

Richtlijn/werkwijze

Transiënte neonatale myasthenia gravis

Januari 2018; toevoeging februari 2019*

Mw. Dr. G.E. van den Bosch, AIOS Kindergeneeskunde Erasmus MC-Sophia, Rotterdam

Mw. Drs. L.S. Smit, Kinderneuroloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam

Afdelingen Kinderneurologie en IC Neonatologie

Dank aan mw A.M. van Hengel-Jacobs, AIOS Kindergeneeskunde Erasmus MC-Sophia, Rotterdam

1. Samenvatting

- Klinische partus in tertiair centrum geïndiceerd bij vrouwen met myasthenia gravis.
- Neonaten van moeders met myasthenia gravis dienen 72 uur geobserveerd te worden aan de monitor op een neonatale high care (HC) afdeling (of neonatale IC indien plaatsgebrek op de HC).
- Diagnostisch alleen neostigminetest te overwegen.
 - Eerst atropine 0,01 mg/kg toedienen (subcutaan of intraveneus). Daarna neostigmine (methylsulfaat) met een dosis van 0,04 mg/kg (intramusculair of subcutaan). Effect binnen 15 min. beoordelen.
- Medicatie kan overwogen worden bij myasthenie-gerelateerde voedingsproblemen en respiratoire problemen.
 - Bij voedingsproblemen neostigmine: 0,04 mg/kg intramusculair of subcutaan 20 min. voor de voeding, of 0,40 mg/kg via een maagsonde 30 minuten voor de voeding.
 - Bij respiratoire problemen neostigmine 0,04 mg/kg à 4 uur
 - Indien onderhoudstherapie noodzakelijk: overweeg pyridostigmine in een dosis van 4-10 mg oraal of maagsonde à 4 uur.
 - Bij muscarine-bijwerkingen atropine toedienen: 0,01-0,05 mg/kg oraal/intraveneus/intramusculair/subcutaan
- Borstvoeding is toegestaan en aanbevolen.
- Non-depolariserende medicamenten (relatief) gecontra-indiceerd.
- Alleen poliklinische controle nodig indien zich tekenen van transiënte neonatale myasthenia gravis hebben voorgedaan, 1 week na ontslag.

2. Achtergrond

2.1 Myasthenia Gravis

Myasthenia gravis is een T-cel-afhankelijke, B-cel-gemedieerde auto-immuun ziekte, die veroorzaakt wordt door de vorming van antilichamen tegen de acetylcholine receptor van de neuromusculaire overgang. Dit zorgt voor een verstoring van de neuromusculaire transmissie en daardoor voor wisselende spierzwakte die verbetert na een korte rustperiode. Symptomen van myasthenia gravis zijn ptosis, dubbelzien, onduidelijke spraak, slikproblemen en krachtsverlies. De symptomen zijn asymmetrisch en in de regel bilateraal. De behandeling bestaat uit cholinesteraseremmers. Deze zorgen voor remming van de afbraak van acetylcholine. Daarnaast kan een thymectomie overwogen worden. Myasthenia gravis komt bij 1:5000 mensen voor en tweemaal zoveel bij vrouwen.

2.1 Transiënte neonatale myasthenie

Neonatale myasthenie kan zowel congenitaal voorkomen, wat op een zeer zeldzaam genetisch defect berust, als transiënt op basis van maternale antistoffen. Deze transiënte vorm van neonatale myasthenie wordt veroorzaakt door IgG antistoffen van moeder met myasthenia gravis die via de placenta bij het kind terechtkomen. Deze antistoffen binden zich aan de postsynaptische acetylcholinereceptoren op de spiermembraan en kunnen met name hypotonie veroorzaken. Prenatale symptomen als polyhydramnion door een verminderde slikfunctie en contracturen door hypokinesie kunnen optreden, maar zijn zeer zeldzaam [1]. Kinderen met transiënte neonatale myasthenia gravis lijken tevens een verhoogde kans op perinatale distress te hebben met een verhoogde incidentie van meconiumhoudend vruchtwater [2]. Ook is er een verhoogde kans op voortijdig gebroken vliezen, miskraam en intra-uteriene vruchtdood [3]. Postpartum kunnen hypotonie en daardoor zwak huilen en slecht drinken opvallen. Daarnaast kunnen ook meer ernstige symptomen optreden zoals ademhalingsproblemen met asfyxie en de dood tot gevolg indien niet tijdig onderkend [1].

De incidentie van transiënte neonatale myasthenia gravis (bij kinderen van moeders met myasthenia gravis) wisselt in de literatuur van 6-54% [1-9]. Uit een gedateerde studie uit 1970 komt naar voren dat er bij ongeveer 65% van de aangedane kinderen sprake is van respiratoire klachten en dat 69% last heeft van algehele hypotonie [10]. De perinatale letaliteit, met name door respiratoire problematiek bij kinderen waarbij de transiënte myasthenie niet of te laat onderkend is, is op basis van eerdere literatuur geschat op 10% [11], echter recente en prospectieve studies met betrekking tot morbiditeit en letaliteit bij kinderen met transiënte myasthenie ontbreken.

De symptomen treden volgens eerdere studies op binnen enkele uren tot enkele dagen postpartum en houden soms weken tot maanden aan [4, 5]. De symptomen ontstaan meestal binnen 72 uur en in 80% van de gevallen in de eerste 24 uur [12]. Alfa-foetoproteïne zou de eerste uren beschermen door het binden van antistoffen aan de acetylcholinereceptor te

bemoelijkken. Het precieze mechanisme hierachter is onbekend [13]. Mogelijk speelt ook medicatiegebruik van moeder een beschermende rol de eerste uren postpartum [1]. Over het algemeen herstellen kinderen met transiënte neonatale myasthenia gravis symptomloos zonder een verhoogd risico op het ontwikkelen van myasthenia gravis. Een enkel kind houdt faciale zwakte [1].

Een schatting vooraf van het risico op het ontwikkelen van transiënte neonatale myasthenie is moeilijk. Het is onduidelijk waarom sommige kinderen symptomen krijgen terwijl anderen geen transiënte neonatale myasthenia gravis ontwikkelen [1, 3].

3. Beleid

3.1 Observatieduur

Er is weinig evidence based informatie met betrekking tot het moment van ontstaan van klachten bij transiënte neonatale myasthenia. Gesteld wordt dat de symptomen met name binnen de eerste dag tot 3 dagen postpartum ontstaan [1]. ***Vanwege maternale redenen en perinatale risico's in combinatie met de mogelijke gevolgen voor het kind adviseren wij een klinische partus in een tertiair centrum. Vervolgens adviseren wij een observatieduur van 72 uur aan de monitor op een HC (of IC) inclusief saturatiemeting vanwege het risico op ademhalingsproblematiek.*** Op basis van zorgvuldige overwegingen en overleg binnen het verpleegkundig en medisch team is besloten dat opname binnen het Erasmus MC-Sophia niet op de medium care kan plaatsvinden*. Indien er binnen 72 uur geen bijzonderheden zijn gezien, zijn er geen late effecten meer te verwachten [1].

3.2 Borstvoeding

Borstvoeding is niet gecontraïndiceerd bij maternale myasthenia gravis. Ook matернаal gebruik van prednisolon-, azathioprine- of pyridostigmine is geen contra-indicatie voor het geven van borstvoeding [5]. Borstvoeding kan dus aanbevolen worden.

3.3 Aanvullend onderzoek

De diagnose transiënte neonatale myasthenia gravis kan veelal worden gesteld op basis van de klinische symptomen. Aanvullend onderzoek is derhalve niet noodzakelijk.

Acetylcholine receptor antistoffen kunnen worden aangetoond. Er is uit eerder onderzoek echter geen associatie tussen de antistof titer van moeder en transiënte neonatale klachten aangetoond [6]. De bepaling van antistoffen bij kinderen van moeders met myasthenia gravis wordt dan ook niet routinematig geadviseerd. Wel kan een neostigminetest verricht worden. Hierbij wordt atropine 0,01 mg/kg toegediend (subcutaan of intraveneus), waarna neostigmine (methylsulfaat) wordt toegediend met een dosis van 0,04 mg/kg (intramusculair of subcutaan). Verbetering wordt klinisch geobserveerd door bijvoorbeeld beoordeling van zuigen of slikken, ademhaling of bewegen van gelaat of extremiteit. Verbetering van klachten kan 3-15 minuten na toediening optreden [1]. Een positieve neostigminetest ondersteunt de diagnose transiënte neonatale myasthenia gravis.

3.4 Eventuele behandeling

Bij voedingsproblemen dan wel respiratoire problemen kan behandeling met neostigmine (methylsulfaat) worden overwogen. Dit kan 20 minuten voor de voeding worden gegeven; 0,04 mg/kg intramusculair of subcutaan. Een alternatief is 0,40 mg/kg via een maagsonde 30 minuten voor de voeding. Bij respiratoire problemen kan neostigmine à 4 uur worden toegediend. De biologische beschikbaarheid is 3-4 uur. Pyridostigmine in een dosis van 4-10 mg oraal of maagsonde à 4 uur is een alternatief indien onderhoudstherapie noodzakelijk is. Van belang is de volgende symptomen te scoren voor beoordeling van de effectiviteit: spiertonus (goed, verminderd, matig, slap), gezichtsuitdrukking (onopvallend, mimiekarm, mimiekloos), ptosis (ja, nee), mate van huilen (krachtig, matig, zwak) en de kwaliteit van drinken (goed, matig, slecht). Bijwerkingen zijn: braken, diarree, spierkrampen. Atropine kan nodig zijn om muscarine bijwerkingen zoals diarree en overvloedige slijmproductie tegen te gaan. De dosis is 0,01-0,05 mg/kg oraal/intraveneus/intramusculair/subcutaan [1].

3.5 Follow up

Indien zich geen bijzonderheden hebben voorgedaan 72 uur postpartum is er geen noodzaak tot verdere poliklinische follow-up. Indien zich wel tekenen van transiënte neonatale myasthenia gravis hebben voorgedaan, dan adviseren we een poliklinische controle 1 week na ontslag. Vanwege het **hoge herhalingsrisico (geschat op 75%)** is het sterk geadviseerd om tijdens eventuele volgende zwangerschappen foetaal echo-onderzoek te verrichten bij 12 en 24 weken naar foetale bewegingen, polyhydramnion en artrogrypose. Ook is het aan te raden de moeder-kindbewegingen te laten observeren [1].

3.6 Medicatie (relatief) gecontra-indiceerd (van belang bij neonaten)

- sommige antibiotica, vooral aminoglycosides, eventueel ook macroliden (erythromycine, azithromycine)
- benzodiazepinen
- magnesium
- algemeen: geen non-depolariserende medicamenten

4. Referenties

1. D.P. Bakker, L.M.E.S., L.S. Smit, *Transiente neonatale myasthenie*. Tijdschrift voor neurologie en neurochirurgie, 2016.
2. Hoff, J.M., A.K. Daltveit, and N.E. Gilhus, *Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care*. European journal of neurology, 2007. **14**(1): p. 38-43.
3. Ducci, R.D., et al., *Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients*. Neuromuscular disorders : NMD, 2017. **27**(4): p. 352-357.
4. Varner, M., *Myasthenia gravis and pregnancy*. Clinical obstetrics and gynecology, 2013. **56**(2): p. 372-81.
5. Norwood, F., et al., *Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2014. **85**(5): p. 538-43.
6. Cheng, I., et al., *Outcome of myasthenia gravis mothers and their infants*. Acta paediatrica Taiwanica = Taiwan er ke yi xue hui za zhi, 2007. **48**(3): p. 141-5.

7. Tellez-Zenteno, J.F., et al., *Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome*. BMC musculoskeletal disorders, 2004. **5**: p. 42.
8. Djelmis, J., et al., *Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases*. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 2002. **104**(1): p. 21-5.
9. Papazian, O., *Transient neonatal myasthenia gravis*. Journal of child neurology, 1992. **7**(2): p. 135-41.
10. Namba, T., S.B. Brown, and D. Grob, *Neonatal myasthenia gravis: report of two cases and review of the literature*. Pediatrics, 1970. **45**(3): p. 488-504.
11. Regenbaum, S., K. Sidhu, and C.E. Smith, *Transient neonatal myasthenia gravis and pyloric stenosis*. Journal of clinical anesthesia, 1995. **7**(6): p. 515-8.
12. Volpe, J., *Neurology of the newborn (book)*. 2001(Fifth edition.).
13. Saint-Faust, M., et al., *Transient neonatal myasthenia gravis revealing a myasthenia gravis and a systemic lupus erythematosus in the mother: case report and review of the literature*. American journal of perinatology, 2010. **27**(2): p. 107-10.