

Myasténia gravis a žena: tehotenstvo, pôrod, puerpérium a tranzitórna neonatálna myasténia

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a Univerzitná nemocnica Bratislava-Ružinov, Bratislava

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie postihujúce nervosvalové spojenie. MG sa u žien často manifestuje v reprodukčnom veku, v druhej a tretej dekáde života. Ženy s MG by mali tehotenstvo plánovať v spolupráci s neurológom a gynekológom. Všeobecne je akceptované, že ženy s MG, ktoré si prajú otehotnieť, by mali mať MG v remisii alebo v signifikantne zlepšenom a stabilizovanom stave. Manifestná MG môže byť počas tehotenstva dobre zvládaná efektívnou a bezpečnou liečbou. Liekmi prvej línie sú inhibítory cholinesterázy. Pre optimálnu kontrolu MG počas tehotenstva je niekedy nutná terapia prednizónom a/alebo azatioprínom. Vzhľadom na nežiaduce účinky na plod a novorodenca sa neodporúča pred otehotnením a počas tehotenstva užívať cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, cyklosporín a metotrexát. Zhoršenia MG počas tehotenstva sú zriedkavé a mierne, obvykle sa vyskytujú v prvom trimestri. Pacientky, ktoré majú MG v dlhodobej remisii, môžu rodiť per vias naturales. U rodičiek s manifestnou myastenickou symptomatológiou sa odporúča pôrod sekciou v epidurálnej anestézii. V popôrodnom období sa myastenické symptómy môžu zhoršiť. Zvýšené riziko exacerbácií MG majú ženy, ktoré mali MG nestabilnú ešte pred otehotnením. Všetci novorodenci myastenických matiek majú byť po pôrode starostlivo vyšetrení na prítomnosť príznakov tranzitórnej neonatálnej myasténie. Novorodenci žien s MG majú tiež zvýšené riziko vzniku arthrogryposis multiplex congenita. Jeho príčinou sú materské AChR protilátky, ktoré prechádzajú placentou do plodu a blokujú funkcie fetálnych izoform acetylcholinových receptorov, čo spôsobuje paralýzu plodu a vznik mnohopočetných kontraktúr kĺbov. Pre úspešný manažment pacientiek s MG počas tehotenstva, pôrodu, šestonedelia aj pre úspešný manažment ich novorodencov je nutná kvalitná spolupráca medzi neurológom, gynekológom, neonatológom a dobre informovanou pacientkou. Optimálnym riešením je centralizácia pôrodov pacientiek s MG na špecializovaných pracoviskách.

Kľúčové slová: myasténia gravis, ženy v reprodukčnom veku, tehotenstvo, pôrod, šestonedelie, tranzitórna neonatálna myasténia, arthrogryposis multiplex congenita, multidisciplinárny manažment.

Myasthenia gravis and woman: pregnancy, delivery, postpartum period and transient neonatal myasthenia

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction. MG often affects women in the second and third decades of life, overlapping the childbearing years. Women with MG should not be discouraged from conceiving, however, they should discuss their plan for pregnancy with their neurologist and their gynecologist. Generally is accepted that MG females who wish to become pregnant should have their MG under good control, either in remission or in significantly improved and stable condition. MG can be well managed during pregnancy with safe and effective therapies. Anticholinesterase drugs are the mainstay of the treatment. When MG symptoms are not satisfactorily controlled, corticosteroids and azathioprine can be used. Regarding potential adverse effects on the fetus and newborn, pregnancy should be avoided in women treated with cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporin and methotrexat. MG exacerbations in pregnancy are not frequent and usually mild, they may occur especially in the first trimester. Great significance is attached to the mode of delivery since it is still widely accepted that patients with MG have to deliver per elective cesarean sections. In women being in long-term remission spontaneous vaginal delivery should be the aim. In the postpartum period MG symptoms may worsen and the increased risk of exacerbation is present mainly in cases where the disease is not stable before conception. All infants born to myasthenic mothers should be carefully observed for the presence of transient neonatal myasthenia which occurs in 4 to 12% of infants of mothers with MG. Infants of women with MG do have also an increased risk of developing arthrogryposis multiplex congenita. This is thought to be caused by maternal antibodies crossing the placenta and blocking the function of fetal isoform of acetylcholine receptor, leading to fetal paralysis. Successful management of women with MG during pregnancy, delivery and puerperium, including their infants, requires close cooperation between a neurologist, an obstetrician, a neonatologist and a well-informed patient.

Key words: myasthenia gravis, women in childbearing years, pregnancy, delivery, postpartum period, transient neonatal myasthenia gravis, arthrogryposis multiplex congenital, multidisciplinary management.

Úvod

Myasténia gravis (MG) je zriedkavé autoimunitné ochorenie postihujúce nervosvalové spojenie. Imunopatogeneticky je MG podmienená cirkulujúcimi autoprotiľátkami (proti AChR cca u 85% pacientov, proti MuSK u 7–8% pacientov a u malej časti pacientov proti LRP4), ktoré vedú k zlyhaniu ner-

vosvalového prenosu a manifestným prejavom MG (Špalek, 2008; Povzner et al., 2012; Vincent, 2014). MG sa prejavuje kolísavou svalovou slabosťou a pri fyzickej záťaži abnormnou unaviteľnosťou priečne pruhovaného svalstva, v najťažších prípadoch je prítomná bulbárna a respiračná insuficiencia. Pred érou imunosupresívnej liečby letalita dosahovala

pri MG 40–50% (Špalek et al., 2013). V posledných 20–25 rokoch je MG veľmi dobre liečiteľné ochorenie. Rôznymi formami imunoterapie (kortikoterapia, imunosupresívne preparáty, tymektómia, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulín, výnimočne monoklonové protilátky) a ich vzájomnými kombináciami sa dosahuje u viac ako 90% pacientov

s MG klinická remisia, farmakologická remisia alebo výrazné zlepšenie klinického stavu (Špalek, 2008; Kumar et Kaminski, 2011; Gilhus, 2012). U žien sa MG najčastejšie manifestuje v reprodukčnom veku v druhej a tretej dekáde života. U niektorých žien dochádza k určitému zvyrazňovaniu myastenickej symptomatológie v premenštruaálnom období alebo počas menštruácie (Špalek, 2008; Piřha, 2010). Hormonálne vplyvy na imunopatogenetické mechanizmy spôsobujú v mladom veku vyšší výskyt MG u žien (Mays et Butts, 2011).

Úspešný manažment žien s MG počas tehotenstva, pôrodu a puerpéria a špecializovaná starostlivosť o ich novorodencov vyžadujú úzku spoluprácu špecializovaného neurológa, gynekológa-pôrodnika, neonatológa a dobre informovanej pacientky. Slovenské Centrum pre myasténiu gravis vzniklo v roku 1978 pri Neurologickej klinike SZU (ILF) v Bratislave. Od roku 1990 úzko spolupracujeme s II. gynekologicko-pôrodnickou klinikou LF UK a jej novorodeneckým oddelením v UN Bratislava-Ruřinov. O našich skúsenostiach s problematikou myasténiu gravis a tehotenstva, pôrodu, šestonedelia, tranzitórnej neonatálnej myasténiu a arthrogryposis multiplex congenita sme publikovali niekoľko prác (Špalek, 1991; Špalek, 1996; Špalek et al., 2002; Špalek et al., 2011; Sosková et al., 2012; Urmínská et al., 2013).

Na základe aktuálnych odborných poznatkov a vlastných dlhoročných skúseností je cieľom článku poukázať na:

- problematiku MG v gravidite,
- vplyv liekov používaných v liečbe MG počas gravidity na matku a plod,
- spôsob vedenia pôrodu u žien s MG,
- problematiku MG v puerpériu,
- vplyv MG na plod a novorodenca (TNM, AMC),
- nutnosť multidisciplinárneho riešenia tejto komplexnej problematiky v špecializovaných centrách.

Myasténiu gravis a gravidita

V minulosti bola MG považovaná za absolútnu indikáciu na prerušenie tehotenstva. V posledných 20.–30. rokoch moderné metódy imunoterapie veľmi priaznivo zlepšili prognózu pacientiek s MG a postoj ku gravidite žien s MG sa zásadne zmenil. Všeobecne však platí zásada, že myasteničky, ktoré si želajú otehotnieť, by mali byť v klinickej alebo farmakologickej remisii, prípadne vo výrazne zlepšenom klinickom stave (Špalek, 1996; Ciafaloni et Massey, 2004; Ferrero et al., 2005; Norwood et al., 2014). U žien s MG, ktoré sú pred počatím v remisii, počas tehotenstva obvykle nedochádza k zmenám v klinickom stave. Zhoršenia MG počas tehotenstva sú zriedkavé a mierne, obvykle sa vyskytujú

v prvom trimestri. Naopak, pri manifestných MG môže počas gravidity dôjsť k zlepšeniu, niekedy až k vymiznutiu myastenických príznakov, najmä v poslednom trimestri gravidity.

Na druhej strane je nutné zdôrazniť, že manifestná MG počas tehotenstva, najmä s ťažšou symptomatológiou, je v popôrodnom období spojená s rizikom akútnej exacerbácie MG. Uvedené fakty sú vysvetliteľné fyziologickým pôsobením alfa-fetoproteínu (AFP), ktorý je produkovaný plodom a cez placentu preniká do séra matky. Koncentrácia AFP v sére matky stúpa až do 32. týždňa gravidity. V experimentálnych štúdiách sa dokázalo, že AFP má určitý „imunopresívny účinok“, inhibuje väzbu AChR autoprotilátok na acetylcholinové receptory (Brennerová et al., 1980). Týmto „imunopresívnym mechanizmom“ sa vysvetľujú zlepšenia MG pozorované v druhom a treťom trimestri gravidity aj skutočnosť, že MG vzniká počas tehotenstva vzácne. Po pôrode hladina alfa-fetoproteínu s jeho „imunopresívnym účinkom“ v sére matiek prudko klesá, čo môže vyvolať v popôrodnom období akútne exacerbácie MG (Brennerová et al., 1980; Špalek, 1996).

Liečba myasténiu gravis v gravidite

Odporúča sa, aby ženy s MG otehotneli, ak sú v klinickej alebo farmakologickej remisii. Otehotnieť môžu aj ženy s ťažšími generalizovanými formami MG. Ich stav si však vyžaduje kortikoterapiu alebo kombinovanú imunopresívnu liečbu (prednizón, azatioprin) počas celého tehotenstva a najmä v puerpériu (Špalek, 1996; Špalek et al., 2002; Berlit et al., 2012; Norwood et al., 2014). Pred plánovaným tehotenstvom je u ženy s manifestnou MG nutné zhodnotiť jej klinický stav, zhodnotiť priebeh prípadných predchádzajúcich gravidít a aktuálnu liečbu. Potrebné je s pacientkou prekonzultovať možné zmeny v liečbe počas gravidity a v puerpériu. Veľmi uvážlivo je nutné zvážiť dôsledky prípadného vysadenia imunopresívnej liečby, ktoré môže viesť k zhoršeniam MG počas tehotenstva, ale najmä k akútnym exacerbáciám MG v puerpériu.

U pacientiek s ťažšími formami MG je potrebná imunopresívna liečba aj počas gravidity, preto je nutné poznať možné teratogénne účinky používaných preparátov a rozhodnúť o vhodnosti ich podávania počas tehotenstva (Ferrero et al., 2005; Sathasivam, 2008; Ringel et Zettl, 2006; Klehmet et al., 2010; Makol et al., 2011; Kumar et Kaminski, 2011; Gilhus, 2012; Norwood et al., 2014).

Inhibitory acetylcholinesterázy – ich používanie v bežne odporúčaných dávkach je počas tehotenstva bezpečné.

Kortikosteroidy – liečba kortikoidmi nepredstavuje pre plod teratogénne riziko. Pri

kortikoterapii sa nepotvrdilo ani zvýšené riziko infekcie pre plod a matku.

Azatioprin – má výborný imunopresívny účinok. Podľa odporúčaní EFNS je azatioprin liekom prvej voľby pri ordinovaní imunopresívnej liečby u chorých s MG. U žien s MG, ktoré užívali azatioprin pred graviditou aj počas nej, sa teratogénny vplyv na plod nepotvrdil. (Ferrero et al., 2005; Špalek, 2008; Kumar et Kaminski, 2011; Gilhus, 2012).

Cyklofosamid – má výborný imunopresívny účinok, ale užívanie cyklofosamidu počas tehotenstva môže mať mutagénny a teratogénny účinok (Ciafaloni et Massey, 2004; Špalek, 2008; Gilhus, 2012). Preto by ženy s MG liečené cyklofosamidom nemali otehotnieť alebo cyklofosamid je potrebné vysadiť aspoň tri mesiace pred plánovaným otehotnením. Ak počas liečby cyklofosamidom došlo k otehotneniu, odporúča sa prenatálna diagnostika a konzultovať s pacientkou možnosť prípadného umelého prerušenia tehotenstva. Pri dlhodobom používaní môže mať kumulovaná dávka cyklofosamidu onkogénny účinok.

Mykofenolát mofetil – je relatívne novší imunopresívny preparát s kontroverznou účinnosťou (Hirano, 2009). Skúsenosti s jeho podávaním počas gravidity sú limitované. Boli publikované prípady viacpočetných malformácií plodu u matiek s MG liečených mykofenolátom (Klehmet et al., 2010). V prípade plánovaného tehotenstva by mal byť mykofenolát vysadený minimálne 2–3 mesiace pred otehotnením.

Cyklosporín – užívaný počas gravidity nemá výrazný teratogénny účinok, ale spôsobuje riziko nízkej pôrodnej hmotnosti, prematurity a spontánnych potratov. U novorodencov boli pozorované aj prípady prechodnej trombocytopenie, neutropénie a lymfopenie (Ciafaloni a Massey, 2004).

Intravenózne imunoglobulín (IVIg) – je indikovaný na zvládnutie kritických stavov pri MG (myastenická kríza, akútne fulminantné myasténiu, akútne exacerbácie MG). Tieto stavy sú počas gravidity extrémnou vzácnosťou. IVIg môže byť v gravidite podaný, nemá žiadny patogénny vplyv na embryo alebo plod (Ringel a Zettl, 2006).

Tymektómia – podľa všeobecného konsenzu nie je počas gravidity indikovaná.

Viacere práce potvrdzujú priaznivý bezpečnostný profil inhibitorov cholinesterázy, prednizónu, azatioprinu a intravenózneho imunoglobulínu počas tehotenstva (Ferrero et al., 2005; Ringel et Zettl, 2006; Berlit et al., 2012; Gilhus, 2012). Preto je určitou zvláštnosťou hodnotenie liekov používaných v liečbe MG počas tehotenstva podľa US Food and Drug Administration (Briemberg, 2007). Pyridostigmin, prednizón, cyklosporín,

mykofenolát mofetil a intravenózne imunoglobulín sú klasifikované ako kategória C (bezpečnosť počas tehotenstva neznáma) a azatioprín ako kategória D (nie je bezpečný v tehotenstve). V odbornej literatúre nebola doteraz publikovaná žiadna experimentálna ani klinická štúdia, ktorá by zdokumentovala teratogénny vplyv azatioprínu na plod (Sathasivam, 2008; Goldsmith et al., 2008; Makol et al., 2011; Gilhus, 2012). Azatioprín rovnako ako prednizón a IVIg sa považujú z hľadiska teratogenicity za bezpečné preparáty. Počas tehotenstva sa používajú nielen v liečbe MG, ale aj v terapii iných autoimunitných ochorení (Ringel et Zettl, 2006; Kumar et Kaminski, 2011; Makol et al., 2011; Gilhus, 2012; Berlit et al., 2012). V Cochrane Database nie je uvedený ani jeden odkaz na nežiaduce účinky azatioprínu počas tehotenstva, respektíve odkaz na možný teratogénny účinok azatioprínu. Naše klinické skúsenosti s liečbou MG azatioprínom počas gravidity sú priaznivé (Špalek, 1996; Špalek et al., 2002; Urminská et al., 2013). Na našom pracovisku sme od roku 1978 sledovali priebeh 185 gravidít u 122 žien s MG. Pre závažnosť MG bol azatioprín u 18 pacientiek podávaný dlhodobo pred otehotnením a kontinuálne počas celého tehotenstva. Zo všetkých 18 tehotenstiev sa narodili zdraví novorodenci.

Myasténia gravis a pôrod

V minulosti bola u pacientiek s MG zvýšená miera komplikácií počas pôrodu, ako aj vyšší počet intervencií počas pôrodu (Hoffová et al., 2003; Ciafaloni et Massey, 2004). Vďaka významným pokrokom v imunoterapii MG výskyt komplikácií a intervencií počas pôrodov žien s MG v posledných 20.–30. rokoch významne poklesol.

Na spôsob vedenia pôrodu existujú rôzne názory (Norwood et al., 2014). Podľa našich výsledkov a skúseností odporúčame rodiť per vias naturales pacientkam, ktoré sú v dlhodobej klinickej remisii. Problematické je predvídať priebeh pôrodu u pacientiek, ktoré sú v remisii len krátko a u pacientiek s manifestnou myastenickou symptomatológiou. MG síce nepostihuje hladké svalstvo maternice, ale pri vaginálnom pôrode počas druhej doby pôrodnej môže dôjsť k vyčerpaniu prične pruhovaného svalstva a k viaznutiu pôrodu. V týchto prípadoch je odporúčaný pôrod cisárskym rezom v epidurálnej anestézii (Klehm et al., 2010; Urminská et al., 2013; Norwood et al., 2014). Ak rodia pacientky, ktoré sú na liečbe prednizónom, odporúča sa počas pôrodu podať intravenózne 100 mg hydrokortizónu. Počas dlhodobej liečby prednizónom môže byť kôra nadobličky suprimovaná, čo môže viesť k nedostatočnej odpovedi na stres, ktorý pôrod predstavuje (Briemberg, 2007). Fakt, že magné-

zium pôsobí inhibične na nervosvalový prenos blokadou uvoľňovania acetylcholínových kvánt z presynaptických zakončení, je všeobecne známy (Špalek, 2008). Preto intravenózne podávanie vysokých dávok magnézia počas pôrodu a v puerpériu môže výrazne zhoršiť klinický obraz MG.

Myasténia gravis a puerpérium

Šestonedelie (puerpérium) je obdobie, ktoré sa začína pôrodom dieťaťa a trvá 6 – 8 týždňov. V puerpériu dochádza k fyziologickým a anatomickým zmenám, ktorými sa organizmus ženy vracia do stavu pred otehotnením. V tomto období sa obnovuje funkcia vaječníkov a začne sa laktácia. Z hľadiska MG je významný fakt, že počas tehotenstva je v sére matiek s MG vysoká hladina alfa-fetoproteínu, ktorá po pôrode prudko klesá, čo môže v prvých týždňoch po pôrode vyvolať akútne exacerbácie MG, prípadne môže prísť k akútnej prvomanifestácii MG (Brennerová et al., 1980; Špalek, 1996). U pacientiek, ktoré majú počas tehotenstva myastenickú symptomatológiu, aj miernu, je nutné po pôrode počítať s rizikom exacerbácie MG. Vzácné dochádza k hyperakútnej exacerbácii MG s vývojom do myastenickej krízy, čo okrem kombinovanej imunosupresívnej liečby vyžaduje okamžitú intervenčnú liečbu IVIg, prípadne plazmaferézou.

Zdravý jedinec má vysokú funkčnú rezervu nervosvalového prenosu. MG sa stáva klinicky manifestnou, ak sa prekročí kritická hranica funkčnej rezervy nervosvalového prenosu, respektíve ak autoimunitnými mechanizmami je funkčne a morfológicky zmenených cca 70% postsynaptických acetylcholínových receptorov (Špalek, 2008). Pri MG s prvomanifestáciou v puerpériu býva MG počas tehotenstva, prípadne ešte aj pred otehotnením v latentnom subklinickom štádiu. Po pôrode spôsobí náhly pokles alfa-fetoproteínu v sére matky uvoľnenie väzobných miest na acetylcholínových receptoroch pre AChR autoprotilátky, čo spôsobí klinické demaskovanie myasténie gravis (Brennerová et al., 1980; Špalek, 1996).

Tranzitórna neonatálna myasténia (TNM)

TNM vzniká asi u 4–12% novorodencov rodičiek s MG v dôsledku transplacentárneho preniknutia materských autoprotilátok do tela plodu počas tehotenstva (Licht et al., 2002; Špalek et al., 2002; Sosková et al., 2012). V slovenskom centre pre myasténiu gravis porodilo do konca roku 2012 109 žien s MG 146 novorodencov. Z nich mali 8 novorodenci (5,5%) tranzitórnu neonatálnu myasténiu (Urminská et al., 2013). Trinásť žien v klinickej remisii rodilo na rájónových pôrod-

ných pracoviskách, niektoré viackrát a vždy porodili zdravých novorodencov.

Klinicky sa TNM manifestuje slabosťou mimického svalstva, slabým plačom, zlým cicaním pri dojčení, v ťažších prípadoch je prítomná generalizovaná svalová slabosť. V najťažších prípadoch chýba spontánna motorika a novorodenec môže byť vitálne ohrozený slabosťou respiračného svalstva (Špalek, 1996; Licht et al., 2002; Sosková et al., 2012). TNM sa najčastejšie manifestuje u novorodencov matiek s AChR séropozitívnou MG. Raritné prípady TNM boli opísané aj u novorodencov rodičiek s MuSK pozitívnou MG aj u rodičiek so séronegatívnou MG (Murray et al., 2010).

Manifestáciu TNM a jej závažnosť nie je možné predvídať. Medzi klinickým stavom matky a závažnosťou TNM u novorodenca nie je korelácia. Neexistuje korelácia ani medzi výškou titra materských protilátok proti AChR a pravdepodobnosťou vzniku TNM. Skutočnosť, prečo sa TNM klinicky manifestuje len u niektorých novorodencov matiek s MG a ostatní sú asymptomatickí aj napriek detegovateľnému titru autoprotilátok proti AChR, nie je objasnená.

Liečba TNM je symptomatická. Najľahšie prípady nevyžadujú medikamentóznú liečbu, postačuje časté kŕmenie malými porciami a intenzívny monitoring. V ťažších prípadoch, pri problémoch s cicaním, hltaním a pri generalizovanej svalovej slabosti sú indikované inhibitory cholinesterázy. Odporúča sa subkutánne podávanie neostigminu v dávke 0,04 – 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti (Licht et al., 2002; Sosková et al., 2012). Vo veľmi ťažkých prípadoch s respiračnou insuficienciou je popri aplikácii inhibitorov cholinesterázy nutná aj ventilačná podpora až do vymiznutia príznakov.

Prognóza adekvátne manažovanej TNM je dobrá. Antireceptorické autoprotilátky sú z organizmu postupne prirodzene eliminované a myastenická symptomatológia vymizne do 2 až 6 týždňov po narodení. Riziko vzniku TNM u novorodencov matiek s MG je nízke, ale môže ohrozovať priaznivú prognózu novorodencov. Preto je potrebné každého novorodenca matky s MG počas prvých dní po narodení intenzívne monitorovať so zameraním na prejavy svalovej slabosti, bulbárnej symptomatológie a respiračnej nedostatočnosti (Licht et al., 2002; Norwood et al., 2014).

Dojčenie

U pacientiek s MG, ktoré sú v klinickej remisii, nie je dojčenie kontraindikované. Odporúčané obdobie dojčenia je 6 mesiacov. Protilátky proti AChR prenikajú do materského mlieka (kolostrom) len v prvých troch dňoch po pôrode. Prenos po treťom dni je nepravdepodobný, lebo v tomto

období mlieko už neobsahuje takmer žiadne imunoglobulíny (Ferrero et al., 2005). Liečba matky nižšími dávkami inhibítora cholinesterázy nepredstavuje pre novorodenca významné riziko (Klehmet et al., 2010). Inhibitory acetylcholinesterázy prenikajú do mlieka, pri vyššom dávkovaní môžu vyvolať u novorodenca gastrointestinálne parasympatické účinky. Pri liečbe azatioprínom a prednizónom sa dojčenie neodporúča.

Myasteničky, ktoré sú len na nízkej dávke prednizónu (< 20 mg), môžu dojčiť.

Arthrogryposis multiplex congenita (AMC)

AMC je zriedkavé ochorenie charakterizované mnohopočetnými kongenitálnymi kontraktúrami kĺbov a je dôsledkom akinézy – chýbania pohybov plodu v maternici. AMC je prejavom kongenitálnych ochorení, ktoré sú podmienené geneticky alebo vonkajšími faktormi. Vzácnou príčinou „získanej formy“ AMC sú protilátky proti AChR u matiek s manifestnou MG, zriedkavo aj u asymptomatických matiek (Polizzi et al., 2000; Špalek et al., 2011; Vincent, 2014). Materské protilátky počas tehotenstva prenikajú cez placentu a v plode blokujú funkcie fetálnych izoform AChR, čo vedie k akinéze plodu so sekundárnym vznikom mnohopočetných kĺbových kontraktúr. U týchto novorodencov sa fakultatívne môžu vyskytovať rôzne kongenitálne deformity CNS, srdca a pľúc. Preto v súčasnosti prebieha intenzívny výskum vzťahu AChR autoprotílátok a iných fetálno-špecifických protilátok k patogeneze kongenitálnych deformít rôznych orgánov, najmä kardiálnych a cerebrálnych. V našom súbore novorodencov narodeným matkám s MG sme zaznamenali jedenkrát výskyt AMC v kombinácii s kongenitálnou srdcovou chybou, ktorá po niekoľkých hodinách viedla k úmrtiu novorodenca – chlapca (Špalek et al., 2011).

Záver

Problematika MG, tehotenstva, puerpéria a tranzitórnej neonatálnej myasténie je komplexná, vyžaduje centralizovanú multidisciplinárnu starostlivosť. Každá žena s MG by mala svoje pranie otehotnieť konzultovať so špecialistom na MG. Dokonca ani u myasteničiek v dlhoročnej klinickej remisii nemožno s absolútnou istotou vylúčiť riziko exacerbácie myasténie v popôrodnom období. Novorodenca s príznakmi TNM môžu porodiť aj asymptomatické myasteničky, ktoré majú v sére prítomné autoprotílátky proti AChR. Ženy s MG by mali byť sledované počas tehoten-

stva v špecializovaných centrách, ktoré disponujú neurológmi, pôrodníkmi a neonatológmi s dostatočnými vedomosťami a skúsenosťami v tejto oblasti. V týchto centrách sa majú realizovať pôrody a popôrodné sledovanie matiek a novorodencov.

Všeobecne možno konštatovať, že ženy s MG nemajú zvýšené riziko patologickej gravidity a tehotenstvo nezhoršuje prognózu MG. Optimálne liečené pacientky bez myastenickej symptomatológie vrátane foriem vyžadujúcich trvalú imunopresívnu liečbu majú normálny priebeh tehotenstva, pôrody prebiehajú bez komplikácií a pacientky rodia zdravých novorodencov. Adekvátne liečené myasteničky majú v popôrodnom období nízke riziko exacerbácií, a ak sa exacerbácie vyskytnú, sú malej intenzity.

Pacientky s MG v dlhodobej klinickej remisii môžu rodiť per vias naturales. U myasteničiek s manifestnou symptomatológiou odporúčame pôrod cisárskym rezom v epidurálnej anestézii.

Pôrodník môže odporúčať pôrod cisárskym rezom v epidurálnej anestézii aj z gynekologickej indikácie.

TNM môže vzniknúť u 4–12% novorodencov matiek s MG v dôsledku transplacentárneho prieniku materských autoprotílátok do tela plodu počas tehotenstva. Prognóza TNM je priaznivá. Novorodenci reagujú veľmi dobre na subkutánne dávky inhibítora cholinesterázy a antireceptorické autoprotílátky sú z organizmu prirodzene eliminované za 2 až 6 týždňov po pôrode. Ženy s myasténiou gravis (aj v remisii) s pozitívnymi autoprotílátkami proti AChR môžu vo vzácných prípadoch porodiť novorodenca s arthrogryposis multiplex congenita.

Literatúra

- Berlit S, Tuschy B, Spaich S, Sütterlin M, Schaffelder R. Myasthenia gravis in pregnancy: a case report. *Case Rep Obst Gynecol.* 2012; Article ID 736024. DOI: 10.1155/2012/736024.
- Brenner T, Beyth Y, Abramsky O. Inhibitory effect of alfa-feto-protein on the binding of myasthenia gravis antibody to acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980; 77: 3635–3639.
- Ciafaloni E, Massey JM. The management of myasthenia gravis in pregnancy. *Sem Neurol.* 2004; 24: 95–100.
- Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obst Gynecol Repr Biol.* 2005; 121: 129–138.
- Gilhus NE. Advances in the treatment of myasthenia gravis. *Future Neurology.* 2012; 7: 701–708.
- Goldsmith P, Lennox G, Bhalla N. Azathioprine prescribing in neurology. *J Neurol.* 2008;255:791–795.
- Hirano M. Two strikes against mycophenolate mofetil therapy for myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009; 9: 57–58.
- Hoff JM, Dalteit JM, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery and the newborn. *Neurology.* 2003; 61: 1362–1366.
- Klehmet J, Dudenhausen J, Meisel A. Verlauf und Behandlung der Myasthenia gravis in der Schwangerschaft. *Nervenarzt.* 2010; 81: 956–962.

10. Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011; 11: 89–96.

11. Licht C, Model P, Kribs A, Herkenrath P, Michalk DV, Haupt WF, Göhring UJ, Roth B. Transiente neonatale Myasthenia gravis. *Nervenarzt.* 2002; 73: 774–778.

12. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs.* 2011; 71: 1973–1987.

13. Mays J, Butts CL. Intercommunication between the neuroendocrine and immune systems: focus on myasthenia gravis. *Neuroimmunomodulation.* 2011; 58: 1346–1349.

14. Murray EL, Kedar S, Vedanarayanan W. Transmission of maternal muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) to offspring: report of two cases. *J Clin Neuromusc Dis.* 2010; 12: 76–79.

15. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P, O'Sullivan G, Palace J, Robb S, Williamson C, Hilton-Jones D, Nelson-Piercy C. Myasthenia gravis in pregnancy: best practice guidelines from a U. K. multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2014; 85: 538–543.

16. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NG, Karakatsani A, Schalke B, Melms A, Kroger S. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol.* 2012; 259: 427–435.

17. Pišha J. Gynekologická a porodnická problematika. In: Pišha J, et al. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. ed. Praha: Maxdorf; 2010: 257–258.

18. Polizzi A, Huson SM, Vincent A. Teratogen update: Maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogryposis. *Teratology.* 2000; 62: 332–341.

19. Ringel I, Zettl UK. Intravenous immunoglobulin therapy in neurological diseases during pregnancy. *J Neurol.* 2006; 253(Suppl 5): V/70–V/74.

20. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4:317–327.

21. Sosková M, Špalek P, PISOŇOVÁ K, OROS M, URMINSKÁ I. Transzitorná neonatálna myasténia v SR. *Ces Slov Neurol Neurochir.* 2012; 75/108(4): 521–522.

22. Špalek P. Myasthenia gravis, pregnancy and transient neonatal myasthenia. *J Neuroimmunol.* 1991; 3: 198–199.

23. Špalek P. Myasthenia gravis, tehotnosť a tranzitórna neonatálna myasténia. *Prakt Gynekol.* 1996; 3: 129–132.

24. Špalek P, Sosková M, Oros M. Myasthenia gravis, pregnancy and transient neonatal myasthenia. *Neuromusc Disorders.* 2002; 12: 735.

25. Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Ces Slov Neurol Neurochir.* 2008; 71/104: 7–23.

26. Špalek P, Urminská I, PISOŇOVÁ K, Sosková M, Oros M. Myasthenia gravis, protilátky proti fetálnym acetylcholínovým receptorom a arthrogryposis multiplex congenita. *Neurol pre prax.* 2011; 12(5): 42–43.

27. Špalek P, Martinka I, Sosková M, Sitárová K. Long-term trends in the epidemiology of myasthenia gravis in Slovakia (1978–2012). *Neurol prax.* 2013; 14(5): 28–29.

28. Urminská I, Špalek P, Oros M, PISOŇOVÁ K, Martinka I. Myasthenia gravis, pregnancy, puerperium, transient neonatal myasthenia and arthrogryposis multiplex congenita in Slovakia (1978 – 2012). *J Neurol.* 2013; 260(Suppl 1): 112–113.

29. Vincent A. Emerging new concepts in pathogenesis of autoimmune channelopathies. *J Neuromusc Dis.* 2014; 1(Suppl. 1): 7–8.

Článok je prevzatý z

Neurol. praxi 2014; 15(6): 296–299

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU
Univerzitná nemocnica Bratislava-Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peter.spalek@seznam.cz

