



Miastenia gravis neonatal: relato de caso

Paulo R. Margotto, Regina H. Buffman e Káritas Rios Lima

RESUMO

Objetivo. Descrever o caso de recém-nascido com miastenia *gravis*, filho de mãe portadora da mesma doença desde os 11 anos de idade, com enfoque na abordagem.

Descrição. O recém-nascido foi do sexo masculino, de parto normal, 30 semanas de idade gestacional, 1.440 g, Apgar 2 e 6 (1ª e 5ª minutos respectivamente); apresentou hipotonia e apneia logo ao nascer, com necessidade de intubação. Na unidade de terapia intensiva neonatal evoluiu com progressão do desconforto respiratório, recebendo surfactante pulmonar exógeno com quatro horas de vida. Evoluiu também com hipotonia e instabilidade hemodinâmica, sendo usadas drogas vasoativas. Iniciado piridostigmina (2 mg/kg/dia a cada quatro horas por sonda nasogástrica). A dosagem do anticorpo antirreceptor da acetilcolina foi elevada. O recém-nascido evoluiu com melhora clínica, porém com movimentos mínimos e deficiente respiração espontânea. Apresentou hiperbilirrubinemia no sexto dia, necessitando de fototerapia. No sétimo dia foi a óbito por pneumonia.

Comentários. A miastenia *gravis* neonatal transitória acomete 10-20% dos filhos de portadoras de miastenia *gravis*, não havendo correlação entre títulos de anticorpo antirreceptor de acetilcolina e clínica materna com a clínica do recém-nascido. A doença geralmente tem evolução benigna, desaparecendo entre três semanas e quatro meses com o tratamento adequado (anticolinesterásico, ventilação mecânica, suporte nutricional).

Palavras-chave. Miastenia *gravis*; miastenia *gravis* neonatal; piridostigmina; anti-receptor da acetilcolina

Paulo R. Margotto – Doutor em Perinatologia pelo Centro Latinoamericano de Perinatologia y Desarrollo Humano (CLAP-OPS/OMS-Montevideo-Uruguai), professor da Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)-Distrito Federal, coordenador do Internato em Saúde da Criança no Hospital Regional da Asa Sul, Brasília-DF, Brasil

Regina H. Buffman – Graduanda, Faculdade de Medicina, Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília-DF, Brasil

Káritas Rios Lima – Graduanda, Faculdade de Medicina, Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília-DF, Brasil



Correspondência: AOS, quadra 5, bloco D, ap. 205, CEP 70660-054, Brasília-DF. Telefones: 61 99868953 e 32333614.

Internet: pmargotto@gmail.com



Recebido em 11-1-2012. Aceito em 1-3-2012.

Os autores declaram não haver potencial conflito de interesses científico.

ABSTRACT

Neonatal myasthenia gravis: A case report

Objective. To describe the case of a newborn with myasthenia *gravis* whose mother was diagnosed with myasthenia *gravis* at the age of 11, focusing on the approach.

Description. The neonate was male, born through vaginal delivery (30 weeks of gestation), weighed 1,440 g, with Apgar scores of 2 and 6 (1 and 5 minutes, respectively). He presented hypotonia and apnea shortly after birth, requiring intubation. In the neonatal intensive care unit, the newborn progressed to respiratory distress syndrome and received surfactant within 4 hours of life. He also

progressed to hypotonia and hemodynamic instability, requiring the use of vasoactive drugs. The newborn was treated with pyridostigmine (2 mg/kg/day every four hours via nasogastric tube). The level of acetylcholine receptor antibodies was high. The infant showed clinical improvement, but minimal movement and poor spontaneous breathing. He presented hyperbilirubinemia on day 6, requiring phototherapy. On day 7, the neonate died due to pneumonia.

Comments. *Transient neonatal myasthenia gravis affects 10-20% of children of mothers with myasthenia gravis. There was no correlation between anti-acetylcholine receptor titers, maternal and newborn clinical symptoms. The disease is usually benign and disappears within 3 weeks to 4 months with adequate treatment (anticholinesterase therapy, mechanical ventilation, and nutritional support).*

Keywords. *Myasthenia gravis; neonatal myasthenia gravis; pyridostigmine; acetylcholine receptor antibodies.*

INTRODUÇÃO

Miastenia gravis é uma doença autoimune caracterizada pelo acometimento da junção neuromuscular, causada por autoanticorpos contra os receptores nicotínicos da acetilcolina (anti AChR).¹ Esse distúrbio na transmissão do impulso nervoso para o músculo esquelético gera um quadro clínico de fraqueza muscular, inicialmente na face, mas que pode tornar-se generalizada, acometendo também os membros, geralmente após repetidos movimentos.² Os sinais e sintomas clínicos mais comuns são: dificuldade na fala, diplopia, ptose, disfagia e ocasionalmente insuficiência respiratória.¹ Este último sinal geralmente está presente na crise miastênica, que é um episódio agudo de falência respiratória, ocasionado por doenças sistêmicas, fatores emocionais ou drogas.^{2,3}

A doença é duas vezes mais frequente em mulheres e frequentemente afeta as jovens em idade fértil, na segunda e terceira décadas de vida.⁴ O curso da doença durante a gestação é imprevisível e não está correlacionado com estado clínico da mãe no início da gravidez.⁴ A piora dos sintomas ocorre em

cerca de um terço dos casos de mulheres grávidas, principalmente durante o primeiro trimestre e o primeiro mês após o parto.⁴ Já nos outros dois terços dos casos, o curso da doença permanece sem mudanças.⁵ A melhora dos sintomas no segundo e terceiro trimestres coincide com a imunossupressão que normalmente ocorre neste período da gravidez.⁵

Os anticorpos anti AChR são da classe IgG, que podem cruzar a placenta e causar a miastenia neonatal transitória em 10-20% dos filhos de gestantes portadoras de miastenia gravis, podendo chegar até 30%.⁴⁻⁶

Geralmente são subdivididas duas formas clínicas de miastenia gravis: ocular e generalizada.⁷ Os anticorpos anti AChR são detectados em 80-90% dos pacientes com miastenia gravis generalizada e em 50-70% dos pacientes com a forma ocular.² Os pacientes com miastenia gravis generalizada sem anticorpos anti AChR apresentam anticorpos músculo específicos contra tirosina quinase (anti MuSK) em 40-50% dos casos.⁸ O diagnóstico de miastenia gravis é feito com base na apresentação clínica, exame físico e exames complementares, como a eletromiografia e a dosagem sérica dos anticorpos anti AChR e anti MuSK.²

Apresentamos um caso de recém-nascido pré-termo com miastenia gravis, filho de mãe também portadora da doença, tendo como objetivo, o enfoque na atuação tanto imediata na sala de parto como na unidade de terapia intensiva neonatal. O caso ocorreu na Maternidade do Hospital Regional da Asa Sul, Maternidade Escola da Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

RELATO DO CASO

Recém-nascido masculino, peso ao nascer 1.440 g, idade gestacional de trinta semanas, filho de mãe portadora de miastenia gravis desde a idade de 11 anos, em tratamento com brometo de piridostigmina. Nasceu de parto normal, com período expulsivo prolongado, bolsa rota no ato e líquido amniótico claro. Ao nascer estava hipotônico e sem respirar.



Apgar 2 no primeiro minuto. Foi ventilado sob máscara com oxigênio a 5 L/mim, sem resposta. No quarto minuto de vida, foi intubado. Apgar 6 no quinto minuto. A criança evoluiu na unidade de terapia intensiva neonatal com agravamento do desconforto respiratório, recebendo surfactante pulmonar exógeno com quatro horas de vida; evoluiu também com hipotonia e instabilidade hemodinâmica, necessitando de drogas vasoativas, mantendo-se em ventilação mecânica. Foi feita a hipótese diagnóstica de miastenia *gravis* neonatal transitória e iniciado o tratamento com anticolinesterásico (piridostigmina na dose de 2 mg/kg/dose a cada quatro horas por sonda nasogástrica). A dosagem de anticorpos anti-receptor da acetilcolina (anti AChR) foi realizada com resultado positivo (0,44 nmol/L, sendo considerados valores normais < 0,20 nmol/L). Criança seguiu com melhora do quadro clínico, porém sem sucção ou abertura ocular, movimentos mínimos e poucas incursões respiratórias espontâneas. No sexto dia de vida, apresentou icterícia, necessitando de fototerapia. No sétimo dia de vida, apresentou febre, queda da saturação e taquicardia. Na ausculta pulmonar, havia murmúrio rude com creptos. Foi notada secreção espessa e amarela no tubo orotraqueal. O exame radiológico de tórax evidenciou condensação em região peri-hilar à direita e foi iniciada antibioticoterapia para tratamento da pneumonia. O recém-nascido evoluiu com quadro séptico, resultando em óbito neonatal no sétimo dia de vida.

DISCUSSÃO

O neonato apresentou quadro compatível com miastenia neonatal transitória, doença que acomete 10% a 20% dos filhos de gestantes portadoras de miastenia *gravis*, podendo chegar até 30%.^{5,6} Não há correlação entre a severidade materna da doença e os níveis de anti AChR e a ocorrência de miastenia *gravis* neonatal. No entanto, o risco para miastenia *gravis* neonatal aumenta quando há relato de filhos anteriores com a doença.^{1,4,6,9-11} A ausência de sintomas na mãe não garante o nascimento de um recém-nascido normal.¹

A timectomia tem sido recomendada para o tratamento da miastenia *gravis*, parecendo ocorrer

menores exacerbações nas pacientes não timectomizadas, no entanto, sem diferenças no desenvolvimento de miastenia *gravis* neonatal.^{12,13}

Os sintomas aparecem em poucas horas de vida (12-48 horas de vida) a alguns dias (80% dos casos), sendo variáveis em sua apresentação e gravidade, podendo persistir até 3-4 meses de vida.^{2,10} O atraso do início da sintomatologia pode ser devido à passagem pela placenta de medicações anticolinesterásicas.¹⁴ Os recém-nascidos que não apresentarem sintomas na primeira semana de vida deverão ser acompanhados além do período neonatal.¹⁰ São inclusos entre os sintomas: dificuldade na sucção, choro fraco, hipotonia generalizada, ptose e insuficiência respiratória.² É notória a ocorrência de hipoplasia pulmonar e artrogripose em filhos de miastênicos.^{2,6} A hipoplasia pulmonar ocorre devido ao acometimento do diafragma pela doença, uma vez que a movimentação desse músculo é necessária para o adequado desenvolvimento pulmonar intra-útero.⁶ A artrogripose é uma desordem congênita caracterizada por contraturas provavelmente resultantes da falta de movimento no período gestacional.² A hiperbilirrubinemia pode ser um achado esperado em bebês de mães que fizeram uso de anticolinesterásicos e prednisona durante a gestação.² A sintomatologia pode ser agravada por fatores externos, como infecção, resultando na crise miastênica, situação grave em que são necessários suporte ventilatório e maior dose de anticolinesterásicos.⁶ A crise miastênica deve ser diferenciada da crise colinérgica, situação de quadro clínico muito semelhante à anterior, que ocorre devido a doses muito altas de anticolinesterásico (se assemelha a intoxicação por organofosforado) que pode ocupar o mesmo receptor que a acetilcolina, reduzindo a transmissão neuromuscular.³ A terapêutica consiste na diminuição do anticolinesterásico, podendo ser considerado o uso de anticolinérgicos, como atropina.¹⁵

Acredita-se que a doença neonatal seja causada pela transferência de anticorpos contra o AChR na junção neuromuscular e o mecanismo pelo qual os anticorpos produzem sintomas não está totalmente esclarecido, podendo resultar da degradação acelerada dos receptores, destruição da membrana pós-sináptica e bloqueio do acesso da acetilcolina aos receptores.¹⁶

O diagnóstico é baseado na história materna de miastenia gravis, teste terapêutico com anticolinesterásicos e a detecção do anticorpo anti AChR. O anticorpo anti AChR detectado no recém-nascido afetado pode não ser todo transferido da mãe e sim sintetizado pela criança afetada.¹⁷ Níveis normais de anticorpo anti-receptor de acetilcolina não excluem a doença, pois 15% dos pacientes com miastenia gravis não apresentam este anticorpo e, entre esses, 40-50% apresentam o anticorpo contra tirosina quinase específica (anti MuSK) como marcador da doença.^{8,18} Esta molécula pós-sináptica é indispensável na manutenção da estrutura e função da junção neuromuscular, sendo requerida para o acoplamento do receptor da acetilcolina e tem importância na diferenciação sináptica; a sua deficiência leva a crescimento axonal aberrante e diminuição dos receptores de acetilcolina nas sinapses.^{17,19} Eymard¹¹ relatou as seguintes características dos pacientes com miastenia gravis anti MuSK positivo: forte predomínio do sexo feminino, maior severidade clínica (respiratória e bulbar), atrofia facial e de língua, resposta ruim aos inibidores da colinesterase, atrofia tímica e deficiente resposta a timectomia. Portanto a detecção do anti MuSK é o próximo passo na investigação de um recém-nascido filho de mãe miastênica com quadro clínico compatível, porém com anti AChR negativo.

Geralmente a doença tem evolução benigna. Se tratada adequadamente, desaparece entre três semanas e quatro meses.² Três quartos dos bebês afetados requerem drogas anticolinérgicas com resposta geralmente excelente (neostigmina 0,01-0,04 mg/kg/dose intramuscular, endovenoso ou subcutâneo cada três horas, 15 minutos depois da dieta, seguido por piridostigmina 7 mg/kg/dia em 5-6 tomadas via oral quando estável, uma hora e meia antes da dieta, devendo manter o tratamento até a oitava semana).^{2,20,21} O uso de imunoglobulina intravenosa é questionável.^{22,23} O leite materno pode ser oferecido à criança, mas deve ser evitado caso a mãe apresente exacerbação da doença ou altos títulos de anti AChR, que passam pelo leite materno, o que não ocorre com os anticolinesterásicos. O aleitamento materno é contraindicado se a mãe estiver em uso de azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamida, metotrexate, fármacos reservado aos pacientes que não respondem a terapia de primeira escolha.^{2,13}

A recuperação completa ocorre em menos de dois meses em 90% dos casos, porém em 10% dos casos pode ocorrer aos quatro meses.²⁴

A respeito do modo de nascimento, deve-se dar preferência ao nascimento por parto vaginal, uma vez que o útero não é afetado pelos autoanticorpos.¹³ Assim que a musculatura estriada é envolvida na segunda fase do trabalho de parto, o uso do fórceps pode ser necessário.¹³ A cesariana deveria ser realizada somente se indicação.^{1,6,13} A anestesia epidural é preferível tanto em parto normal como cesariana, devendo ser evitado o uso de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, aminoglicosídeos, sulfato de magnésio e grandes quantidades de procainamida e benzodiazepínicos.^{5,10,24,25}

As jovens com miastenia gravis que desejam engravidar não devem ser desencorajadas. Para que ocorra um bom desfecho para essas mães e seus bebês deve haver uma harmônica interação entre neurologistas, obstetras e pediatras na otimização do tratamento da miastenia gravis, minimizando os riscos e garantindo um adequado período gestacional e perinatal ao binômio mãe-filho.^{5,10,26} ♦

REFERÊNCIAS

1. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121:129-38.
2. Tzartos SJ, Barkas T, Cung MT, Mamalaki A, Marraud M, Orleowski P, et al. Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. *Immunol Rev.* 1998;163:89-120.
3. Kirmani JF, Yahia AM, Qureshi AI. Myasthenic crisis. *Curr Treat Options Neurol.* 2004;6:3-15.
4. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology.* 1999;52:447-52.
5. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:21-5.
6. Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Petrogiannis ND, Antsaklis AJ, Michalas SK. Myasthenia gravis and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;89:201-4.
7. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1,200 patients. *Mt Sinai J Med.* 1971;38:497-537.
8. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Helms A, Vincent A. Auto antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001;7:365-8.



9. Niks EH, Verrips A, Semmekrot BA, Prick MJ, Vincent A, van Tol MJ, et al. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-MuSK antibodies. *Neurology*. 2008;70:1215-6.
10. Ernesto Perucca P, Eduardo Cuellar J, Paolo Ricci A, Roberto Altamirano A, Carlos Cuadra C, David Sáez M, et al. Miastenia gravis: embarazo e impacto perinatal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006;71:201-6.
11. Eymard B. Antibodies in myasthenia gravis. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165:137-43.
12. Roth TC, Raths J, Carboni G, Rösler K, Schmid RA. Effect of pregnancy and birth on the course of myasthenia gravis before or after trans-thoracic radical thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:231-5.
13. Berlit S, Tuschy B, Spaich S, Sütterlin M, Schaffelder R. Myasthenia gravis in pregnancy: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012;2012:736024.
14. Hetherington KA, Losek JD. Myasthenia gravis: myasthenia vs. cholinergic crisis. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21:546-8.
15. Volpe JJ. Neuromuscular disorders levels above the lower motor neuron to the neuromuscular junction. In: *Neurology of Newborn*. 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p. 621-6.
16. Lefvert AK, Osterman PO. Newborn infants to myasthenic mothers: a clinical study and an investigation of acetylcholine receptor antibodies in 17 children. *Neurology*. 1983;33:133-8.
17. Béhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B, Jugie M, Espil-Taris C, Ferrer X, et al. Severe neonatal myasthenia due maternal anti-MuSK antibodies. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:443-6.
18. Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, et al. Antibodies against muscle-specific kinase impair both pre-synaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am J Pathol*. 2012;180:798-810.
19. Sisman J, Ceri A, Nafday SM. Seronegative neonatal myasthenia gravis in one of twins. *Ind Pediatr*. 2004;41:938-40.
20. Reed UC. Neuromuscular disorders. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(supl 1):S89-S103.
21. Tagher RJ, Baumann R, Desai N. Failure of intravenously administered immunoglobulin in the treatment of neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr*. 1999;134:233-5.
22. Bassan H, Spirer Z. Intravenous immunoglobulin in neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr*. 1999;135:790.
23. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, Estanol B, da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BCM Musculoskelet Disord*. 2004;5:42.
24. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:17-22.
25. Almeida C, Coutinho E, Moreira D, Santos E, Aguiar J. Myasthenia gravis and pregnancy: anaesthetic management – a series of cases. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:985-90.
26. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol*. 2007;14:38-43.