



Brève communication

Syndrome du canal lent associé à une translocation autosomique 2q31-9p27

B. Zeevaert¹, I. Hansen², J.-M. Crielaard¹, F.-C. Wang¹

¹ Service d'Électroneuromyographie et de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Belgique.

² Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Belgique.

Reçu le 22/06/2001 ; Reçu en révision le 06/09/2001 ; Accepté le 03/10/2001.

RÉSUMÉ

Nous rapportons le cas d'un homme de 27 ans présentant une faiblesse et une amyotrophie de topographie cervicoscapulaire et anté-brachiale. L'exploration électroneuromyographique révélait une altération de la transmission neuromusculaire, insensible à la prostigmine, ainsi qu'une activité répétitive associée à la réponse motrice lors de la stimulation unique. Ces anomalies électroneuromyographiques associées à l'absence d'anticorps dirigés contre les constituants de la jonction neuromusculaire ont orienté le diagnostic vers un syndrome myasthénique congénital post-synaptique : le syndrome du canal lent. L'analyse chromosomique des lymphocytes circulants démontrait une translocation chromosomique équilibrée 2q31-9p27 dont l'association au syndrome du canal lent n'a encore jamais été décrite.

Slow channel syndrome due to a chromosomal translocation 2q31-9p27

B. Zeevaert, I. Hansen, J.-M. Crielaard, F.-C. Wang. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 5, 606-609.

SUMMARY

A 27-year-old man complained of cervicoscapular and forearm weakness and amyotrophy. Electromyographic evaluation showed neuromuscular transmission dysfunction and a repetitive compound muscle action potential to a single stimulus. Prostigmine did not improve neuromuscular transmission. The genetic analysis of the patient's lymphocytes demonstrated a chromosomal 2q31-9p27 translocation. The combination of the clinical and electrophysiological data as well as the lack of auto-immunity signs against neuromuscular junction constituents led to the diagnosis to congenital postsynaptic myasthenic syndrome also called slow channel syndrome. This congenital myasthenic syndrome is for the first time associated with an autosomal translocation 2q31-9p27.

INTRODUCTION

Décrit initialement par Engel (1982), le syndrome du canal lent (SCL) appartient aux syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) post-synaptiques. La transmission héréditaire repose sur un mode autosomique dominant, bien que des formes sporadiques ou non héréditaires acquises (Wintzen *et al.*, 1998) soient décrites. Treize mutations différentes situées en trois loci (2q24-32, 17p11-12, 17p13) sont actuellement connues (Ohno et Engel, 2000). Les plaintes débutent durant l'adolescence bien que des formes à révélation tardive (après la 3^e décennie) aient été décrites (Chauplannaz et Bady., 1994). Le phénotype, de sévérité très variable, se caractérise par une faiblesse, une fatigabilité peu fluctuante et une amyotrophie prédominant au niveau des muscles extenseurs des doigts et du poignet et

des muscles cervico-scapulaires. L'atteinte oculaire, respiratoire et des membres inférieurs semble moins fréquente. Le froid et les œstroprogestatifs aggravent la symptomatologie (Oosterhuis *et al.*, 1987). L'électroneuromyographie (ENMG) révèle une altération de la transmission neuromusculaire et permet de soulever le diagnostic grâce à l'identification d'une réponse motrice répétitive caractéristique. La micro-électrophysiologie et la caractérisation morphologique du SCL (Engel, 1999) expliquent sa pathogénie. Celle-ci repose sur un allongement de la durée d'ouverture du canal ionique du récepteur à l'acétylcholine lié soit à un ralentissement de sa vitesse de fermeture, soit à des ouvertures spontanées ou encore à une réactivité anormale à certains ligands notamment la choline (Zhou *et al.*, 1999). Cette augmentation de la durée d'ouverture du canal ionique serait responsable d'une surcharge calcique post-

Tirés à part : B. ZEEVAERT, Service d'Électroneuromyographie et de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU Sart Tilman, Bâtiment B35, 4000 Liège, Belgique.

B. ZEEVAERT *et coll.*

synaptique provoquant l'activation de protéases et de phospholipases délétères pour le compartiment post-synaptique avec pour conséquences une altération de la géométrie de la synapse ainsi qu'une réduction du nombre de récepteurs à l'acétylcholine, directement par destruction et indirectement par apoptose des noyaux post-jonctionnels responsables de la transcription des sous-unités des récepteurs à l'acétylcholine. Harper et Engel (1998) ont démontré, chez 6 patients, l'effet bénéfique du sulfate de quinidine qui réduit de façon proportionnelle à sa concentration la durée d'ouverture du canal ionique. Chez les patients allergiques à la quinidine, Engel (1999) recommande la prescription de fluoxétine (100 mg/j).

OBSERVATION

Cas VAN710726 — Un ouvrier-maçon de 27 ans consulta pour une faiblesse distale des membres supérieurs et des difficultés lors de la réalisation des gestes fins. Les symptômes, apparus dans

l'enfance (6-7 ans), se majoraient depuis quelques mois et ne présentaient aucune fluctuation dans le temps. Les antécédents personnels étaient sans particularité et l'histoire familiale resta peu contributive, la mère étant décédée à l'âge de 28 ans d'une crise d'asthme et le père étant inconnu. L'examen clinique démontra une faiblesse et une amyotrophie cervico-scapulaire (muscles trapèze, deltoïde et grand pectoral) et antébrachiale (extenseurs communs des doigts et extenseurs radiaux du carpe). L'examen du segment céphalique révéla bilatéralement un ptôsis et une ophtalmoparésie en abduction et dans les mouvements verticaux. Une scoliose à quadruple courbure dont l'angulation prédominait au niveau cervical, s'associant à un pectus excavatus sur thorax étroit, s'ajouta au tableau clinique (*Fig. 1*).

Aucun autre déficit neurologique périphérique ou central ne fut mis en évidence. L'ENMG démontra l'absence d'altération des paramètres de conduction sensitive ou motrice. En revanche, la stimulation nerveuse répétitive (SNR) révéla une altération de la transmission neuromusculaire. En effet, une SNR à 3 Hz provoqua un décrement de la surface de la réponse motrice de 43 % au niveau de l'abducteur du 5^e doigt (AD5), de 28 % au niveau du



Fig. 1. — Photographies du patient.
Patient's photographs.

court abducteur du pouce (CAP), de 58 % au niveau du 1^{er} interosseus dorsal (IIOD), de 20 % au niveau du deltoïde antérieur et de 23 % au niveau du muscle nasal. Au niveau de l'AD5, la SNR à 0,5 Hz provoqua un décrement de 13 % alors que ce décrement disparut (1 %) à 0,1 Hz. Lors de la stimulation unique du nerf, le muscle au repos, une activité répétitive bi- ou tri-phasique survint après la phase négative principale de la réponse motrice au niveau de la plupart des muscles étudiés (AD5, deltoïde, CAP, IIOD, anconé) (Fig. 2). Cette activité répétitive diminuait ou disparaissait lors de la stimulation multiple à une fréquence supérieure à 0,2 Hz ou après une contraction volontaire. Cette dépendance de l'activité répétitive vis-à-vis de la fréquence de stimulation rendait hautement improbable la possibilité d'un réflexe d'axone, raison pour laquelle une stimulation double choc ne fut pas réalisée.

L'injection sous-cutanée à l'avant-bras de 2 ampoules de prostigmine (1 mg) n'améliora ni la faiblesse clinique, ni les décrets électrophysiologiques. L'examen électromyographique à l'aiguille du biceps brachial révéla des potentiels d'unité motrice brefs (durée moyenne : 6,3 ms) et un tracé trop rapidement interférentiel par rapport à l'effort développé. L'examen en fibre unique de l'extenseur commun des doigts objectiva une augmentation du jitter dans 50 % des fibres étudiées (jitter moyen : 87 μ s) et la présence de blocs intermittents de la transmission neuromusculaire dans 10 % des fibres. L'exploration bio-

logique resta normale, en particulier les anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine, anti-muscles striés, anti-cholinestérase et les CPK. La radiographie de thorax et l'IRM encéphalique furent normales. L'étude chromosomique des lymphocytes circulants selon la technique du G-banding indiqua une translocation réciproque équilibrée entre le bras long du chromosome 2 et la zone terminale du bras court du chromosome 9. L'analyse par FISH comportant l'utilisation de sondes spécifiques du chromosome 2 et 9 situa les points de cassure en 2q31 et 9p27. Devant le phénotype, l'histoire clinique et les anomalies électromyographiques, un diagnostic de SCL fut retenu et un traitement par sulfate de quinidine (2 mg/j) fut instauré en milieu hospitalier. Après une dizaine de jours d'impregnation médicamenteuse, on constata une diminution nette de l'activité répétitive EMG mais sans amélioration des décrets et de la faiblesse musculaire. Après plusieurs mois de traitement, un dosage de la quinidinémie démontra la mauvaise compliance du patient qui, parallèlement, ne décrivit aucune amélioration clinique.

DISCUSSION

Chez ce patient, le diagnostic de SCL repose sur l'association d'un syndrome myasthénique électrophysiologique séronégatif, d'un tableau clinique caractéristique (début dans l'enfance, amyotrophie cervico-scapulaire et antébra-chiale, absence de fluctuation) et d'une activité répétitive de la réponse motrice au niveau de la plupart des muscles lors de la stimulation unique. Dans un contexte familial, la séro-négativité d'un syndrome myasthénique à topographie cervico-scapulaire et antébra-chiale, résistant aux anticholinestésiques devrait toujours faire évoquer la possibilité d'un SCL (Engel, 1999). L'absence de réponse à la prostigmine et la présence d'une activité répétitive après la réponse motrice lors de la stimulation unique orientèrent considérablement le diagnostic. Cette activité répétitive serait liée à une prolongation de la durée d'ouverture des canaux ioniques au delà de la période réfractaire de la membrane post-synaptique ce qui provoquerait plusieurs activation membranaire pour une seule occupation du récepteur par l'acétylcholine (Van Dijck *et al.*, 1996). Une activité répétitive est aussi observée dans les intoxications aux organophosphorés, dans les surdosages thérapeutiques en anticholinestésiques mais aussi dans le SMC lié à une déficience en acétylcholinestérase dont le début est cependant beaucoup plus précoce (avant l'âge de 2 ans) et dont l'altération génique se localise sur le chromosome 3p25 (Ohno, 2000). La présence d'une translocation équilibrée entre le chromosome 2 et 9, dont la localisation d'un point de cassure se situe en 2q31, est très vraisemblablement responsable du phénotype décrit (seule l'identification de la mutation permettrait d'être affirmatif). En effet, ce locus correspond au site génétique codant pour la sous-unité alpha du récepteur à l'acétylcholine (Ohno, 2000). Croxson *et al.* (1997) ont identifié en ce locus six mutations de nucléotides isolés, dont 5 correspondaient à une simple substitution, dans des cas de SCL bien caractérisés sur le plan micro-électrophysiologique. Le cas présenté corres-

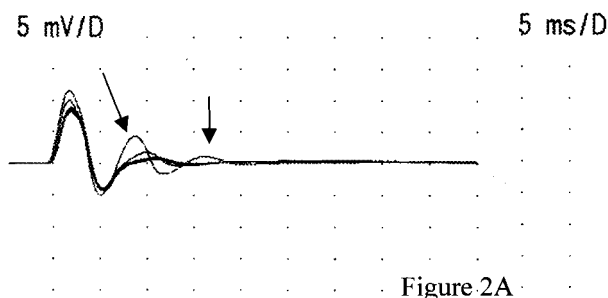


Figure 2A

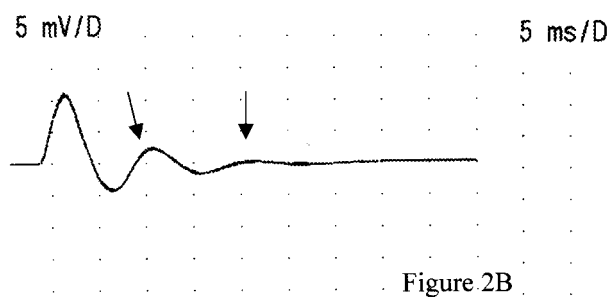


Figure 2B

Fig. 2. – Réponses motrices enregistrées au niveau du muscle abducteur du cinquième doigt lors d'une stimulation nerveuse répétitive à 3 Hz (A) et 0,1 Hz (B). Des réponses répétitives furent enregistrées (→). Lors de la stimulation à 3 Hz, il existait un décrement à la fois du pic négatif initial et de l'activité répétitive tandis que la stimulation à 1 Hz n'en modifiait aucune.

Compound motor action potentials (CMAP) recorded from the abductor digiti minimi muscle after repetitive nerve stimulation at 3Hz (A) and 0.1Hz (B). Repetitive CMAP were recorded (→). There was a decrement of both initial negative peak and repetitive activity at 3Hz only.

pond à la première description d'un SCL associé à une translocation chromosomique équilibrée 2q31-9p27.

RÉFÉRENCES

- CHAUPLANNAZ G, BADI B. (1994). Syndromes myasthéniques héréditaires à révélation tardive. Intérêt des explorations électrophysiologiques. *Rev Neurol (Paris)*, 150 : 142-148.
- CROXEN R, NEWLAND C, BEESON D, OOSTERHUIS H, CHAUPLANNAZ G, VINCENT A, NEWSON-DAVIS J. (1997). Mutations in different functional domains of the human muscle acetylcholine receptor alpha subunit in patients with the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Gen*, 6: 767-774.
- ENGEL AG, LAMBERT EH, MULDER DM, TORRES CF, SAHASHI K, BERTORINI TE, WHITAKER JN. (1982). A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine-induced ion channel. *Ann Neurol*, 11: 315-330.
- ENGEL AG. (1999). Congenital myasthenic syndromes. In Engel AG, Myasthenia gravis and myasthenic disorders, Chapter 11, pp. 251-297, *Oxford University Press*, New York.
- HARPER CM, ENGEL AG. (1998). Quinidine Sulfate Therapy for the Slow-Channel Congenital Myasthenic Syndrome. *Ann Neurol*, 43: 480-484.
- OHNO K, ENGEL AG. (2000). Congenital myasthenic syndromes: gene mutations. *Neuromusc Disord*, 10: 534-536.
- OOSTERHUIS H, NEWSON-DAVIS J, WOKKE JH, MOLENAAR PC, WEERDEN TV, OEN BS, JENNEKENS F, VELDMAN H, VINCENT A, WRAY DW, PRIOR C, MURRAY N. (1987). The slow channel syndrome. Two new cases. *Brain*, 110: 1061-1079.
- VAN DIJK JG, LAMMERS GJ, WINTZEN AR, MOLENAAR PC. (1996). Repetitive CMAPs: mechanisms of neural and synaptic genesis. *Muscle Nerve*, 19: 1127-1133.
- ZHOU M, ENGEL AG, AUERBACH A. (1999). Serum choline activates mutant acetylcholine receptors that cause slow channel congenital myasthenic syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 10466-10471.