontrés dans approximativement 4 à 5 % des tumeurs malignes solides ou hématologiques et parmi ces syndromes, les neuropathies sensitivo-motrices représentent l'entité la plus fréquente et ce quelle que soit la pathologie maligne^{2,3}. En outre il est cependant important de noter que le syndrome de Guillain-Barré est parfois associé à la maladie de Hodgkin quel que soit d'ailleurs le mécanisme possible (direct ou indirect) impliqué^{4,5}. De plus, quelques rares cas isolés d'association de syndrome de Guillain-Barré avec des lymphomes de type non-hodgkinien ont été aussi décrits⁶⁻¹⁰. Une fois sur deux, un événement pouvant avoir valeur d'agression immunologique est retrouvé dans le mois précédant le début du syndrome de Guillain-Barré : infection respiratoire ou digestive, en général mal définie, mais qu'il est parfois possible de rattacher à un agent précis (*Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, virus Epstein-Barr) ; vaccination ; traumatisme ou acte chirurgical, susceptible d'avoir lésé des nerfs périphériques. Au stade du syndrome de Guillain-Barré clinique, aucun agent infectieux n'est détectable et aucune contagiosité n'est à redouter. Les études

expérimentales font évoquer un mécanisme d'auto-immunisation déclenché par des infections ou des agressions de nature diverse et dirigé contre le système nerveux périphérique. La démyélinisation semble liée à une attaque directe de la myéline par des macrophages^{1,2}.

L'équipe de Vallat rapporte 13 cas de neuropathies périphériques chez des patients porteurs de lymphome non-hodgkinien. Les mécanismes impliqués ont été divisés en 4 groupes. Le premier incluait 4 patients dont l'étiologie était avec certitude l'envahissement du système périphérique par les cellules lymphomateuses elles-mêmes. Le deuxième groupe comprenait 3 patients qui présentaient des IgM avec une activité antimyéline. Le troisième groupe comprenait 2 cas de polyradiculonévrite de Guillain Barré directement liée l'un à des troubles immunitaires déficitaires liés à l'évolution de la pathologie et l'autre non expliquée. Le groupe 4 a été considéré comme correspondant à des neuropathies périphériques liées à un syndrome paranéoplasique. Les auteurs concluaient même que réaliser une chimiothérapie d'urgence et intensive serait la solution pour la prise en charge car la neuropathie ne serait que le témoin de l'évolution torpide de la maladie¹¹.

Au contraire Maslovsky *et al* décrivent le cas d'un patient porteur d'une maladie d'Hodgkin en rémission complète et dont un tableau neurologique de type polyradiculonévrite s'était installé en cours de traitement et dont les troubles se sont poursuivis malgré l'efficacité du traitement anti-tumoral¹².

Il semble donc que ce type de polyradiculonévrite ne soit pas nécessairement rattachable à une progression de la maladie et que, comme notre observation, on puisse faire l'hypothèse d'une pathologie auto-immune déclenchée par le LMNH lui-même mais qui évolue ensuite pour son propre compte sans bénéfice d'une éventuelle reprise de la chimiothérapie. On retrouverait en pathologie tumorale solide et plus particulièrement dans les cancers broncho-pulmonaires et des ovaires des syndromes paranéoplasiques de type neurologique liés à des troubles immunitaires dus à la présence des anticorps anti-Ho et anti-Yo^{2,3}.

Ahmed *et al* rapportent, dans un essai clinique de phase I-II à la recherche d'escalade de dose et de toxicités d'une association d'Ara C, carboplatine, étoposide et stéroïdes chez des patients porteurs de lymphome récidivant ou évolutif : sur 33 patients (20 cas de lymphome non-hodgkinien et 13 cas de maladie de Hodgkin), deux décès sont relatés dont 1 directement lié à un syndrome de Guillain Barré malgré une bonne réponse clinique tumorale obtenue, le mécanisme étiologique étant resté inconnu¹³.

Toren *et al* rapportent un cas d'un enfant de 6 ans dont le syndrome de Guillain-Barré a été le révélateur d'un lymphome de Burkitt. Le diagnostic a pu être porté par le résultat de la ponction lombaire avec

examen cytologique, immunologique et moléculaire. La prise en charge a été optimale par plasmaphérèse, corticostéroïdes, prévention des thromboses veineuses en unité de soins intensifs de réanimation et la rémission observée¹⁴.

Correale *et al* rapportent dans une étude rétrospective portant sur 989 patients atteints de lymphome, 39 cas de polyneuropathies étiquetées secondaires et liées à la toxicité de la chimiothérapie. Pour 14 d'entre eux, aucune symptomatologie n'avait pu être mise en évidence, la découverte avait été fortuite suite à la réalisation d'une mesure de vitesse de conduction nerveuse de routine¹⁵. Ceci laisserait supposer que le taux réel de neuropathies liées aux lymphomes serait supérieur en réalité et non pris en compte dans la plupart des descriptions de toxicité puisque non recherchées de façon systématique par mesure de vitesse de conduction nerveuse.

L'imputabilité de la toxicité neurologique de la chimiothérapie a été retrouvée aussi bien au niveau central que périphérique par l'utilisation de hautes doses de cytarabine causant des dysfonctions cérébelleuses, des vinca alcaloïdes entraînant des polyneuropathies sensitivo-motrices tandis que les injections intrathécales de méthotrexate et de cytarabine pourraient être responsables de myélopathie¹⁶. Ces toxicités neurologiques doivent être mieux recherchées afin d'en comprendre plus précisément la physiopathologie pouvant ainsi aboutir à une meilleure prise en charge. Dans le cas d'un syndrome de Guillain-Barré, deux examens sont majeurs à réaliser pour apporter la preuve du diagnostic et confirmer le diagnostic clinique. La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien normotendu et clair avec, à partir de la deuxième semaine, une dissociation albumino-cytologique. La protéinorachie est, alors, voisine de 1 g/l mais peut atteindre 5 g/l. Les immunoglobulines G sont élevées par transsudation, habituellement sans synthèse intrathécale associée. Dans 10 % des cas, une pléiocytose est notée. Elle est minime ou modérée, inférieure à 50 éléments par mm³, et faite d'éléments mononucléés. L'EMG témoigne parfois d'une démyélinisation avec un ralentissement des vitesses de conduction. De façon beaucoup plus inconstante, car témoignant d'une souffrance axonale, est observé un tracé neurogène, avec diminution du nombre des unités motrices fonctionnelles. Les perturbations de l'EMG peuvent manquer au début et il faut, alors, savoir répéter l'examen une ou deux semaines plus tard. Ces deux examens n'ont malheureusement pas pu être réalisés chez notre patient comme d'ailleurs sur le plan thérapeutique les plasmaphérèses, les immunoglobulines intraveineuses ou l'association plasmaphérèses-veinoglobulines.

Un recueil systématique de telles données permettrait de mieux comprendre et établir l'histoire naturelle de cette association neuro-hématologique et ceci permettrait peut-être d'en effectuer une prise en charge optimale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Evens AM, Gordon LI : Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2002 ; 3 : 291-305
2. Grisold W, Drlicek M : Paraneoplastic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999 ; 12 : 617-25
3. Alvira-Dupla MR, Mayayo-Artal E : Syndromes paranéoplasiques avec envahissement du système nerveux périphérique. *Rev Neurol* 2000 ; 31 : 1223-5
4. Ropper AH : The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1130-6
5. Mallecourt C, Delattre JY : Paraneoplastic neuropathies. *Press Med* 2000 ; 29 : 447-52
6. Re D, Schwenk A, Hegener P, Bamborschke S, Diehl V, Tesch H : Guillain-Barré syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 217-20
7. Phan TG, Manoharan A, Pryor D : Relapse of central nervous system Burkitt's lymphoma presenting as Guillain-Barré syndrome and syndrome of inappropriate ADH secretion. *Aust N Z J Med* 1998 ; 28 : 223-4
8. Zuk E, Nowacki P, Fabian A : Guillain-Barré syndrome in patient with Burkitt's lymphoma and type 2 diabetes mellitus. *Folia Neuropathol* 2001 ; 39 : 281-4
9. Gucuyener K, Keskil S, Baykaner MK, Bilir E, Oguz A, Ceviker N : Co-incidence of Guillain-Barré syndrome and spinal cord compression in non-Hodgkin lymphoma. *Neuropediatrics* 1994 ; 25 : 36-8
10. Kurata H, Hirai M, Miwa A, Murai Y, Mori M : B-cell non-Hodgkin's lymphoma associated with lactic acidosis, recurrent acute tumor lysis syndrome, and at the end stage, Guillain-Barré syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989 ; 78 : 1765-70
11. Vallat JM, De Mascarel HA, Bordessoule D *et al* : Non-Hodgkin malignant lymphomas ans peripheral neuropathies : 13 cases. *Brain* 1995 ; 118 : 1233-45
12. Maslovsky I, Volchek L, Blumental R, Ducach A, Lugassy G : Persistent paraneoplastic neurologic syndrome after successful therapy of Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 2001 ; 66 : 63-5
13. Ahmed T, Cook P, Feldman E *et al* : Phase I-II trial of high dose Ara-C, carboplatinum, etoposideand steroids in patients with refractory or relapsed lymphomas. *Leukemia* 1994 ; 8 : 531-4
14. Toren A, Mandel M, Shahr E *et al* : Primary central nervous system Burkitt's lymphoma presenting as Guillain-Barré syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1994 ; 23 : 372-5
15. Correale J, Monteverde DA, Bueri JA, Reich EG : Peripheral nervous system and spinal cord involvement in lymphoma. *Acta Neurol Scand* 1991 ; 83 : 45-51
16. Lebrun C, Frenay M, Lanteri-Minet M : Neurologic complications of chemotherapy. *Rev Med Interne* 1999 ; 20 : 902-11

Correspondance et tirés à part :

N. MAGNE
Institut Jules Bordet
Département de Radiothérapie
Boulevard de Waterloo 121
1000 Bruxelles

Travail reçu le 25 mars 2004 ; accepté dans sa version définitive le 14 février 2005.