

Miastenia gravis neonatal transitoria: presentación de un caso y revisión de la literatura

Transient neonatal myasthenia gravis: A case report and literature analysis.

Omar Daniel Cortés Enríquez,¹ Laura Patricia Raya Garza,² Laura Belem Alvarado Vázquez,³ Elsa Ivette Garza Hinojosa,³ José de Jesús Vázquez Centeno³

Resumen

INTRODUCCIÓN: La Miastenia gravis Neonatal Transitoria (MGNT) es una patología poco frecuente, que se produce en un bajo porcentaje de hijos de madres con Miastenia gravis. Se origina por el transporte de anticuerpos maternos a través de la placenta y tiene un amplio espectro de manifestaciones, la mayoría de tipo neuromuscular.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina recién nacida con antecedente de madre con Miastenia gravis, que presentó hipotonía, llanto y succión débil a la hora de vida. Al tercer día desarrolló deterioro en el estado ventilatorio, por lo que se inició neostigmina con mejoría de sintomatología. Posteriormente, ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales por deterioro general, se tomaron anticuerpos anti AChR y anti MuSK. A los 19 días de vida con resultado negativo.

CONCLUSIONES: Las manifestaciones de la MGNT ocurren en las primeras horas de vida extrauterina y la duración de los síntomas suele ser de aproximadamente 4 semanas, tiempo en el que habitualmente desaparecen los anticuerpos maternos circulantes. El tratamiento se basa en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa. El diagnóstico de la MGNT es clínico y debe realizarse en pacientes susceptibles.

PALABRAS CLAVE: Miastenia gravis, Miastenia gravis Neonatal, Hipotonía Neonatal.

Abstract

INTRODUCTION: Transient Neonatal Myasthenia gravis (TNMG) is an infrequent pathology reported in a small number of babies born from mothers with a diagnosis of Myasthenia gravis. It is produced by the transplacental passage of maternal antibodies, and has a broad spectrum of clinical manifestations, most of them of neuromuscular origin. Diagnosis is clinical and is supported by the presence of antibodies in the neonatal circulation.

CLINICAL CASE: We present the case of a female newborn whose mother had a 3-year history of Myasthenia gravis, which presented with hypotonia, a weak cry, and weak suction at the first hour of life, she developed severe respiratory weakness so a cholinesterase inhibitor was initiated, with immediate clinical improvement. Nevertheless, the general state deteriorates and requires to be admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. Neonatal antibodies were taken on the 19th day of life, resulting in a negative. It is discharged with neostigmine treatment orally, one month after her admission.

CONCLUSIONS: TNMG manifestations typically occur in the first hours of life, and symptom duration is usually lower than four weeks, the period in which maternal antibodies usually last. Treatment is based on acetylcholinesterase inhibitors. TNMG Diagnosis is clinical and should be done in susceptible patients.

KEYWORDS: Myasthenia gravis, Myasthenia gravis neonatal, Muscle Hypotonia.

¹ Residente de la especialidad de pediatría, Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 6 del IMSS.

² Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 6 del IMSS.

³ Médico adscrito al Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 6 del IMSS.

Recibido: 16 de julio de 2023

Aceptado: 28 de noviembre de 2023

Correspondencia

Omar Daniel Cortés Enríquez
omardcortes@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Cortés-Enríquez OD, Raya-Garza LP, Alvarado-Vázquez LB, Garza-Hinojosa EI, Vázquez-Centeno JJ. Miastenia gravis neonatal transitoria: presentación de un caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (5): 453-457.

INTRODUCCIÓN

La Miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune en donde existen anticuerpos que atacan la membrana post sináptica de la unión neuromuscular. En más del 90% de los casos, estos anticuerpos se encuentran dirigidos al receptor de acetilcolina (AChR), mientras que el resto de los casos se deben a anticuerpos contra la cinasa específica de musculo (MuSK) o la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína 4 (LRP4).¹⁻⁴

El riesgo de desarrollar MG es muy bajo, incluso para hijos de madre con MG, el cual es de alrededor de 1%. El riesgo durante la vida de padecer una enfermedad autoinmune incrementa hasta en 10 a 20 veces cuando uno de los padres padece MG.³

La MG debe ser tratada efectivamente durante el embarazo, pues se ha demostrado que los neonatos cuyas madres han tomado anticolinesterásicos tienden a presentar menos síntomas que los hijos de madres que no se han tratado. Los anticuerpos anti AChR no se detectan en el feto hasta las 33 semanas. Por lo anterior, el tratamiento debe enfocarse a las 14-33 semanas de gestación.^{2,3-6}

La Miastenia Gravis Neonatal Transitoria (MGNT) es una condición transitoria en hijos de madres con MG. Solo el 5-30% de los hijos de madres con MG desarrolla MGNT.¹ La MGN con ac AChR es el tipo más común, hasta un 75% de las madres que muestran altos títulos de AChR tienen hijos que desarrollan MGNT. El riesgo de desarrollar MG se incrementa entre 10 a 100 veces en los familiares de primer grado de las pacientes con MG. El antecedente de ser hijo de madre con MG incrementa el riesgo de padecer otras enfermedades autoinmunes.^{1,5,6}

Existen dos formas de MGNT: común (71%) y atípica (29%). La forma común se caracteriza

por succión débil, cara inexpresiva, llanto débil, parálisis facial, dificultad para deglutir, dificultad respiratoria leve, ptosis y oftalmoparesia. La forma atípica incluye síntomas como contracturas articulares, involucro fetal como polihidramnios y movimientos fetales disminuidos. Existen diagnósticos diferenciales como artrogriposis múltiple congénita, asfixia perinatal, hemorragia intraventricular, distrés respiratorio, atrofia muscular espinal, sepsis neonatal, malformaciones del SNC, botulismo infantil, miopatías congénitas, malformaciones cromosómicas, entre otras.^{8,9}

La mayoría de los niños con MGNT desarrolla síntomas en las primeras 24 h, principalmente hipotonía generalizada y succión pobre. La debilidad muscular generalmente dura alrededor de 4 semanas, pero es más pronunciada en la primera semana.^{1,5}

El diagnóstico de MGNT es mayormente clínico a través de la exploración física de la madre y el neonato. Puede realizarse si los síntomas neuromusculares del neonato son corregidos en los primeros 15 minutos tras la administración de inhibidores de acetilcolinesterasa. La medición de los anticuerpos anti AChR debería realizarse a los 10 días después del nacimiento.^{5,6,9-11}

Se ha descrito que el periodo de vigilancia óptima en un paciente hijo de madre con MG sea de 2 a 7 días, para valorar el desarrollo de debilidad muscular; si un neonato permanece asintomático en el cuarto día de vida es poco probable que desarrolle síntomas. Se debe prestar especial atención a la succión, deglución y llanto, así como a la respiración.

En la mayor parte de los casos el tratamiento es solo de soporte, y en aquellos que requieren tratamiento farmacológico, se recomienda dosis muy bajas de piridostigmina o neostigmina. La MGNT generalmente es una patología autolimitada, pero puede tener resultados fatales si no

se brinda soporte ventilatorio inmediato en los pacientes que lo requieran.^{1,3,7,10}

Las crisis colinérgicas son infrecuentes y se caracterizan por bradicardia, lagrimeo excesivo y aumento de las secreciones bronquiales, las cuales pueden o no requerir tratamiento con atropina.⁸

Se presenta el siguiente caso con una revisión de la literatura con el objetivo de remarcar la importancia de contar con la sospecha clínica de Miastenia gravis Neonatal Transitoria en aquellos pacientes susceptibles, a pesar de ser una patología infrecuente. Este caso reúne una serie de complicaciones infrecuentes a las reportadas por otros autores, de ahí que se considere un caso único y que contribuye al conocimiento de la evolución de esta patología. De lo anterior se remarca su importancia para la literatura pediátrica.

CASO CLÍNICO

Recién nacido femenino, producto de la primera gesta, hijo de madre de 31 años con hipotiroidismo y Miastenia Gravis de 6 y 3 años de evolución respectivamente, en tratamiento con levotiroxina y piridostigmina. La madre refiere que desde su diagnóstico presentó múltiples episodios de debilidad muscular, con múltiples ajustes a su tratamiento, al momento de su embarazo se encontraba aparentemente en control y sin haber presentado nueva sintomatología en 6 meses.

La paciente nació vía cesárea electiva a las 37 semanas de gestación, con un peso adecuado para la edad gestacional. Respiró y lloró al nacer, por lo que requirió solamente pasos iniciales de reanimación neonatal. Obtuvo una puntuación de APGAR al minuto y 5 minutos de 9/10, Silverman Andersen 0.

En el periodo de transición presentó llanto poco enérgico, hipotonía, hiporreflexia y succión

débil. Se brindó soporte con oxígeno al 30% y se colocó sonda orogástrica. Tres días después, presentó dificultad respiratoria y un episodio de apnea, por lo que se inició neostigmina, a dosis de 0.3 mg/kg/día, con mejoría notable de la hipotonía. Desarrolló síndrome colinérgico a expensas de desaturación de oxígeno hasta 70% y bradicardia, que requirió corrección con atropina e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Durante su estancia en esa unidad se descartó hipotiroidismo congénito y se egresó al cunero patológico, sin embargo, reingresó a las 24 horas por datos de sepsis, por lo que requirió intubación endotraqueal, además se registró segunda crisis colinérgica. Al día 15 de vida, por mejoría clínica, se comenzó el destete de neostigmina, sin embargo, presentó recaída, por lo que se reinició anticolinérgico y se agregó dexametasona y gammaglobulina.

Fue valorada por el servicio de neurología pediátrica, quien confirmó el diagnóstico de Miastenia gravis Neonatal Transitoria y solicitó anticuerpos antirreceptores de Ach, los cuales resultaron negativos.

Recibió tratamiento con neostigmina durante 25 días, el cual se sustituyó por piridostigmina y se egresó a domicilio. Actualmente, con buena evolución clínica y adecuado desarrollo, se suspendió el tratamiento anticolinérgico por consulta externa al mes de egreso. Cuenta con seguimiento bimestral por la consulta de neurología pediátrica.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente a quien se le realizó el diagnóstico clínico de Miastenia gravis Neonatal Transitoria con una presentación e inicio de síntomas común, caracterizado por la presencia de succión y llanto débil en las primeras horas de vida, como se ha descrito en reportes previos, sin embargo, que desarrollo una evolución tórpida y prolongada, lo cual es

infrecuente en otras series de casos presentadas.^{8,9} En este paciente se descartó la presencia de hipotiroidismo congénito por el antecedente materno de esta patología.

Esta paciente desarrolló síntomas durante las primeras horas de nacimiento, con duración de aproximadamente tres semanas, lo que coincide con la literatura. Sin embargo, forma parte del 10% de los pacientes con MGNT que requieren de internamiento en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, así mismo, pertenece al escaso número de pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva, tratamiento con medicamentos de segunda línea y que presenta crisis colinérgicas durante su evolución.^{1,5,6}

Existen auxiliares diagnósticos para MGNT, sin embargo, el diagnóstico de esta patología se fundamenta por la presentación clínica característica. El diagnóstico en esta paciente se concluyó con base al antecedente materno de MG, signos característicos de debilidad muscular y respuesta inmediata al tratamiento (15 minutos).

La mayoría de los autores coinciden en que no es necesaria la presencia de anticuerpos para realizar el diagnóstico de MGNT, ya que la sintomatología se puede presentar en pacientes sin anticuerpos detectables, como el paciente que presentamos, o puede no presentarse en pacientes con títulos elevados de anticuerpos.^{5,6,10, 9,11}

Las complicaciones de la MGNT tratada con inhibidores de acetilcolinesterasa son infrecuentes y están representadas por la presencia de crisis colinérgicas. En este caso se presentó en dos ocasiones, y en ambas requirió corrección con atropina. Se han propuesto diferentes etiologías de las crisis colinérgicas, entre las que destacan una dosis excesiva de anticolinesterasico o una sensibilidad incrementada a sus efectos, esta última pudiera estar más relacionada con nuestro

paciente, toda vez que las dosis de piridostigmina y neostigmina siempre se mantuvieron en mínimos necesarios para la resolución de los síntomas miasténicos.⁸

El tratamiento de elección es la neostigmina y piridostigmina, sin embargo, en casos refractarios existe la opción terapéutica con esteroide y gammaglobulina, medicamentos de segunda línea con un efecto inmunosupresor.^{1,3,10,11}

Dentro de las limitaciones de este estudio, se puede mencionar que, aunque el diagnóstico de MGNT es clínico, existen auxiliares diagnósticos que pueden realizarse, como la electromiografía, que permite conocer de manera más precisa la severidad de los síntomas y los músculos afectados. Así mismo, se solicitaron anticuerpos contra el receptor de Ach y anti MUSK, sin embargo, se ha descrito la presencia de MGNT con otros anticuerpos, como los anti LRP 4. Por último, si bien no existe un consenso, existen autores que recomiendan que la determinación de los anticuerpos se realice a los 10 días de vida, a diferencia de nuestro paciente al que se le realizaron a los 19 días de vida.

CONCLUSIONES

El diagnóstico oportuno de la MGNT debe realizarse en pacientes susceptibles, con la finalidad de prever riesgos y posibles complicaciones. El diagnóstico de Miastenia gravis Neonatal Transitoria es clínico, y no se debe descartar ante un título indetectable de anticuerpos anti receptor de acetilcolina.

El tratamiento materno antes y después de la gestación mejora el pronóstico del neonato, sin embargo, existen factores adicionales que contribuyen al pronóstico del paciente y que aún se desconocen, pues como se ha reportado, la MGNT se puede desarrollar incluso en hijos de madres con títulos indetectables de autoanticuerpos. Aunque no es indicación de cesárea, ni de

medidas adicionales de cuidados maternos, el nacimiento de los hijos de madre con Miastenia gravis debería programarse en centros con médicos y enfermeras especialistas capacitadas para atender esta patología, así como en centros con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales disponibles en caso de complicaciones en el recién nacido.

Los anticolinesterásicos son el tratamiento de elección en pacientes con MGNT y su principal complicación a pesar de dosis bajas son las crisis colinérgicas que deben ser detectadas oportunamente para redirigir el tratamiento agudo y de esta forma evitar complicaciones y estancia hospitalaria prolongada.

REFERENCIAS

1. Gilhus NE, Hong Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. *Eur J Neurol*. 2018; 25(12), 1402–1409.
2. Gilhus NE. Myasthenia Gravis Can Have Consequences for Pregnancy and the Developing Child. *Front Neurol*. 2020; 11:1-6.
3. Gilhus NE. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient. *Expert Rev Neurother*. 2023; 23(2), 169-177.
4. Townsel C, Keller R, Johnson K, Hussain N, Campbell W. Seronegative Maternal Ocular Myasthenia Gravis and Delayed Transient Neonatal Myasthenia Gravis. *AJP Rep*. 2016; 06(01), e133–e136.
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, 21–25.
6. Iijima S. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in neonatal myasthenia gravis. *Pediatr Neonatol*. 2021; 62(6) 581–590.
7. Lee JY, Min JH, Han SH, Han J. Transient neonatal myasthenia gravis due to a mother with ocular onset of anti-muscle specific kinase myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2017; 27(7), 655–657.
8. Santiago-Gonçalves C, Nunes-Marques MI, Antunes S, Serrano A. (2021). Transient Neonatal Myasthenia Gravis: A Case Report. *Cureus*. 13(12) 1-5.
9. Papazian O. Transient Neonatal Myasthenia Gravis. *J Child Neurol*. 1992; 7, 135–141.
10. Kochhar PK, Schumacher RE, Sarkar S. Transient neonatal myasthenia gravis: refining risk estimate for infants born to women with myasthenia gravis. *J Perinatol*. 2021; 41(9), 2279–2283.
11. Vernet-Der B, Lacokova M, Eymard B, Morel E, Faltin M, Zajac J, et al (1994). Association of neonatal myasthenia gravis with antibodies against the fetal acetylcholine receptor. *J Clin Invest*. 1994; 94(2), 555–559.