

## Ťažké exacerbácie myasténie gravis v tehotenstve a puerpériu – kazuistika

Ivan Martinka, Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov

Myasténia gravis (MG) je autoimunitne podmienené ochorenie nervovo- svalového spojenia prejavujúce sa fluktuujúcou svalovou slabosťou, abnormálnou unaviteľnosťou a intoleranciou fyzickej námahy. Tehotenstvo a puerpérium môžu ovplyvňovať priebeh samotnej MG. Ženy s MG by mali byť sledované počas tehotenstva v špecializovaných centrách, ktoré disponujú neurológmi, pôrodníkmi a neonatológmi s dostatočnými vedomosťami a skúsenosťami v tejto oblasti. Pri MG v dlhodobej klinickej alebo farmakologickej remisii pred graviditou obvykle nehrozia exacerbácie MG počas tehotenstva. Pri MG manifestnej pred tehotenstvom tiež dochádza vo väčšine prípadov k zmierneniu až vymiznutiu príznakov, najmä v treťom trimestri. Riziko vzniku exacerbácií MG v priebehu gravidity je nízke, vyskytujú sa skôr v prvom trimestri a sú obvykle ľahšie. Na druhej strane, počas šestonedelia sa riziko vzniku exacerbácií výrazne zvyšuje, najmä pri MG manifestnej aj počas gravidity. Pri exacerbáciách MG počas tehotenstva je liečbou prvej voľby prednizón, pri exacerbáciách v puerpériu je základnou liečbou kombinovaná perorálna imunosupresívna terapia (azatioprín, prednizón). V prípade nedostatočného efektu liečby alebo ťažkých exacerbácií, hroziacich a skutočných myastenických kríz je indikovaný okrem kombinovanej imunospresívnej liečby aj intravenózne imunoglobulín (IVIg). Ak predpokladáme vysoké riziko ťažších exacerbácií MG v puerpériu (pri MG manifestnej aj počas gravidity), treba zvážiť preventívne podanie intravenózneho imunoglobulínu po pôrode.

V našej práci prezentujeme neobvyklý prípad pacientky s MG v dlhodobej klinickej remisii, u ktorej došlo počas gravidity a neskôr aj v puerpériu k ťažším opakovaným exacerbáciám MG, ktoré si vyžadovali opakovanú liečbu intravenóznym imunoglobulínom.

**Kľúčové slová:** myasthenia gravis, tehotenstvo, puerpérium, exacerbácie MG, intravenózne imunoglobulín

### *Severe exacerbations of myasthenia gravis in pregnancy and puerperium – case report*

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder of neuromuscular junction, which manifests itself with fluctuating muscle weakness, abnormal fatiguability and physical effort intolerance. Pregnancy and puerperium can affect the course of MG. Women with MG should be monitored during pregnancy in specialized centers that have neurologists, obstetricians and neonatologists with sufficient knowledge and experience in this field.

In females with long-term clinical or pharmacological remission MG exacerbations during pregnancy are a rarity. In cases of manifest MG the clinical symptoms during pregnancy usually diminish or even disappear, particularly in the third trimester. The risk of MG exacerbations during pregnancy is low. They usually occur in the first trimester and are not severe. On the other hand, the risk of MG exacerbations increases dramatically after delivery (in puerperium), particularly in females with manifest MG during pregnancy. The treatment of choice for MG exacerbations during pregnancy is prednisone, in MG exacerbations after delivery a combined oral immunosuppressive therapy (azathioprine, prednisone) is essential. If the effect of first line therapy is insufficient or in case of severe MG exacerbations or myasthenic crises, the intravenous immunoglobuline (IVIg) combined with immunosuppressive therapy is necessary. If severe MG exacerbations in puerperium are expected, mainly in females with manifest MG during the whole pregnancy, the preventive use of IVIg after delivery can be considered.

In our article we present a rare case report of a woman with MG in long-term clinical remission before pregnancy, who experienced severe MG exacerbations during pregnancy and in puerperium, both exacerbations required immunotherapy with IVIg.

**Key words:** myasthenia gravis, pregnancy, puerperium, MG exacerbations, intravenous immunoglobuline

Neurológia 2017; 12 (1): 20-22

### Úvod

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie spôsobené cirkulujúcimi protilátkami namierenými proti rôznym štruktúram nervovo – svalového spojenia, prejavujúce sa fluktuujúcou svalovou slabosťou rôznych svalových skupín, patologickou unaviteľnosťou, intoleranciou fyzickej námahy<sup>(1)</sup>.

Tehotenstvo vplýva, podobne ako u iných autoimunitných ochorení, na priebeh MG kvôli celkovej „down – regulácii“ imunitnej odpovede u matky<sup>(2)</sup>. Fyziologicky navodený prechodný stav imunotolerancie je prevenciou rejekcie plodu organizmom matky<sup>(2)</sup>. Rôzne hormóny a proteíny vo vyššej miere vylučované v tehotenstve (prostaglandíny, estradiol, progesterón, kortizol, gestagény, prolaktín) podporujú Th-2 imunitnú odpoveď<sup>(3,4)</sup>.

To vedie k zvýšenej produkcii protizápalových cytokínov (IL-4, IL-10) a k supresii tvorby prozápalových cytokínov (IL -2, IL -12, TNF – alpha)<sup>(3,4)</sup>. Pri MG sa predpokladá aj ochranný vplyv alfa – fetoproteínu, ktorý je produkovaný plodom a preniká cez placentu do tela matky. Dokázalo sa, že inhibuje väzbu protilátok na acetylcholinové receptory<sup>(5)</sup>.

Pri MG závisí priebeh počas tehotenstva najmä od stavu pacientky v období pred tehotenstvom<sup>(6)</sup>. Pri MG, ktorá je v dlhodobej remisii, obvykle nedochádza k exacerbácii ťažkostí<sup>(6,7)</sup>. Pri MG manifestnej pred tehotenstvom dochádza často k zlepšeniu až vymiznutiu príznakov, najmä v poslednom trimestri<sup>(6,7)</sup>. Exacerbácie MG počas tehotenstva sú zriedkavé a ľahšie, vyskytujú sa väčšinou v prvom trimestri<sup>(6,7)</sup>.

Po pôrode (v puerpériu) sa situácia v porovnaní s tehotenstvom mení. Prudko klesá hladina alfa- fetoproteínu<sup>(5)</sup> a tiež je facilitovaná Th-1 imunitná odpoveď<sup>(2)</sup>. U pacientok, ktoré majú počas tehotenstva aj miernu myastenickú symptomatológiu, je nutné po pôrode počítať s rizikom exacerbácie MG<sup>(6,7)</sup>. Vzácné dochádza k hyperakútnej exacerbácii MG s vývojom do myastenickej krízy<sup>(6)</sup>. V puerpériu môže dochádzať aj k primomanifestáciám MG<sup>(6,7)</sup>.

V našej kazuistike prezentujeme zriedkavý prípad pacientky s MG v dlhodobej klinickej remisii, u ktorej došlo k závažným exacerbáciám MG počas tehotenstva i v puerpériu.

## Kazuistika

19-ročná pacientka v čase vzniku prvých príznakov MG, bez závažnejšieho ochorenia v anamnéze. V máji 2008 sa u pacientky objavili intermitentné stavy dvojitého videnia. V júni 2008 sa pridala aj slabosť a abnormálna unaviteľnosť v svalstve dolných končatín, ťažkosti sa zvýrazňovali po fyzickej záťaži. Pre tieto ťažkosti bola v lete 2008 vyšetrená na rajónovom neurologickom pracovisku. Objektívnym neurologickým vyšetrením sa zistili známky slabosti končatín – pozitívny Trendelenburgov príznak bilaterálne, zvýrazňovanie slabosti pri opakovaných drepoch (po piatom drepe nedokázala vstať). Elektromyografickým vyšetrením sa pri repetitívnej stimulácii n. axillaris (snímané z m. deltoideus) zistil dekrement amplitúdy a arey motorického akčného potenciálu (CMAP – compound motor action potential) o 12 % vo štvrtjej odpovedi. Stav bol v rajóne diagnostikovaný ako myasténia gravis, mala do liečby ordinovaný inhibítor acetylcholinesterázy (Mestinon 60 mg 3-krát denne) so zreteľným zlepšením stavu. Diagnóza bola definitívne potvrdená na základe vysoko pozitívneho titra protilátok proti acetylcholinovým receptorom (viac ako 32 nmol/l; norma do 0,25 nmol/l). V júni 2009 bola odporúčaná na vyšetrenie do Centra pre neuromuskulárne ochorenia (NMO). Neurologický nález bol v norme. Vzhľadom na minimálnu aktivitu ochorenia nebola indikovaná imunosupresívna liečba. Keďže u pacientky išlo o séropozitívnu generalizovanú myasténiu gravis so vznikom do 50. roku veku, indikovali sme v septembri 2009 tymektómiu. Operačný výkon prebehol bez komplikácií, histologicky sa potvrdila hyperplázia týmusu s germinatívnymi centrami. Stav pacientky bol dlhodobo stabilizovaný v klinickej remisii. V júni 2015 (v 11. týždni gravidity) sa u pacientky objavila slabosť končatinového svalstva s predilekčným postihnutím proximálneho svalstva dolných končatín, zhoršená artikulácia, rinolália, zhoršené žuvanie a hryzenie. Pre exacerbáciu MG sme zvýšili dávku inhibítora acetylcholinesterázy (Mestinon 60 mg 4-krát 1) a ordinovali do liečby kortikoidy (prednizón 40 mg denne). Po zmene liečby sa stav upravil do farmakologickej remisie.

Na jeseň 2015 si však pacientka sama znížila dávku prednizónu na 20 mg denne. V októbri 2015 sa stav výrazne zhoršil. Rozvinuli sa výrazné ťažkosti s artikuláciou a fonáciou, chabosť mimického svalstva, ťažkosti s prehĺtaním, žuvaním a hryzením. Pre exacerbáciu MG bola vyšetrená v Centre pre NMO, opäť sme zvýšili dávku prednizónu na 40 mg denne. Napriek úprave liečby sa stav nezlepšil, v novembri 2015 sa ku generalizovanej myastenickej symptomatike pridružili pokles ľavého viečka a dvojité videnie. Pacientka bola urgentne prijatá na Neurologickú kliniku SZU. Pre ťažkú exacerbáciu MG v gravidite nedostatočne reagujúcu na prednizón sme indikovali liečbu intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní (celková dávka 120 g). Po tejto kúre sa myastenickej symptomatika rýchlo zlepšovala, subjektívne ťažkosti ustúpili o niekoľko dní, objektívne pretrvávala len minimálna slabosť proximálnych svalov dolných končatín. Dňa 22.12.2015 pacientka porodila zdravého chlapca cisárskym rezom v epidurálnej anestézii. Dňa 15.1.2016 došlo v období šestonedelia opäť k exacerbácii MG. Akútne vznikli ťažkosti s artikuláciou a fonáciou, žuvaním a hryzením a slabosť v distálnom svalstve dolných končatín. Zvýšili sme dávku inhibítora acetylcholinesterázy (Mestinon 60 mg na 5-krát 1 denne) a prednizónu (50 mg ráno denne), do liečby sme pridali azatioprín (100 mg denne). Efekt terapie bol nedostatočný, preto mala pacientka jednorazovo podaný IVIg v dávke 30 g, po jeho aplikácii sa stav výrazne zlepšil. Odvtedy je stav pacientky stabilizovaný, až na miernu chabosť mimického svalstva je vo farmakologickej remisii. Pri poslednej kontrole dňa 7.3.2017 užívala udržiavaciu dávku prednizónu 20 mg/deň a azatioprínu 100 mg/deň a Mestinon 4-krát denne.

## Diskusia

Tehotenstvo u žien s MG je zložitou problematikou, vyžadujúcou multidisciplinárny prístup. Tehotenstvo sa odporúča predovšetkým u žien s MG v klinickej alebo farmakologickej remisii<sup>(6,8)</sup>. U žien s manifestnou MG je nutné pred rozhodnutím o plánovaní tehotenstva zhodnotiť klinický stav pacientky, aktuálnu liečbu, priebeh prípadných predchádzajúcich gravidít. Nevyhnutné je aj prekonzultovať s pacientkou potenciálne zmeny v závažnosti MG a prípadné s tým súvisiace zmeny v imunosupresívnej liečbe počas gravidity a puerpéria<sup>(6,8)</sup>.

Rôzne lieky a postupy bežne používané v liečbe MG môžu mať rozdielny vplyv na priebeh tehotenstva a na plod, preto sa použitie jednotlivých liečebných postupov riadi platnými odporúčaniami<sup>(9,10)</sup>. Liečbou prvej línie počas tehotenstva sú **inhibítory acetylcholinesterázy**, ich používanie v bežných dávkach je bezpečné<sup>(6,9,10)</sup>. Imunosupresívnu liečbu prvej voľby sú **kortikosteroidy**, ktoré nemajú teratogénny vplyv na plod a nepotvrdilo sa ani zvýšené riziko infekcie plodu či matky<sup>(6,7,9,10)</sup>. **Azatioprín** je liekom prvej voľby v prípade predpokladanej dlhodobej imunosupresívnej liečby MG. U žien, ktoré užívali azatioprín pred tehotenstvom i počas neho, sa nepotvrdil teratogénny vplyv azatioprínu<sup>(6,7,10,11)</sup>. V odbornej literatúre nebola doteraz publikovaná žiadna experimentálna a ani klinická štúdia, ktorá by zdokumentovala teratogénny vplyv azatioprínu na plod<sup>(11-14)</sup>. U žien doposiaľ neliečených azatioprínom ho však v tehotenstve pri akútnej exacerbácii nenasadzujeme, lebo jeho nevýhodou je pomalý nástup účinku, ktorý sa môže prejavovať s odstupom niekoľkých týždňov až 3-4 mesiacov. **Cyklofosfamid** má výborný imunosupresívny účinok, ale jeho užívanie je počas tehotenstva kontraindikované pre jeho teratogénny a mutagénny účinok<sup>(6,7,15)</sup>. Preto

ženy s MG liečené cyklofosfamidom by nemali otehotnieť, alebo je potrebné cyklofosfamid vysadiť minimálne tri mesiace pred plánovaným otehotnením<sup>(6)</sup>. **Mykofenolát mofetil** je prípravok so spornou účinnosťou pri MG<sup>(16)</sup>. V literatúre boli publikované prípady viacpočetných malformácií plodu u matiek s MG liečených mykofenolátom<sup>(17)</sup>, preto by v prípade plánovaného tehotenstva mal byť vysadený minimálne 2–3 mesiace pred otehotnením<sup>(6)</sup>. **Cyklosporín** užívaný počas gravidity nemá výrazný teratogénny účinok, ale je spojený s rizikom nízkej pôrodnej hmotnosti, prematurity a spontánnych potratov<sup>(15)</sup>, preto sa počas gravidity neodporúča. **Tymektómia** nie je indikovaná počas tehotenstva<sup>(6,18)</sup>.

Liečba exacerbácií MG počas tehotenstva je limitovaná pre potenciálne škodlivý účinok niektorých používaných postupov<sup>(5,8,9)</sup>. Pri ľahších exacerbáciách MG v gravidite je metódou voľby kombinácia inhibítora acetylcholinesterázy a prednizónu<sup>(6,9,10)</sup>. V prípade neúčinnosti liečby, pri ťažkých exacerbáciách MG, hroziacich a skutočných myastenických krízach je indikovaný **intravenóznym imunoglobulín (IVIg)** v odporúčanej dávke 0,4 g/kg/deň počas päť dní<sup>(6,19,20,21)</sup>. IVIg nemá žiaden patogénny vplyv na embryo alebo plod<sup>(2)</sup>. **Veľkoobjemová plazmaferéza** je vysoko riziková, v tehotenstve je kontraindikovaná<sup>(6)</sup>.

Príčina prvej exacerbácie MG v gravidite u našej pacientky je nejasná, nakoľko bola asymptomatická v niekoľko rokov trvajúcej klinickej remisii. Na druhej exacerbácii MG v gravidite sa v zásadnej miere podieľalo svojvoľné rozhodnutie pacientky znížiť si dávku prednizónu bez predchádzajúcej konzultácie s odborníkom. Pri prvej exacerbácii v gravidite sme zvolili zvýšenie dávok inhibítora acetylcholinesterázy a nasadenie prednizónu s veľmi dobrým efektom. Druhá exacerbácia MG v gravidite sa už nedala zvládnuť predchádzajúcim postupom, preto sme museli indikovať 5 dňovú kúru IVIgu s vynikajúcim efektom.

V puerpériu sú možnosti liečby exacerbácií MG širšie ako v gravidite, u pacientok je však kontraindikované dojčenie<sup>(6)</sup>. Liečbou voľby je opätovné nasadenie alebo zvýšenie dávok imunosupresívnych prípravkov, rozhodujúcou je perorálna kombinovaná imunosupresívna liečba, obvykle prednizón v dávke do 1 mg/kg/deň a azatioprin v dávke 2–4 mg/kg/deň. Presná dávka je prís-

ne individuálna, odvíja sa od predchádzajúcej liečby a najmä aktuálneho stavu pacientky. Pri ťažších exacerbáciách MG je indikovaná aj niektorá z foriem intervenčnej imunoterapie (veľkoobjemové plazmaferézy alebo IVIg)<sup>(6,19,20,21)</sup>. V prípade hroziacich a rozvinutých myastenických kríz je liečbou voľby IVIg v obvyklej dávke a kombinovaná imunosupresívna liečba<sup>(1,6,19,20,21)</sup>. V prípade predpokladu vysokého rizika ťažších exacerbácií MG v puerpériu (najmä, ak je MG manifestná počas celého tehotenstva), je potrebné zväziť preventívne podanie IVIgu v postpartálnom období<sup>(6)</sup>.

Vzhľadom na ťažkú exacerbáciu MG v poslednom trimestri gravidity bolo riziko exacerbácie MG v období šesťnedeľa u našej pacientky zvýšené. V popôrodnom období sa u nej opäť objavila závažná myastenická symptomatika, ktorá pretrvávala aj po nasadení kombinovanej imunosupresívnej liečby v adekvátnej dávke. Preto bolo na zvládnutie exacerbácie MG opäť nutné podanie IVIgu. U pacientky došlo k vynikajúcej terapeutickému odpovedi už po podaní udržiavacej dávky 30 g.

## Záver

Problematika MG, tehotenstva a puerpéria je komplexná, vyžaduje centralizovanú multidisciplinárnu starostlivosť<sup>(6)</sup>. Každá žena s MG by mala svoje pranie otehotnieť konzultovať so špecialistom na MG. Ženy s MG by mali byť sledované počas tehotenstva 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. Zároveň je však možné skonštatovať, že gravidita nezhoršuje prognózu MG a u pacientok s MG nie je zvýšené riziko patologickej gravidity.

## Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka  
Neurologická klinika SZU a UN Bratislava- Ružinov  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

## Literatúra

1. Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Ces Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
2. Ringel I, Zettl UK. Intravenous immunoglobulin therapy in neurological diseases during pregnancy. *J Neurol*. 2006;253(Suppl 5): V/70-V/74
3. Formby B. Immunologic response in pregnancy. Its role in endocrine disorders of pregnancy and influence on the course of maternal autoimmune diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:187-205
4. Piccinni MP, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled T-cell cytokines in the maintenance of pregnancy. *Biochem Soc Trans* 2000;28:212-215
5. Brenner T, Beyth Y, Abramsky O. Inhibitory effect of alfa fetoprotein on the binding of myasthenia gravis antibody to acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77: 3635-3639
6. Špalek P. Myasténia gravis a žena: tehotenstvo, pôrod, puerpérium a tranzitória neonatálna myasténia. *Neurol praxi* 2014; 15(6): 296-299
7. Urmínska I, Špalek P, Oros M, Pisonova 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.
8. Piňha J. Gynekologická a porodnická problematika. In: Piňha J. et al. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového prenosu. Praha: Maxdorf; 2010: 257-258
9. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P et al. Myasthenia gravis in pregnancy: best practice guidelines from a U. K. multispeciality working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2014; 85:538-543
10. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:419-425

11. Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011; 11: 89-96
12. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:317-327
13. Goldsmith P, Lennox G, Bhalla N. Azathioprine prescribing in neurology. *J Neurol*. 2008;255:791-795
14. Gilhus NE. Advances in the treatment of myasthenia gravis. *Future Neurology*. 2012; 7: 701-708
15. Cialfoni E, Massey JM. The management of myasthenia gravis in pregnancy. *Sem Neurol*. 2004; 24: 95-100
16. Hirano M. Two strikes against mycophenolate mofetil therapy for myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 57-58
17. Klehmet J, Dudenhausen J, Meisel A. Verlauf und Behandlung der Myasthenia gravis in der Schwangerschaft. *Nervenarzt*. 2010; 81: 956-962
18. Špalek P. Myasthenia gravis, tehotnosť a tranzitória neonatálna myasténia. *Prakt Gynekol* 1996; 3: 129-132.
19. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999;52:447-452
20. 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
21. Špalek P. Indikácie k liečbe intravenóznym imunoglobulínom pri autoimunitných neurologických ochoreniach - odporúčania pre klinickú prax. *Neurológia* 2016; 11: 121-125.