



Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Bilateral diaphragmatic paralysis revealing late myasthenia gravis with anti-Musk antibodies: a case report

Paralysie diaphragmatique bilatérale révélant une myasthénie tardive à anticorps anti-Musk : à propos d'un cas

D.Zida^{1,2}, F.Lestelle¹, KI.AGBOTSOU³, HS.Lankoandé⁴, SN.Damoué², AD.Soussou⁵, M.Aubanel¹, K.Boncoungou⁶, N.Benamor¹, P Beynel¹

¹: Service de Pneumologie du Centre Hospitalier de Fleyriat, Bourg-en-Bresse, France

²: Service de Pneumologie du Centre Hospitalier Universitaire de Bogodogo, Ouagadougou, Burkina Faso

³: Service de Neurologie du Centre Hospitalier de Fleyriat, Bourg-en-Bresse, France

⁴: Service de Santé du Camp Sangoulé Lamizana, Ouagadougou, Burkina Faso

⁵: Service des Urgences du Centre Hospitalier de Fleyriat, Bourg-en-Bresse, France

⁶: Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Yalgado OUEDRAOGO. Ouagadougou, Burkina Faso

ABSTRACT

Introduction: Respiratory damage, whose diaphragmatic paralysis remains an unusual presentation of myasthenia gravis (myasthenia gravis). We report a case of bilateral diaphragmatic paralysis revealing late myasthenia gravis with anti-Musk antibodies. Clinical observation. She was a 78-year-old retired, non-smoking patient admitted in March 2021 to the pulmonology department of the Fleyriat hospital for chronic dyspnea evolving for three years, progressive worsening stage III mMRC. The clinical examination found a general condition, a bronchial syndrome. The biology was without abnormality. Arterial gasometry showed hypercapnic acidosis with pH 7.29 and PaCO₂ at 65 mmHg. Chest CT angiography did not show pulmonary embolism or other lesions. Initially managed as an inaugural exacerbation of asthma, the evolution was marked by the persistence of oxygenrequiring dyspnea motivating an etiological assessment. The lung scan and PET scan were normal. Fluoroscopy of the diaphragm favoured bilateral phrenic paralysis. The autoimmune and thyroid biological balance were negative. The cervical scanner found a stepped cervicarthrosis but without recoil of the posterior wall and without sign of spinal cord pain. An electroneuromyogram showed bilateral phrenic paralysis without other lesions. The examination in neurology found only a discreet attitude in antecolia, fatigue of the posterior muscles of the neck. There was no nasal voice or swallowing disorder. The prostigmin test was performed but poorly tolerated and without clinical modification. In contrast, a new control of the autoimmune balance was carried out in October 2022 with the search for anti-MuSK antibodies positive at 41 U/ml for a normal <0.4 confirming the diagnosis. The management was synergistic with on the one hand the initiation of pyridostigmine treatment and on the other hand the continuation of non-invasive ventilation and oxygen therapy 24h / 24 with a flow rate of 2l / min.

Conclusion: Myasthenia gravis is more difficult and therefore often delayed in the elderly. Anti-MuSK antibodies are found in 40% of myasthenics without anti-RACH antibodies and is associated with respiratory impairment. This presentation highlights the need to consider myasthenia gravis in the differential diagnosis of unexplained dyspnea at stress/rest.

KEYWORDS: Diaphragmatic paralysis, Myasthenia, Antibody anti-Musk

RÉSUMÉ

Introduction : L'atteinte respiratoire dont la paralysie diaphragmatique reste une présentation inhabituelle de la myasthénie (myasthenia gravis). Nous rapportons ainsi un cas de paralysie diaphragmatique bilatérale révélant une myasthénie tardive à anticorps anti-Musk. Observation clinique. Il s'est agi d'une patiente de 78 ans retraitée, non tabagique admise en mars 2021 dans le service de pneumologie du centre hospitalier de Fleyriat pour une dyspnée chronique évoluant depuis trois ans, d'aggravation progressive stade III mMRC. L'examen clinique retrouvait un état général conservé, un syndrome bronchique. La biologie était sans anomalie. La gazométrie artérielle retrouvait une acidose hypercapnique avec un pH à 7,29 et une PaCO₂ à 65 mmHg. L'angiotomodensitométrie thoracique n'objectivait pas d'embolie pulmonaire ni d'autres lésions. Prise en charge initialement comme une exacerbation inaugurale d'asthme, l'évolution a été marquée par la persistance de la dyspnée oxygénorequerrante motivant ainsi un bilan étiologique. La scintigraphie pulmonaire et le TEP scanner étaient normaux. La scépie du diaphragme était en faveur d'une paralysie phrénique bilatérale. Le bilan biologique auto immunitaire et thyroïdien étaient revenus négatifs. Le scanner cervical retrouvait une cervicarthrose étagée mais sans recul du mur postérieur et sans signe de souffrance médullaire. Un électroneuromyogramme a mis en évidence une paralysie phrénique bilatérale sans autres lésions. L'examen en neurologie ne retrouvait qu'une discrète attitude en antécolie, une fatigabilité des muscles postérieurs de la nuque. Il n'y avait pas de voix nasonnée ni de trouble de la déglutition. Le test à la prostigmine a été réalisé mais mal toléré et sans modification sur le plan clinique. En revanche, un nouveau contrôle du bilan auto-immunitaire a été réalisé en octobre 2022 avec la recherche d'anticorps anti MuSK revenu positif à 41 U/ml pour une normale <0,4 confirmant le diagnostic. La prise en charge a été synergique avec d'une part l'initiation du traitement par pyridostigmine et d'autre part la poursuite de la ventilation non invasive et l'oxygénothérapie 24h /24 avec un débit de 2l /min. **Conclusion:** La myasthénie est de diagnostic plus difficile et donc souvent retardée, chez le sujet âgé. Les anticorps anti-MuSK sont retrouvés dans 40 % des myasthénies sans anticorps anti-RACH et est associée à une atteinte respiratoire. Cette présentation souligne la nécessité de considérer la myasthénie dans le diagnostic différentiel de dyspnée inexpliquée à l'effort/au repos.

MOTS CLÉS: Paralysie diaphragmatique, Myasthénie, Anticorps anti-Musk

Corresponding author: D.ZIDA. Service de Pneumologie du Centre Hospitalier de Fleyriat, Bourg-en-Bresse, FranceFaso. Mail: zida.dominique@yahoo.fr

INTRODUCTION

La ventilation est le résultat de la contraction cyclique permanente du diaphragme et d'autres muscles respiratoires [1]. Les paralysies diaphragmatiques constituent une cause souvent méconnue de dyspnée d'effort ou de repos et d'orthopnée, dont l'incidence exacte reste mal connue. Classiquement, elles surviennent après la chirurgie thoracique et notamment cardiaque, les autres causes étant plus rares [2]. Le substrat anatomique peut impliquer le système nerveux central, les voies de conduction ou le muscle lui-même. Les paralysies diaphragmatiques peuvent se présenter de manière isolée ou survenir dans le cadre d'une maladie systémique ou d'une pathologie neuromusculaire évolutive telle que la myasthénie (myasthenia gravis). C'est une affection rare auto-immune de la jonction neuromusculaire caractérisée par une fatigabilité et une faiblesse musculaire s'aggravant à l'effort et cédant au repos, due à la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre les protéines de la membrane post synaptique de la jonction neuromusculaire : récepteur nicotinique de l'acétylcholine (RACH), muscle spécifique kinase (MuSK), low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) (protéine 4 liée aux récepteurs des lipoprotéines de basse densité), agrine, titine, ryanodine [3].

La myasthénie s'observe à tous les âges et dans les deux sexes. Son incidence, en France, est estimée à 2 à 5 cas par an et par million d'habitants [4]. La prévalence de la myasthénie varie entre 1,5 et 17,9 cas /100 000 habitants dans les populations à majorité occidentale et de 2,19 à 36,7 cas/100 000 habitants à travers le monde [5,6].

Il existe plusieurs classifications de la myasthénie dont les formes à sérologie positives et négatives à anti Musk. La myasthénie à anticorps anti-Musk est un sous-type rare, souvent plus grave, de myasthénie avec une pathogenèse différente et des caractéristiques cliniques particulières. La prévalence varie selon les pays et les groupes ethniques, affectant 5 à 8% de tous les patients atteints de myasthénie [7].

La myasthénie à anti Musk a généralement un début aigu affectant principalement les muscles faciaux-bulbaires [8]. La présentation clinique peut être atypique et trompeuse telle que faiblesse du cou, crises respiratoires précoces entraînant un retard dans le diagnostic. Nous rapportons ainsi un cas de paralysie diaphragmatique bilatérale révélant une myasthénie tardive à anticorps anti-Musk.

Observation clinique

Il s'est agi d'une patiente de 78 ans retraitée, non tabagique ayant comme antécédents une cataracte opérée, une ligamentoplastie en 2017, une diverticulite en 2016. Elle a été admise en mars 2021 dans le service de pneumologie du centre hospitalier de Fleyriat pour une dyspnée chronique évoluant depuis trois ans, d'aggravation progressive stade III mMRC.

Il n'y avait pas d'autres signes fonctionnels respiratoire ou cardiaque associés. L'examen clinique retrouvait un état général conservé, un bon état de conscience, une polypnée avec une saturation périphérique en oxygène à 96% sous 2l/mn et un syndrome bronchique. La biologie était sans anomalie majeure. La PCR naso-pharyngée à la recherche de SARS-CoV-2 était négative. La gazométrie artérielle retrouvait une acidose hypercapnique avec un pH à 7,29 et une PaCO₂ à 65 mmHg. L'électrocardiogramme s'inscrivait en tachycardie sinusale sans trouble de la repolarisation. L'échographie cardiaque retrouvait une bonne fonction ventriculaire gauche avec une FEVG à 61%, des signes d'hypertension pulmonaire avec des PAPS estimées à 55 mmHg. Il n'y avait pas de valvulopathie significative. La spirométrie a été de réalisation difficile et est donc peu fiable. On notait cependant un rapport VEMS/CVF à 0,81 avec un VEMS diminué 0,88 soit 54% et une CV à 0,66 soit 36%. Le scanner thoracique n'objectivait pas d'embolie pulmonaire ni de lésions parenchymateuses ni médiastinales. Prise en charge initialement comme une exacerbation inaugurale d'asthme, l'évolution a été marquée par la persistance de la dyspnée oxygénoréquerrante motivant ainsi un bilan étiologique. L'examen restait sans particularités en dehors d'une hypoventilation des bases pulmonaires avec à la gazométrie et la capnographie nocturne une hypoventilation alvéolaire nécessitant la mise en place d'une ventilation non invasive. Devant la suspicion d'une hypertension pulmonaire, le cathétérisme cardiaque droit n'a pu être réalisé car la patiente était incapable de tenir la position allongée. La scintigraphie pulmonaire et le Tep scanner étaient normaux. La scopie du diaphragme était en faveur d'une paralysie phrénique bilatérale. Cela était également corroboré par une hypercapnie sur la gazométrie.

Dans le cadre du bilan étiologique de cette paralysie diaphragmatique, le bilan biologique auto immunitaire et thyroïdien étaient revenu négatif avec les anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine, et le dosage de l'aldolase ainsi que les CPK. Le scanner cervical retrouvait une cervicarthrose étagée mais sans recul du mur postérieur et sans signe de souffrance médullaire. Un électroneuromyogramme qui ne retrouvait pas d'argument pour une neuropathie périphérique, une polyradiculonévrite, une anomalie de la jonction neuromusculaire, une atteinte de la corne antérieure ou une atteinte myogène. En revanche, l'examen était compatible avec l'atteinte phrénique bilatérale. Compte tenu de la cervicarthrose, la patiente a été adressée en rhumatologie, qui observait une discrète antécolie motivant un test à la prostigmine en neurologie.

L'examen en neurologie retrouvait une discrète attitude en antécolie, une fatigabilité des muscles postérieurs de la nuque mais sans déficit moteur caractérisé, sans diplopie, sans ptosis, sans paralysie

oculomotrice, avec des réflexes présents aux quatre membres, aucun trouble sensitif objectif et aucun caractère fluctuant. Il n'avait pas de voix nasonnée, pas de trouble de la déglutition. Le test à la prostigmine a été réalisé mais mal toléré et sans modification sur le plan clinique. En revanche, un nouveau contrôle du bilan auto-immun a été réalisé en octobre 2022 avec la recherche d'anticorps anti MuSK revenu positif à 41 U/ml pour une normale <0,4. Par conséquent cela confirme le diagnostic de myasthénie tardive MuSK positive avec une paralysie phrénique bilatérale évoluant depuis mars 2021 compliquée d'insuffisance respiratoire chronique restrictive.

La prise en charge a été synergique avec d'une part l'initiation du traitement par pyridostigmine et d'autre part la poursuite de la ventilation non invasive et l'oxygénothérapie 24h /24 avec un débit de 2l /min.

DISCUSSION

Parmi les maladies et affections neuromusculaires, une paralysie diaphragmatique a été reconnue comme cause d'insuffisance respiratoire [2]. Dans notre observation la manifestation clinique était limitée à une dyspnée chronique d'aggravation progressive avec orthopnée en lien avec une paralysie diaphragmatique bilatérale causée par une myasthénie.

Les patients atteints de myasthénie sont actuellement classés en sous-types basés sur la présentation clinique et les anticorps sériques : myasthénie à début précoce avec Ac anti-RACH (âge de début des premiers symptômes avant 50 ans), à début tardif (âge de début des premiers symptômes après 50 ans), myasthénie associée au thymome, myasthénie avec Ac anti-MuSK, myasthénie avec Ac antiLRP4, myasthénie généralisée séronégatives et celle oculaire [3,5]. Chez notre patiente il s'est agi d'une myasthénie à anticorps anti-MuSK.

En 2001, des anticorps sériques dirigés contre la tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) ont été identifiés pour la première fois comme cause de myasthénie grave (MG), ouvrant la voie à la description d'un sous-type de la maladie [9]. La myasthénie grave se traduit par l'atteinte des muscles de la déglutition ou des muscles respiratoires, connue sous le nom de crise myasthénique. La myasthénie avec anticorps anti-MuSK est une entité clinique à part entière prépondérante chez les femmes constituantes en fait plus de 70% des patients dans les études et caractérisée par une prédominance bulbaire et respiratoire des symptômes ; absence de thymome et une fréquente négativité de l'exploration électroneuromyogramme [8,12]. L'atteinte isolée des muscles respiratoires est une présentation inhabituelle de la myasthénie telle dans notre cas. La dyspnée observée dans les formes bulbaires peut aussi faussement orienter vers une décompensation cardiopulmonaire entraînant un retard du diagnostic. Chez notre patiente, la myasthénie était de

découverte tardive. Il en est ainsi dans la littérature où elle touche surtout les femmes et débute après 60 ans ; avec un pic entre 70 et 80 ans [10-12]. Elle forme un groupe relativement autonome et sous-diagnostiquée chez les sujets âgés [10]. Aussi le diagnostic de myasthénie chez la personne âgée peut être retardé de plusieurs mois, voire de plusieurs années selon la littérature [5,13]. En effet nous notions un délai moyen entre la survenue de l'insuffisance respiratoire restrictive par paralysie phrénique bilatérale et le diagnostic de 19 mois. Les patients myasthéniques accusent donc un retard diagnostic, découlant d'une errance diagnostique fréquente pouvant s'étaler sur plusieurs années du fait de sa rareté, du polymorphisme clinique de la maladie sollicitant plusieurs autres spécialistes avant que le malade ne soit redirigé vers le neurologue et donc de l'absence de signes objectifs au moment de la consultation. Dans notre cas nous n'avions aucun signe neurologique et le diagnostic a été obtenu devant la recherche étiologique de la paralysie diaphragmatique confirmée par l'électroneuromyogramme. Nous avons ainsi dosé les anticorps anti-MuSK devant la double négativité des anticorps anti-R Ach. Tout comme dans la littérature, les Ac anti-MuSK sont détectés dans 1 à 10 % des patients atteints de myasthénie et 40 % des patients séronégatifs aux auto- anticorps anti-RACH [12,14]. Selon la classification clinique de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) destinée à identifier des sous-groupes de myasthénie avec des signes de gravité, notre patiente est classée stade IV b : déficit sévère affectant de façon prédominante les muscles respiratoires. La myasthénie peut s'associer à d'autres pathologies, essentiellement les pathologies auto immunes [15]. Cependant les maladies auto-immunes les plus fréquemment associées à la myasthénie restent les dysthyroïdies auto-immunes [16]. Elles sont retrouvées dans les myasthénies surtout oculaires qui diffèrent de notre cas à sérologie négative et un bilan auto-immun et thyroïdien négatifs. Le traitement médicamenteux à long terme est essentiel pour la plupart des patients et doit être adapté à la forme particulière de myasthénie grave. La prise en charge de notre patiente a été d'abord basée sur la ventilation non invasive et l'oxygénothérapie 24h /24 avec un débit de 2l /min puis l'initiation du traitement par pyridostigmine en concert avec le neurologue. Selon la littérature, le pronostic est bon avec un traitement optimal symptomatique, immunosuppresseur et de soutien. La pyridostigmine est le traitement symptomatique de choix, et pour les patients qui ne répondent pas adéquatement, les corticoïdes, l'azathioprine sont des traitements immunosuppresseurs de première intention [3,17]. Le traitement permet alors d'améliorer l'autonomie, critère fondamental de la qualité de vie des personnes âgées.

CONCLUSION

La myasthénie est de diagnostic plus difficile et donc souvent retardée, chez le sujet âgé. Les anticorps anti-MuSK sont retrouvés dans 40 % des myasthénies sans anticorps anti-RACH. La myasthénie avec anticorps anti-MuSK plus grave, touche surtout la femme et débute souvent pendant la quatrième décennie. Cette présentation clinique démontre plusieurs points d'intérêts. Il est important de considérer les causes neurologiques lorsque la dyspnée est inexpliquée par des causes cardiaques et respiratoires. Les causes de la dyspnée peuvent être inhabituelles, surtout lorsqu'elles se présentent avec atteinte isolée des muscles respiratoires comme chez notre patient. La myasthénie est souvent compliquée par une insuffisance respiratoire, connue sous le nom de crise myasthénique. Cependant, la plupart des patients qui dé-

veloppent des symptômes respiratoires le font au cours de l'évolution tardive de la maladie et la dyspnée est le symptôme initial. La myasthénie avec anticorps anti-MuSK est une entité clinique et implique une prise en charge spécifique. Devant la survenue d'une atteinte diaphragmatique isolée, l'anamnèse demeure un point clé. L'évaluation diagnostique doit permettre de définir la sévérité et le niveau du dysfonctionnement (central, périphérique ou musculaire). Le traitement d'abord étiologique repose sur la ventilation non invasive chez des sujets très symptomatiques. La myasthénie à début tardif doit rester un diagnostic présent dans l'esprit du praticien car grave et engage le pronostic vital. Cette présentation souligne la nécessité de considérer la myasthénie dans le diagnostic différentiel de dyspnée inexpliquée à l'effort/au repos.

CONFLICT OF INTEREST

Non.

REFERENCES

1. Pinet C. Structure, action et recrutement à l'exercice des muscles respiratoires. *Revue des maladies respiratoires* 2005; 22: 2S9-18
2. Dreher T, Janssens J.-P. Parésies et paralysies diaphragmatiques : approche diagnostique. *Med Hyg* 2003 ; 61 : 2205-11
3. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):1023-36. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3. PMID: 26376969
4. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthénie et auto-anticorps : physiopathologie des différentes entités. *Rev Med Interne* (2013)
5. Bubuic AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*. 2021 Jan-Mar;14(1):7-16. doi: 10.25122/jml-2020-0145. PMID: 33767779; PMCID: PMC7982252
6. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Jun 18;10:46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46. PMID: 20565885; PMCID: PMC2905354
7. Rodolico C, Bonanno C, Toscano A., Vita G. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. *Front. Neurol*. 11:660. doi: 10.3389/fneur.2020.00660
8. Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci*. (2018) 1412:82-9. doi: 10.1111/nyas.13518
9. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. (2001) 7:365-8. doi: 10.1038/85520
10. Vincent A, Clover L, Buckley C, et al. Myasthenia evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1105-8.
11. Echaniz-Laguna A. Myasthénie avec anticorps anti-MuSK. *Pratique Neurologique – FMC* 2012;3:26-31
12. Borges LS., Richman DP. Muscle-Specific Kinase Myasthenia Gravis. *Front. Immunol*. 11:707. fimmu.2020.00707
13. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, Andreetta F, Simoncini O, Campanella A, Beghi E, Cornelio F. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Sep;998:413-23. doi: 10.1196/annals.1254.054. PMID: 14592909.
14. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol*. (2003) 2:99-106. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00306-5
15. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, Qin C, Lai YR, He NY et al, « Frequency of auto-immune diseases in myasthenia gravis: a systematic review », *Int J Neurosci* 121:121-9, 2011
16. Lopomo A& Berrih-Aknin S, «Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis », *Frontiers in Endocrinology*, 8, 2017
17. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2006 ;44 :36-40