



Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal

Myasthenia Gravis ve Gebelik Myasthenia Gravis and Pregnancy

Ahmet Evlice¹, Turgay Demir¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Myasthenia gravis is an autoimmune disease affecting nearly one million individuals worldwide. Myasthenia gravis develops due to antibodies against the nicotinic acetylcholine receptor or other postsynaptic antigens. Hyperplasia and tumours of the thymus can cause the abnormal production of these autoantibodies. Diagnosis of myasthenia gravis could be made through recognition of the cardinal clinical features of fatigable, painless muscle weakness with confirmatory serum autoantibody analysis and electromyographic evidence of disordered neuromuscular transmission, thereby excluding other differential diagnoses. Symptomatic improvement may be achieved through the use of anticholinesterase drugs, although usually immune-directed treatments are required to control the disease. The disease does not affect fertility in women and patients can have children. In this paper management to pregnant myasthenia gravis patients will be discussed in detail.

Key words: Myasthenia gravis, pregnancy

ÖZET

Myasthenia gravis, dünyada yaklaşık bir milyon kişiyi etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Nikotinik asetilkolin reseptörüne veya diğer postsinaptik antijenlere (kas spesifik kinaz gibi) karşı gelişen antikörler sonucunda myasthenia gravis gelişir. Timusun hiperplazisi ve tümörü bu anormal antikörlerin yapımına neden olur. Myasthenia gravis tanısı yorgunluk, ağrısız kas güçsüzlüğü gibi kardinal belirtilere eşlik eden serum otoantikör pozitifliği, elektromyografi de nöromusküler iletim kusurunun gözlenmesi ile konulur. Semptomatik tedavi antikolinesterazlarla, hastalığın kontrolü ise immün aracı tedavilerle yöntemleriyle yapılır. Myasthenia gravisin kadınlarda fertilité üzerine etkisi yoktur, olgular çocuk sahibi olabilirler. Bu yazıda gebelerde myasthenia gravis yaklaşım detaylı olarak ele alınacaktır.

Anahtar kelimeler: Myasthenia gravis, gebelik.



Giriş

Myastenia gravis (MG), dünyada yaklaşık bir milyon kişiyi etkileyen otoimmün bir hastalıktır^{1,2}. Nikotik asetilkolin reseptörlerine veya diğer postsinaptik antijenlere (kas spesifik kinaz gibi) karşı gelişen antikörler sonucunda MG gelişir. Timusun hiperplazisi ve tümörü bu anormal antikörlerin yapımına neden olur³. Bimodal bir hastalık olan MG her yaşta görülebilmesine rağmen, en sık olarak kadınlarda 20-30 yaş arasında, 50 yaş üstü kadın ve erkekte de eşit sıklıkta gözlenir⁴. MG tanısı yorgunluk, ağrısız kas güçsüzlüğü gibi kardinal belirtilere eşlik eden serum otoantikör pozitifliği, elektromyografi de nöromusküler iletim kusurunun gözlenmesi ile konulur. Hastalığın en önemli klinik özelliği bulguların fluktuasyon göstermesi olup, klinik tablo relaps ve remisyonlarla seyrebilmektedir. Semptomatik tedavi antikolinesterazlarla, hastalığın kontrolü ise immün aracı tedavi yöntemleriyle yapılmaktadır.

MG'nin kadınlarda fertilité üzerine etkisi yoktur, MG'li olgular çocuk sahibi olabilirler. İlk kez 1897 yılında Collins gebeliği sırasında MG bulguları ortaya çıkan bir gebe bildirmiştir⁵. MG'nin klinik seyri gebelik boyunca MG'nin kadınlarda daha sık olarak görüldüğü düşünülürken klinik pratiğimizde MG ve gebelik birlikteliğinin çok ender görülen bir tablo olmayacağı anlaşılabilir. Bu yazıda gebelerde MG'ye yaklaşım detaylı olarak ele alınacaktır.

Gebeliğin Myastenia Gravis Üzerine Etkisi

Gebeliğin MG'e etkisi, kişiden kişiye farklılıklar gösterebildiği gibi aynı kadında da bir gebelikten diğer gebeliğe farklılıklar gösterebilir⁶. Bir olgu MG tanısı aldıktan sonra ilk bir yıl maternal mortalite açısından en yüksek risk grubundadır, yedi yıl sonra en düşük risk grubuna girer⁷. Bu nedenle yeni MG tanısı almış bir kadın en az iki yıl gebeliği ertelemelidir^{7,8}. Gebeliğin MG üzerine uzun dönemde kötüleştirici etkisi olmasa da gebelik süresince hastanın klinik seyri oldukça değişken olabilmektedir. Gebelerde MG semptomlarının %41 oranında kötüleştiği, %29 düzeldiği, %30 değişmediği gösterilmiştir⁹. Semptomlar özellikle ilk trimesterde ve postpartum ilk 1 aylık süre içerisinde semptomlarda progresyon olabilir, muhtemelen hormon kaynaklı immün supresyon nedeniyle ikinci ve üçüncü trimesterde semptomlar düzelmeye eğilimindedir¹⁰.

Myastenia Gravisin Gebeliğe Etkisi

Genelde MG'nin gebeliğe ciddi bir yan etkisi yoktur¹¹. Prematürite ve düşük riskini arttırmaz iken yenidoğanda geçici süreyle neonatal MG'ye neden olabilir^{8,12}. Neonatal MG gelişimi %10-20 olguda immunglobulin G yapısındaki asetil kolin reseptör antikorumun ikinci ve üçüncü trimesterde plasental transfer yoluyla bebeğe geçmesi sonucu oluşur¹³. Semptomlar; doğum sonrasında 2-4 gün süreyle solunum problemleri, jeneralize kas güçsüzlüğü, cılız ağlama, beslenme güçlüğü, zayıf emme ve pitozis ile seyredir. Semptomların doğum sonrası ilk saatlerde ortaya çıkmamasının nedeninin annenin kullandığı antikolinesteraz ilaçların bebeğe geçişi ve yüksek miktardaki alfa fetoproteinin asetilkolin reseptör antikoları üzerine inhibitör etki göstermesi olduğu düşünülmektedir. Neonatal MG gelişen yenidoğanlar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmeli, ihtiyacı olursa solunum desteği sağlanmalı ve gerekirse antikolinesteraz ilaçlar ile tedavi edilmelidirler¹⁴. Bu durum anneden alınan antikoların atılmasıyla birlikte genellikle 3 hafta ile 4 ay arasında içinde kendiliğinden düzelir^{7,13,15}. Annenin hastalığının gebelik sürecindeki şiddeti ile neonatal MG gelişimi arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Fakat fetal kas asetilkolin reseptör antikoru düzeyinin erişkin kas asetilkolin reseptör antikoru düzeyine oranının yüksek olması neonatal MG gelişimi ile ilişkili bulunmuştur⁹.

Myastenia Gravisli Gebede Doğum

MG'li gebelerde mutlaka mümkün olduğu kadar doğum eyleminin tarihi önceden planlanmalıdır. Uterus düz kaslardan oluşur, bu nedenle asetilkolin reseptör antikolarından etkilenmez, bundan dolayı MG'li gebede spontan yolla normal vajinal doğum önerilir^{13,15}. Doğumun ikinci evresinde çizgili kaslar devreye girer ve bu kaslar asetilkolin reseptör antikolarından etkilenir, bu dönemde vakum ile doğumu forse etmek gerekebilir, sezeryan sadece obstetrik endikasyonlarda yapılmalıdır^{11,15}. Olgulara genel anestezi mümkün olduğu kadar uygulanmamalıdır. Nöromüsküler ilaçlar ve narkotikler asetilkolin reseptör antikolarının etkisini arttırabileceği için olgulara epidural anestezi uygulanması önerilir^{7,15}. Opioid veya sedative ilaçlarla rutin pratikte yapılan premedikasyon MG olgularında solunum depresyonunu tetikleyebileceği için uygulanmamalıdır. Propofol gibi iv anestezik ilaçlar MG'li olgularda daha önceleri başarılı bir şekilde kullanılmıştır^{16,17}.

Myastenia Gravisli Gebede Tedavi

Gebe MG'li olgulara en doğru yaklaşım bir Nörolog ve Jinekolog'un hastayı birlikte takip etmesidir. MG'li olguların yaklaşık %60-80'inde timus hiperplazisi, %15'inde timoma mevcuttur, bu olgulara timektomi yapılması standart tedavi yaklaşımıdır^{1,11}. Timektomi sonrası beşinci yılda yaklaşık %45 olguda tam remisyon gözlenir¹⁸. Ayrıca timektomili olguların çocuklarında neonatal MG görülme riski daha düşüktür, gebelik planlayan MG'li olgulara gebelik öncesinde timektomi önerilmektedir¹².

MG'de temel tedavi yaklaşımı var olan asetilkolin miktarını arttırmak ve asetilkolin reseptör antikolarlarını azaltmaktır. Medikal tedavi sıklıkla asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörlerini (pridostigmin, neostigmin), kortikosteroidleri veya diğer immünsupresanları içerir. AChE inhibitörleri çocukta malformasyon ve gebede yan etki riskini arttırmamasına rağmen, MG'li gebelerde nadiren kullanılmaktadır. Pridostigmin kullanımına bağlı mikrosefali gelişen literatürde sadece bir olgu tanımlanmıştır¹⁹. Literatürdeki yayınlar ptidostigmin kullanımının güvenli olduğunu göstermektedir^{7,12,20}. Gebelikte oral AChE ilaçların (günlük 600mg'dan düşük doz) kullanımı güvenlidir²¹.

MG tedavisinde kortikosteroidler, sıklıkla da prednisolon kullanılır, bu tedavi ile olguların %80'inde klinik düzelleme veya remisyon gözlenebilir. Gebelerde 20 mg'nın altında prednisolon kullanımı önerilir, bunun nedeni prednisolon'un plasentadan fetusa %10 oranında geçebilmesidir²². Bazı retrospektif çalışmalar ilk trimesterde verilen kortikosteroid tedavisinin fetusta yarı damak ve dudak riskini arttırdığını göstermiş^{23,24}, ancak prospektif çalışmalar bunu desteklememiştir²⁵⁻²⁸. Kortikosteroid kullanımının fetüste yarı damak oluşumuna neden olabileceği bilgisi gebelik öncesinde olgulara verilmelidir²⁹.

Gebelikte anne ve fetüste risk oluşturan şiddetli güçsüzlük ve solunum güçlüğü durumunda plazmaferez ve IVIG (gebelik kategorisi C) kullanımı etkili olabilir²¹. Plazmaferez gebelikte güvenli olmakla beraber işlem sırasında hipotansiyon gelişmesi ve gebeliğin devamı için gereken hormon düzeylerindeki düşme prematür doğum riskinde artışa yol açabilir. IVIG kullanımının gebelikte güvenilir olduğu kanıtlanmamış ancak elde edilen son bilgiler güvenilir olduğu lehinedir^{13,30}.

Azotiopürin'in konjenital anomaliyi arttırdığına dair bir veri olmamasına rağmen, gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı yapma ihtimali mümkündür³¹⁻³³. Ayrıca Azotiopürin kullanımının fetusta IQ üzerine etkisinin olmadığı da gösterilmiştir³⁴.

Siklosporin'in plasentadan kolay geçebilmesine rağmen, malformasyon riskini arttırdığına veya ciddi bir komplikasyon yaptığına dair bir veri yoktur^{15,20}. Ancak erken doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir^{35,36}, bu nedenle siklosporin diğer tedavilere yanıt vermeyen durumlarda tercih edilmelidir.

Methotrexate bir folat inhibitörüdür, gebelik ve emzirme döneminde kesinlikle kontrendikedir. Gebelik öncesinde eğer kullanılıyorsa, gebe kalınmadan en az üç ay önce kesilmelidir.

Rituximab ve Mycophenolate Mofetil gibi ajanlar son dönemde MG tedavisinde kullanılmaktadır. Rituximab'ın plasentadan kolayca geçebilmesine rağmen konjenital malformasyon yaptığına dair herhangi bir veri bildirilmemiştir^{37,38}. Mycophenolate mofetil son dönemde FDA tarafından klas D olarak tanımlanmıştır, bu da fetusa teratojenik olduğunu göstermektedir³⁹. İlk trimesterde kullanımı abortus, kulak ve çenede yapısal malformasyonlar, yarı damak ve dudak, hipoplastik parmak ve tırnaklarla ilişkilendirilmiştir⁴⁰⁻⁴². Gebelikte, gebe olmayan MG'de olgularında olduğu gibi, lokal anesteziyelerden, antiaritmiklerden, bazı antibiyotiklerden (aminoglikozid, kinolon, makrolid) ve magnezyum sulfat kullanımından kaçınılmalıdır⁴².

Sonuç

Sonuç olarak gebelik öncesinde timektomi yapılmasının gebelik boyunca olacak ilaç kullanım ihtiyacını azaltacağı, MG tedavisinde kullanılacak çoğu ilacın da relatif olarak güvenli olduğu gözlenmiştir. MG gebelerde solunum yetmezliğine neden olarak anne ve fetus açısından ciddi bir mortalite ve morbidite artışına yol açabilmektedir. MG'li gebelerin nörolog ve jinekolog tarafından gebelik boyunca; doğum sonrasında da çocuk nörolojisi uzmanının neonatal MG gelişimi açısından yenidoğanı takip etmesi uygun olacaktır. Olgulara doğum şekli olarak herhangi bir obstetrik sebep yoksa spontan vajinal yolla doğum önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis* 2011;2011:847393.
2. Mays J, Butts CL. Intercommunication between the neuroendocrine and immune systems: focus on myasthenia gravis. *Neuroimmunomodulation*. 2011;18:320–7.
3. Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, longlived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2001;50:64-72.

4. Drachman D. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994;330:1797–1810.
5. Bahçi, ZB., Saygı, S. Gebelik ve nörolojik hastalıklar. *Hekimler Birliği Vakfı Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni.* 1993;2(2):1-10.
6. Hantai D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:539–51.
7. 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.
8. Da Silva FC, do Cima LC, de Sá RAM. Myasthenia gravis and pregnancy. In *Neurological Disorders and pregnancy* (Ed A Minagar):55–68. Burlington, MA, Elsevier.
9. 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.
10. Plauche WC. Myasthenia gravis. *Clin Obstet Gynecol.* 1983;26:592–604.
11. Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, Bentivoglio G, Ragni N. Myasthenia gravis during pregnancy. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:979–88.
12. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol.* 2007;14:38–43.
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. Apaydin H. Gebelik ve nörolojik hastalıklar. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2008;21: 138–42.
15. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol.* 2005;121:129–38.
16. Almeida C, Cautinho E, Moreira D, Santos E, Aguir J. Myasthenia Gravis and pregnancy: anaesthetic management—a series of cases. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:985–90
17. Abel M, Eisenkraft JB. Anesthetic implications of myasthenia gravis. *Mt Sinai J Med.* 2002;69:31–7.
18. Chieza JT, Fleming I, Parry N, Skelton VA. Maternal myasthenia gravis complicated by fetal arthrogryposis multiplex congenita. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:79–82.
19. Dominovic-Kovacevic A, Ilic T, Vukojevic Z. Myasthenia gravis and pregnancy— case report. *Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip.* 2010;18:40–3
20. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
21. Gazioğlu S. Gebelikte nöromusküler hastalıklara yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Gebelik ve Nöroloji Özel Sayısı.* 2013;6:26–35.
22. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:161–6.

23. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62:385–92.
24. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ; National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:585.
25. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003;40:624–8.
26. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*. 1997;56:335–40.
27. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62:385–92.
28. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy, A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol*. 2004;18:93–101.
29. Lee S, Sykes J. Cleft lip and palate. In *Rhinology and Facial Plastic Surgery* (Eds FJ Stucker, C de Souza, GS Kenyon, TS Lian, W Draf, B Schick):909-16. New York, NY, Springer, 2009.
30. Ciafaloni E, Massey JM. The management of myasthenia gravis in pregnancy. *Semin Neurol*. 2004;24:95-100.
31. Goldstein LH. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79:696-701.
32. Matalon ST, Ornoy A, Lishner M. Review of the potential effects of three commonly used antineoplastic and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, azathioprine, doxorubicin on the embryo and placenta). *Reprod Toxicol*. 2004;18:219-30.
33. Polifka JE. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology*. 2002;65:240-6.
34. Teratology Society 51st Annual Meeting, June 25-29, 2011, Coronado, California, USA. Abstracts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91:305-420.
35. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348:538–49.
36. Nulman I, Sgro M, Barrera M, Chitayat D, Cairney J, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to cyclosporine after maternal renal transplant. *Paediatr Drugs*. 2010;12:113–22.
37. Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*. 2008;47:28-31.
38. Voulgaris E. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg Oncol*. 2011;20:e175-85.

39. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert OpinDrug Saf.* 2008;7:219-22.
40. Koren G. Mycophenolate mofetil: emerging as a potential human teratogen. *Can Fam Physician.* 2008;54:1112-3.
41. Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol.* 2009;28:105-8.
42. Lin AE, Singh KE, Strauss A, Nguyen S, Rawson K, Kimonis VE. An additional patient with mycophenolate mofetil embryopathy: cardiac and facial analyses. *Am J Med Genet A.* 2001;155:748-56.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ahmet Turan Evlice
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı.
Adana, Turkey
e-mail: aevlice@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 12.04.2015**Kabul tarihi/Accepted: 03.06.2015**