

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Παροδική νεογνική μυασθένεια σε νεογνό μητέρας με αδιάγνωστη Μυασθένεια Gravis

Γ. Καραγρηγορίου¹
Μ. Θεοδωράκη¹
Σ. Γιουρούκος²
Ι. Λαμπαδαρίδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Μυασθένεια Gravis (MG) είναι μια διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης που κλινικά χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία και η αιτιολογία της μπορεί να είναι είτε συγγενής (γενετικά καθορισμένη) είτε επίκτητη (αυτοάνοση). Η τελευταία αφορά το νικοτινικό υποδοχέα της ακετυλοχολίνης και διαχωρίζεται σε οροαρνητική και οροθετική μορφή ως προς τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα αυτού (AchRAb). Είναι συχνότερη σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι γυναίκες αυτές γεννούν συχνότερα με καισαρική τομή (ΚΤ) και πρόωρη ρήξη μεμβρανών. Το 10-21% των νεογνών που θα γεννηθούν από μητέρες με MG θα πάσχουν από παροδική νεογνική μυασθένεια και ενδεχομένως να χρειαστούν νοσηλεία σε ΜΕΝ Νεογνών.

Τα συμπτώματα είναι, συνήθως, γενικευμένη υποτονία, αναπνευστική ανεπάρκεια, δυσκολία στη σίτιση, μυϊκή αδυναμία και βλεφαρόπτωση.

Η θεραπεία είναι υποστηρικτική, ενώ τα συμπτώματα υποχωρούν οριστικά σε λίγες εβδομάδες. Η διάγνωση πέραν της κλινικής εικόνας και του πιθανού ιστορικού της μητέρας βασίζεται στην ανεύρεση των AchRAb στην μητέρα και στο νεογνό.

Η MG μπορεί να διαδράμει ήπια ή και ασυμπτωματικά στη μητέρα και έτσι μέχρι τον τοκετό να παραμένει αδιάγνωστη, αλλά το νεογνό μπορεί να παρουσιάσει παροδική νεογνική μυασθένεια, αφού η νόσηση του νεογνού εξαρτάται από τη διαπλακουντιακή μεταφορά και την παρουσία των AchRAb και όχι από την κλινική βαρύτητα της νόσου στη μητέρα.

Παρουσιάζεται η πρώτη στην ελληνική βιβλιογραφία περίπτωση νεογνού με οροθετική νεογνική μυασθένεια, από μητέρα με αδιάγνωστη MG έως την έναρξη των συμπτωμάτων στο νεογνό και γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2007, 54(1):63-67)**

Λέξεις ευρετηριασμού: παροδική νεογνική μυασθένεια, υποτονία νεογνού, διαταραχές νευρομυϊκής σύναψης.

¹Νεογνολογικό Τμήμα ΓΝ Νίκαιας

²Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσ. Παιδων «Αγία Σοφία»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μυϊκή αδυναμία και η υποτονία του νεογνού, συμπτώματα αρκετά συχνά στην κλινική πράξη, μπορούν να οφείλονται σε μια σπάνια ομάδα διαταραχών που αφορούν τη νευρομυϊκή σύναψη (πίνακας 1). Η Μυασθένεια Gravis (MG) είναι μια αυτοάνοση διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης που συνήθως προκαλείται από αντισώματα έναντι του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (AChRAb), που οδηγεί σε μετασυναπτική αναστολή της μετάδοσης του σήματος^{1,2}. Η MG διαχωρίζεται σε οροθετική (συχνή) και οροαρνητική (σπανιότερη) μορφή, ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι των AChRAb. Η MG είναι συχνότερη στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι γυναίκες αυτές γεννούν συχνότερα με καισαρική τομή και πρόωρη ρήξη μεμβρανών³.

Η MG, σε αντίθεση με τη συγγενή μυασθένεια, δεν είναι κληρονομική νόσος. Όμως, το 10-21% των νεογνών που θα γεννηθούν από μητέρες με MG θα εμφανίσουν παροδική νεογνική MG⁴. Οι περισσότερες από αυτές τις μητέρες έχουν κλινικά ενεργή νόσο, αλλά μερικές μπορεί να μην έχουν κανένα σύμπτωμα ή η MG να διαδράμει ήπια, το νεογνό, όμως, μπορεί να εμφανίσει παροδική νεογνική MG, αφού αυτό εξαρτάται από την παρουσία και τη διαπικνουτιακή μεταφορά των αυτοαντισωμάτων και όχι από την κλινική σοβαρότητα της νόσου στη μητέρα^{5,6,7}.

Παρουσιάζεται η πρώτη στην ελληνική βιβλιογραφία περίπτωση νεογνού με οροθετική παροδική νεογνική MG, από μητέρα με αδιάγνωστη MG έως την έναρξη των συμπτωμάτων του νεογνού.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Νεογνό, θήλυ, τελειόμνηο, γεννήθηκε με εμβρυουλκία και βάρος γέννησης 3.320gr. Το Apgar score αναφέρεται 9 στο πρώτο και 10 στο πέμπτο λεπτό, ενώ το αμνιακό υγρό ήταν κεχωρισμένο με μικρόνιο χωρίς να αναφέρεται πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Το νεογνό ήταν το πρώτο παιδί της μητέρας και από την παρακολούθηση και τις εξετάσεις κατά την κύηση δεν αναφέρθηκε κάτι το ιδιαίτερο.

Το νεογνό μεταφέρθηκε κατά το πρώτο εικοσιτετράωρο ζωής στο τμήμα μας λόγω γενικευμένης υποτονίας και δυσκολίας στη σίτιση. Κατά την είσοδο παρουσίαζε θερμοκρασία 36,7°C, 65 αναπνοές το λεπτό, 153 σφύξεις το λεπτό και ΑΠ 90/61mmHg. Ήταν μετρίως επηρεασμένο, παρουσίαζε νωθρότητα, αδύναμο κλάμα, ελαφρά ταχύπνοια, εισολκή σφαγής και μέτρια είσοδο αέρα σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία. Τα νεογνικά αντανακλαστικά εκλύονταν,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

1. Διαταραχές των κυττάρων των προσθίων κεράτων

Βρεφική νωτιαία μυϊκή ατροφία (τύπου 1)
Τραυματική μυελοπάθεια
Υποξαιμική ισχαιμική μυελοπάθεια
Νευρογενής αρθρογρύπωση

2. Συγγενείς κινητικές ή αισθητηριακές νευροπάθειες

Υπομυελινωτική νευροπάθεια
Νόσος Charcot Marie Tooth
Νόσος Dejerine Sottas
Κληρονομικές νευροπάθειες

3. Διαταραχές νευρομυϊκής σύναψης

Παροδική νεογνική μυασθένεια
Συγγενής μυασθένεια
Τοξικότητα από μαγνήσιο
Τοξικότητα από αμινογλυκοσίδες
Βρεφική αλλαντίαση

4. Συγγενείς μυοπάθειες

5. Μυϊκές δυστροφίες

Συγγενής μυϊκή δυστροφία
Συγγενής μυϊκή δυστροφία με εγκεφαλική δυσπλασία
Συγγενής μυοτονική δυστροφία

6. Μεταβολικά Νοσήματα

εκτός του αντανακλαστικού του θηλασμού. Από τη λοιπή -κατά συστήματα- αντικειμενική εξέταση δεν παρουσίαζε κάτι το ιδιαίτερο.

Ο γενικός έλεγχος ρουτίνας (γενική εξέταση αίματος, Coombs, ασβέστιο, φώσφορος, λοιποί ηλεκτρολύτες, νεφρικοί και ηπατικοί δείκτες, δείκτες λοίμωξης) και η ακτινογραφία θώρακος ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος, οι οποίες ήταν και αυτές αρνητικές.

Στο νεογνό χορηγήθηκε διάχυτο O₂, ενώ σίτιστηκε με ρινογαστρικό καθετήρα λόγω αδυναμίας σίτισης. Από την αμεσοσκόπηση του λάρυγγα φάνηκε εικόνα λαρυγγομαλακίας, ενώ η νευρολογική εξέταση τη 2^η μέρα ζωής έδειξε αδυναμία των μυών του προσώπου, χωρίς οφθαλμοπληγία. Τα τεχνόντια αντανακλαστικά εκλύονταν ασθενώς και υπήρχε μετρίου βαθμού μυϊκή αδυναμία σε όλες τις μυϊκές ομάδες, περιλαμβανομένων και των αναπνευστικών μυών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ

1. Αδυναμία θηλασμού	95-100%
2. Γενικευμένη υποτονία	95-100%
3. Αδύναμο κλάμα	60-70%
4. Αδυναμία μυών προσώπου	37-60%
5. Αδυναμία κατάποσης	30-50%
6. Αναπνευστική δυσχέρεια	20-29%
7. Βλεφαρόπτωση	15%
8. Οφθαλμοπληγία	8%

Με αφορμή τα νευρολογικά συμπτώματα του νεογνού και την παρατήρηση μυασθενικού προσωπείου στην μητέρα (μέτριου βαθμού βλεφαρόπτωση με επιδείνωση κατά τη διάρκεια της ημέρας), έγινε νευρολογική εκτίμηση της μητέρας που ανέδειξε κλινικά ευρήματα συμβατά με MG. Τα αποτελέσματα από τον ανοσοολογικό έλεγχο επιβεβαίωσαν τη διάγνωση. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (AchRAb) της μητέρας ήταν 317nmol/L και του νεογνού 285nmol/L (με θετικές τιμές αναφοράς του εργαστηρίου μας τις τιμές άνω των 0,4nmol/L).

Το νεογνό αντιμετωπίστηκε υποστηρικτικά, ενώ δεν χρειάστηκε φαρμακευτική παρέμβαση με νεοστιγμίνη αφού έως την 3^η ημέρα ζωής η αναπνευστική λειτουργία βελτιωνόταν σταδιακά και η χορήγηση O₂ διεκόπη. Συνέχισε να σιπίζεται με μικρά και συχνά γεύματα με ρινογαστρικό καθετήρα, ενώ η μυϊκή δύναμη, ο μυϊκός τόνος και η ικανότητα κατάποσης σταδιακά βελτιώθηκαν. Την τρίτη εβδομάδα άρχισε σταδιακά σίτιση με θήλαστρο και μετά τον πρώτο μήνα το νεογνό ήταν σε άριστη κατάσταση και ελεύθερο συμπτωμάτων.

Παράλληλα με την άριστη κλινική πορεία του νεογνού, τα επίπεδα των AchRAb την 35^η ημέρα ζωής είχαν μειωθεί σε 78 nmol/L. Τον 6^ο μήνα ζωής το βρέφος δεν παρουσίαζε καμία διαταραχή ενώ η ανάπτυξη του ήταν φυσιολογική.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η MG παρουσιάζει διπλάσια επίπτωση στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες, ιδίως κατά τη δεύτερη και την τρίτη δεκαετία της ζωής, περίοδο που αντιστοιχεί στην αναπαραγωγική ηλικία. Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στο βάρος γέννησης και στην ηλικία κύησης στα νεογνά που γεννήθηκαν από

μητέρες με MG σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Αντίθετα, το ποσοστό των καισαρικών τομών είναι διπλάσιο του συνήθους, ενώ από τα άλλα περιγεννητικά συμβάντα μόνο η πρόωρη ρήξη μεμβρανών είναι συχνότερη στις γυναίκες με MG^{3,8}. Η συχνότητα της παροδικής νεογνικής μυασθένειας στα νεογνά μητέρων με MG είναι μεταξύ 10% και 21% (οι νεότερες έρευνες δείχνουν το ποσοστό σταθερά κοντά στα 20%)^{3,4}.

Η παροδική νεογνική μυασθένεια οφείλεται στη παθητική μεταφορά αυτοαντισωμάτων από τη μητέρα στο νεογνό δια μέσου του πλακούντα⁴. Μερικά όμως νεογνά μητέρων με MG, παρότι εμφανίζουν AchRAb στον ορό τους, δεν παρουσιάζουν συμπτωματολογία. Υπάρχουν δυο τύποι υποδοχέων της ακετυλοχολίνης στον άνθρωπο, ο εμβρυϊκός και ο υποδοχέας τύπου ενθλίκου. Φαίνεται ότι υπάρχει υψηλή συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης συμπτωμάτων της παροδικής νεογνικής μυασθένειας στο νεογνό με το αυξημένο πηλίκo AchRAb εμβρυϊκού τύπου προς AchRAb τύπου ενθλίκου, τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό⁷.

Τυπικά η παροδική νεογνική μυασθένεια παρουσιάζεται στο πρώτο εικοσιτετράωρο από τη γέννηση. Τα συμπτώματα είναι, πάντως, εμφανή μέχρι και την 3^η ημέρα ζωής^{4,9}. Βαριά κατάσταση παρουσιάζει ένα ποσοστό 3-4% των νεογνών που παρουσιάζουν αρθρογρύπωση, με φτωχή γενικά πρόγνωση^{3,8,10}. Η μεγάλη πλειοψηφία των νεογνών παρουσιάζουν αδυναμία και υποτονία^{1,4}. Τα τενόντια αντανάκλαστικά, όμως, είναι παρόντα. Υποτονία στους μύες του προσώπου παρουσιάζεται συχνά, ενώ βλεφαρόπτωση και οφθαλμοπληγία σπανιότερα. Αδυναμία θηλασμού και κατάποσης, αδύναμο κλάμα και αδυναμία των αναπνευστικών μυών, που -σε συνδυασμό με τη μη ικανοποιητική αποβολή των εκκρίσεων- μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια, είναι οι σοβαρότερες επιπλοκές^{1,4} (πίνακας 2).

Υψηλότερο δείκτη υποψίας για τη διάγνωση έχουν, βέβαια, τα νεογνά μητέρων με διαγνωσμένη MG και ιδιαίτερα εκείνων των μητέρων με πηλίκo εμβρυϊκού προς ενθλίκου τύπου AchRAb άνω του δυο (όπου βέβαια είναι δυνατόν να μετρηθεί). Αν η μητέρα δεν έχει διαγνωσμένη MG και η κατάσταση του νεογνού είναι τόσο βαριά που δεν μπορεί να περιμένει τον ορολογικό έλεγχο για AchRAb ή εάν υπάρχει ισχυρή υποψία οροαρνητικής MG, η διάγνωση μπορεί να τεθεί από την βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας ή της ικανότητας θηλασμού, μετά από χορήγηση ενός αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης. Συνήθως χρησιμοποιείται η νεοστιγμίνη (0,15 mg/kg IM ή ΥΔ) και τα αποτελέσματα πρέπει να εμφανιστούν

15 λεπτά μετά τη χορήγηση, ενώ διαρκούν επί 1-3 ώρες. Ατροπίνη θα πρέπει να είναι διαθέσιμη για την αντιμετώπιση μουσκαρινικού τύπου παρενεργειών, όπως η διάρροια ή οι αυξημένες τραχειακές εκκρίσεις.

Μερικοί ειδικοί προτείνουν τη χορήγηση εδροφωνίου (στην ίδια δόση με τη νεοστιγμίνη μετά από δοκιμαστική δόση 0,03mg/kg), λόγω ταχύτερης ανταπόκρισης και λιγότερων παρενεργειών. Σπανιότερα, όμως, έχουν αναφερθεί και άπνοιες^{4,11}. Η τελική διάγνωση τίθεται εύκολα από τον συνδυασμό των κλινικών συμπτωμάτων και των αυξημένων τιμών AchRAb στη μητέρα και το νεογνό.

Η θεραπεία της παροδικής νεογνικής μυασθένειας είναι κυρίως υποστηρικτική. Μικρά συχνά γεύματα με ρινογαστρικό ή στοματογαστρικό σωλήνα και αναπνευστική υποστήριξη -όπου χρειάζεται- είναι η συνήθης αντιμετώπιση. Σε βαριές περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί νεοστιγμίνη σε δόση 0,05-0,1mg/kg IM ή ΥΔ, 30 λεπτά πριν από κάθε γεύμα. Με τη βελτίωση των συμπτωμάτων η νεοστιγμίνη μπορεί να δοθεί από το στόμα σε δόση 0,5-1mg/kg, 45 λεπτά προ της σίτισης. Προσοχή πρέπει να δίνεται στις μουσκαρινικού τύπου παρενέργειες του φαρμάκου (διάρροιες, τραχειακές εκκρίσεις, αδυναμία και μυϊκές δεσμιδώσεις). Με την κλινική βελτίωση και την υποχώρηση των επιπέδων των AchRAb, η νεοστιγμίνη σταδιακά πρέπει να μειώνεται μέχρι τη διακοπή της⁴.

Η πρόγνωση είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων άριστη. Εξαιρεση αποτελούν οι σπάνιες περιπτώσεις με συγγενή αρθρογύρωση. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις όμως, η αναπνευστική και σιτιστική υποστήριξη σπάνια χρειάζεται για διάστημα άνω των δυο εβδομάδων, ενώ η φαρμακευτική θεραπεία, όπου χρειάστηκε, διήρκεσε τέσσερις εβδομάδες κατά μέσο όρο. Άνω των 90% των παιδιών ήταν ελεύθερο συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 2 μηνών, χωρίς περαιτέρω επιπτώσεις στην υγεία τους.

Transient neonatal Myasthenia Gravis in the infant of undiagnosed mother

**G. Karagrigoriou, M. Theodoraki,
S. Giouroukos, I. Labadaridis
(Ann Clin Paediatr 2007, 54(1):63-67)**

Myasthenia Gravis (MG) is a disorder of neuromuscular transmission, manifested by abnormal muscle fatigability and, sometimes, permanent weakness. Etiologically, there are two forms: genetic and acquired. In acquired Myasthenia Gravis, an immune mechanism is involved,

and the defect is postsynaptic, mainly at nicotinic acetylcholine receptors (AChR). Acquired Myasthenia Gravis is further differentiated by the presence (positive) or absence (negative) of serum antibodies to AChR. MG most commonly affects women under 40 years of age. When a mother with MG is pregnant, the acetylcholine receptor antibodies can be transferred to the fetus. When this happens, the baby may have temporary symptoms of weakness similar to the mother. This is called "neonatal MG". The symptoms are usually mild or moderate, including poor sucking and generalized hypotonia. Neonatal transient Myasthenia Gravis is a self-limited disorder, but may occasionally be potentially life-threatening if prompt and accurate diagnosis and supportive respiratory management are not initiated.

Key words: *transient neonatal Myasthenia Gravis, generalized hypotonia, disorder of neuromuscular transmission.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Morel E, Eymard B, Vernet der Garabedian B, Pannier C, Dulac O, Bach JF. Neonatal myasthenia gravis: A new clinical and immunological appraisal on 30 cases. *Neurology* 1988; 38:138-42.
2. Atassi MZ, Oshima M, Deitiker P. On the initial trigger of myasthenia gravis and suppression of the disease by antibodies against the MHC peptide region involved in the presentation of a pathogenic T-cell epitope. *Crit Rev Immunol* 2001; 21:1-27.
3. Hoff JM, Dalveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: Consequences for pregnancy delivery and the newborn. *Neurology* 2003; 61:1362-1366.
4. Papazian O. Transient neonatal myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1992; 7:135-141.
5. Elias SB, Butler I, Appel SH. Neonatal myasthenia gravis in the infant of a myasthenic mother in remission. *Ann Neurol* 1979; 6:72-5.
6. Verspyck E, Mandelbrot L, Dommergues M, Huon C, Woimant F, Baumann C, Vernet-Der Garabedian B. Myasthenia gravis with polyhydramnios in the fetus of an asymptomatic mother. *Prenat Diagn* 1993; 13:539-42.
7. Gardnerova M, Eymard B, Morel E, Faltin M, Zajac J, Sadovsky O, Tripon P, Domergue M, Vernet-der Garabedian B, Bach JF. The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology* 1997; 48:50-4.

-
8. *Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE.* Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth. *Eur J Neurol* 2004; 11:559-62.
 9. *Namba T, Brown SB, Grob D.* Neonatal myasthenia gravis: Report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1970; 45:488-504.
 10. *Dinger J, Prager B.* Arthrogryposis multiplex in a newborn of a myasthenic mother – Case report and literature. *Neuromuscul Disord* 1993; 3:335-9.
 11. *Hays RM, Michaud LJ.* Neonatal myasthenia gravis: Specific advantages of repetitive stimulation over edrophonium testing. *Pediatr Neurol* 1988; 4:245-7.
 12. *Engel AG.* Congenital myasthenic syndromes. *Neurol Clin* 1994; 12:401-37.