

重症肌无力患者妊娠期管理的研究进展

段正昊 白涛 冯娟

【中图分类号】 R746.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)01-0097-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.022

重症肌无力(Myasthenia gravis, MG)是一种由乙酰胆碱受体(Acetylcholine receptor, AchR)自身抗体介导的自身免疫病^[1]。AchR 抗体可导致神经-肌肉接头处的信息传递功能异常,对神经冲动向肌肉纤维传递的过程产生干扰,进而产生肌肉无力的表现。MG 的发病率为 15~179/100 000,女性多见^[2]。MG 是一种以病程长、临床症状晨轻暮重、病程反复为特征的慢性神经免疫疾病,其主要临床症状为部分或全身骨骼肌疲劳,常于劳累后加重,休息后减轻。MG 合并妊娠患者发生率较低,但常对患者及新生儿产生诸多影响,影响二者的健康安全;另一方面,MG 患者在妊娠期的用药亦受到一定的限制,用药时需充分考虑药物致畸性,治疗时应应对治疗收益及风险进行充分评估。

1 妊娠和 MG 的关系

妊娠对 MG 病程的影响具有明显的个体化特征。50% 的患者在妊娠期出现症状加重,30% 的患者症状平稳,20% 的患者症状有所缓解。患者临床症状加重通常发生于妊娠中期及分娩后,而在妊娠早期及晚期症状相对平稳^[3]。Boldingh 等研究指出,妊娠期 MG 症状加重主要发生于产后 6 个月^[4]。妊娠前重症肌无力复合量表(Myasthenia gravis composite, MGC)低评分的患者在妊娠后症状容易加重,而妊娠前 MGC 高评分患者的症状常于妊娠期缓解。目前尚无预测妊娠期 MG 病情变化的方法,患者既往妊娠期间病情特点对以后妊娠期 MG 病情变化也无预测作用^[3,5]。

MG 会增加妊娠期女性胎膜早破风险,但并不增加先兆子痫的风险^[6]。部分研究也报道了妊娠期 MG 患者发生骨髓抑制,但相对罕见。MG 的相关抗体可透过胎盘,造成短暂性新生儿重症肌无力,从而使新生儿出现呼吸困难、肢体无力等相关症状,但上述症状仅需对症支持治疗,通常数周内可自行缓解^[7]。目前 MG 对妊娠的影响仍无统一结论,现有研究多为个案报道或小样本研究。

2 新生儿 MG

母体循环系统中的抗 AChR 抗体、肌肉特异性酪氨酸激酶(Muscle-specific tyrosine kinase, Musk)抗体可以透过胎盘进入胎儿体内,因此 10%~20% 患者可出现一过性新生

儿重症肌无力(Transient neonatal myasthenia gravis, TNMG),临床表现常为上眼睑下垂、四肢无力、呼吸功能受累等^[8]。如果新生儿出现肌无力表现,电生理检查或血清抗体检查结果阳性,即可诊断 TNMG。TNMG 发病率同母亲 MG 严重程度和抗体滴度无相关性^[9],但同新生儿体内 AChR 抗体、Musk 抗体的滴度有关。TNMG 常出现于分娩后数小时~2 d 内,症状持续 3~5 周后便可自行缓解,但部分患儿症状持续数月^[10]。目前认为,Musk 抗体阳性的产妇娩出的婴儿更容易发生 TNMG^[11]。

3 妊娠 MG 患者的治疗

3.1 急性期治疗

3.1.1 溴吡啶斯的明

动物实验和临床研究均未发现溴吡啶斯的明有明显的致畸效应,美国食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)推荐等级 C 级,是妊娠期 MG 的一线用药^[1]。目前认为孕前期、妊娠期、哺乳期均可应用,但用量需酌情增加。溴吡啶斯的明增量应先缩短给药间隔,若症状不能缓解再增加单次给药量,每日总量不超过 600 mg^[12]。溴吡啶斯的明静脉给药可导致胎膜早破,因此不建议妊娠期间静点溴吡啶斯的明。

3.1.2 泼尼松/泼尼松龙

在动物实验和绝大多数临床研究中泼尼松/泼尼松龙未见明显致畸性,FDA 推荐等级 C 级,目前是妊娠期 MG 的一线用药^[1]。约 40% 的患者应用激素 2~3 周后会出现症状一过性加重,甚至诱发 MG 危象。这主要是因为激素初期应用时可抑制突触后膜释放乙酰胆碱,但尚未抑制相关抗体的合成。此外,应用糖皮质激素可以增加患者妊娠期高血压、糖尿病的风险。强的松/泼尼松龙无法通过胎盘,因此胎儿暴露风险较低。少数研究认为在妊娠期早期应用糖皮质激素可以增加新生儿唇腭裂风险,但该现象并未得到其他研究的支持^[13]。因此,孕前期、妊娠期、哺乳期患者均可应用糖皮质激素,但须注意给药剂量应尽量降低。妊娠期高血压的孕妇应慎用,应用激素期间需要密切监测血糖、血清离子等生化指标水平。

3.1.3 丙种球蛋白/血浆置换

血浆置换和静注丙种球蛋白常用于 MG 危象、溴吡啶斯的明和激素治疗无效的患者。常可迅速改善症状。丙种球蛋白剂量可选 0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹,持续静点 3~5 d。血浆置换 1 周可置换 3~7 次,每次置换 2~3 L。但受妊娠的影响女性的血容量及凝血状态可能会有所改变,因此目前血浆置换

基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2018225002);盛京自由研究者基金

作者单位:110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院神经内科
[段正昊 白涛 冯娟(通信作者)]

被用于丙种球蛋白之后的二线用药^[14]。

3.2 免疫抑制治疗

3.2.1 硫唑嘌呤

硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)常用于合并有其他自身免疫病和器官移植术后的妊娠期妇女, FDA 推荐等级为 D 级。AZA 起始剂量推荐 50 mg/d, 每 2~4 周增加 50 mg/d, 目标剂量 100~250 mg/d。有研究认为 AZA 可以造成早产、低体重新生儿的危险, 但目前尚不清楚造成这些现象的原因是原发病还是应用 AZA^[15]。有孕妇应用 AZA 后胎儿出现室间隔缺损畸形的报道, 但缺乏大样本研究证实 AZA 有明确的致畸效应^[16]。虽然 AZA 推荐等级为 D 级, 但仍认为 AZA 妊娠期用药是相对安全的。

3.2.2 环孢素

环孢素(Cyclosporine, CYL)可穿过胎盘进入胎儿循环, 可增加早产和低体重新生儿危险, 但无明显致畸作用, 总体用药相对安全, FDA 推荐等级为 C 级。CYL 推荐剂量 2~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 根据血药水平增量, 推荐血药水平为 100~150 ng/mL, 3~6 个月起效。环孢素联合激素通常用于硫唑嘌呤治疗无效的患者, 其不良反应较少, 主要为肾功能不全、高血压等^[17]。

3.2.3 他克莫司

他克莫司(Tacrolimus, Tac)可以通过胎盘进入胎儿循环, 但目前孕妇用药尚无明确致畸个案的报道, FDA 推荐等级为 C 级。Tac 剂量常选择 0.05~0.10 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 推荐血药水平 2~9 ng/mL, 2 周起效。Tac 虽不增加致畸危险, 但是可造成早产和低体重新生儿^[18]。部分新生儿娩出后容易发生一过性高血钾或一过性肾功能损伤, 但多半不需要特殊处置, 可自行恢复^[19]。目前研究认为, Tac 在孕前期、妊娠期及哺乳期的应用是安全的。

3.2.4 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)可透过胎盘进入胎儿循环, 致畸危险为 25%, FDA 推荐等级 X 级。患者用药期间需严格避孕, 如有妊娠计划, 需要提前 6 个月停药或换药, 不可突然停药^[20]。用药期间受孕则应考虑终止妊娠, 如患者继续妊娠意愿强烈, 可按 5 mg/d 剂量服用叶酸, 并积极行产检, 如发现胎儿畸形立即终止妊娠。

3.2.5 环磷酰胺

环磷酰胺(Cyclophosphamide, CYC)已被证实有明确的致畸作用, 尤其在孕早期用药可造成面部畸形、胎儿宫内生长发育迟缓, 妊娠期间严禁用药, FDA 推荐等级为 D 级。用药期间如有妊娠意愿, 则需提前 3 个月停药^[5]。

3.2.6 吗替麦考酚酯

吗替麦考酚酯(Mycophenolate mofetil, MMF)可以透过胎盘, 可以增加流产危险。有研究表明, MMF 可以造成唇腭裂、心血管系统、中枢神经系统畸形。MMF 的 FDA 推荐等级为 D 级, 孕前期及妊娠期禁用。如需妊娠则至少提前 6 周停药^[5]。关于哺乳期是否可以用药目前尚无大样本研究结果支持。

3.2.7 利妥昔单抗

利妥昔单抗(Rituximab, RTX)在妊娠 16 周以后可透过胎盘。但目前关于 MG 患者妊娠期应用 RTX 的研究相对较少, 尚无应用 RTX 引起新生儿畸形的病例报道。但有研究认为 RTX 可以导致新生儿一过性 B 细胞降低, 通常在 6 个月内可自行恢复^[8]。

3.3 其他用药

在妊娠期间硫酸镁常用于控制妊高症、先兆子痫、子痫等症状, 是上述几种疾病的一线临床用药, 但镁离子可以抑制突触前膜释放乙酰胆碱, 使神经肌肉接头处的信息传递受阻, 进而诱发危象。因此, MG 患者在妊娠期间应慎用硫酸镁, 可用巴比妥类药物代替^[21]。如必须应用硫酸镁, 则应做好气管切开及辅助通气准备。

MG 患者妊娠及分娩后如发生感染需积极处理, 但喹诺酮类、大环内酯类和氨基糖苷类药物可能加重 MG 临床症状, 临床不宜应用。

3.4 妊娠期 MG 危象

妊娠期患者可以发生 MG 危象, 但具体发病率尚无文献说明。关于母亲 MG 危象对新生儿的影响相关研究较少^[22]。Ducci 等学者报道了 4 例 MG 危象, 2 例发生于妊娠期, 2 例发生于剖宫产术后^[23]。MG 危象的诊断标准及处理方式同非妊娠患者一致, 主要为呼吸支持、丙种球蛋白静点或血浆置换^[12, 24-25]。妊娠患者接受大剂量激素冲击的安全性尚无研究证实。

3.5 分娩期管理

手术属于外界应激源, 可能会诱发 MG 危象, 因此妊娠期患者推荐经阴道自然分娩^[21]。如果患者出现 MG 症状急性加重、呼吸衰竭, 则可以考虑手术治疗。MG 主要影响横纹肌, 而第一产程主要为子宫平滑肌收缩, 因此不必予以特殊处置; 第二产程主要为腹肌、肛提肌共同作用, 而二者均属于横纹肌, MG 产妇容易产生疲劳, 故建议行产钳或胎头吸引器助产^[26]。剖宫产患者在手术前应按原剂量口服溴吡斯的明及激素, 手术日可临时加用应激量激素 100 mg, tid 静滴预防危象^[8](图 1)。

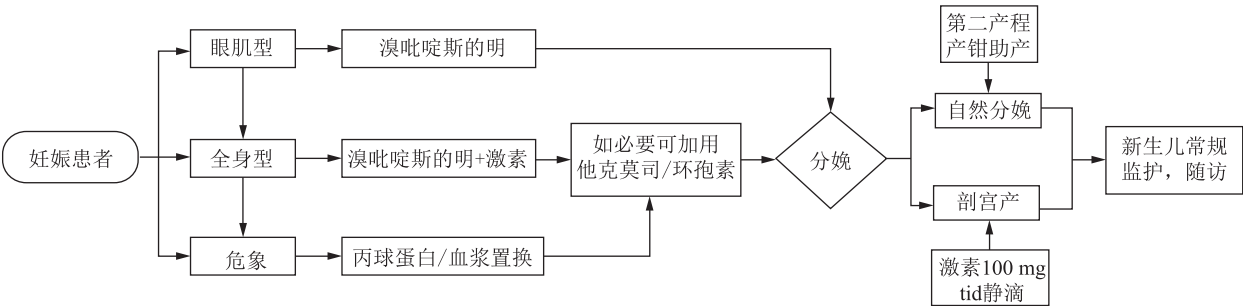


图 1 重症肌无力患者妊娠期管理模式

MG 患者对神经肌肉药物具有较高的敏感性,因此患者麻醉方式推荐腰硬膜外麻醉,麻醉药物推荐使用酰胺类药物,避免使用酯类麻醉药。术后镇痛则优先考虑非阿片类止痛药,例如对乙酰氨基酚类等。Kotoi 等学者的研究指出,在分娩时可以考虑硬膜外分娩镇痛,有助于避免产妇疲劳^[27]。

在分娩后 MG 患者的症状可出现加重,甚至发生 MG 危象,因此在患者分娩后需密切关注阴道流血、子宫复原情况,并监测患者呼吸状态,如有呼吸衰竭表现则立即予以对症支持治疗。

3.6 新生儿管理

新生儿娩出后均需行常规生命体征监护,密切观察小儿呼吸功能。TNMG 常于分娩后 2 d 内发生,因此建议在院监护 2 d 以上。在监护期间如患儿发生 TNMG,应予以吸氧、鼻饲等对症支持治疗,必要时可予以溴吡啶斯的明缓解症状。如力求快速缓解患儿症状,或患儿病情较重,可予丙种球蛋白静滴。血浆置换一般只应用于临床症状极重的患儿^[28]。

4 总 结

MG 患者妊娠期间的管理需神经内科、产科、麻醉科和新生儿科多学科协作。妊娠 MG 患者用药需综合考虑妊娠期女性生理特征和致畸风险等多种因素。MG 患者妊娠期间医生和孕妇需格外重视产检,密切观察胎心及胎动变化。在药物治疗方面首选激素和溴吡啶斯的明,如发生危象或症状加重,则可予丙种球蛋白或血浆置换。免疫修饰治疗则需充分评估风险,推荐使用 Tac, AZA, 避免应用 MTX 等致畸性药物。MG 患者分娩方式首选自然分娩,分娩后需密切观察患者及新生儿体征。

参 考 文 献

- [1] Goun J, Mehdi G. Myasthenia gravis and pregnancy[J]. World J Obstet Gynecol, 2020, 62(1): 1-10.
- [2] Carr AS, Cardwell CR, Mccarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis[J]. BMC Neurol, 2010, 10(1): 46.
- [3] Ducci RD, Lorenzoni PJ, Kay CS, et al. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients[J]. Neuromuscul Disord, 2017, 27(4): 352-357.
- [4] Boldingh MI, Maniaol AH, Brunborg C, et al. Increased risk for clinical onset of myasthenia gravis during the postpartum period[J]. Neurology, 2016, 87(20): 2139-2145.
- [5] Hamel J, Cifaloni E. An update myasthenia gravis and pregnancy[J]. Neurol Clin, 2018, 36(2): 355-365.
- [6] Lake AJ, Al KA, Keeney R. Severe preeclampsia in the setting of myasthenia gravis[J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2017, 2017: 9204930.
- [7] Gilhus NE. Myasthenia gravis can have consequences for pregnancy and the developing child[J]. Frontiers in Neurology, 2020, 11: 554.
- [8] Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U. K. multispecialty working group[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(5): 538-543.
- [9] Midelfar HF, Midelfart A. Maternal myasthenia gravis; a cause for arthrogryposis multiple congenita[J]. J Child Orthop, 2015, 9(6): 433-435.
- [10] Kochhar PK, Schumacher RE, Sarkar S. Transient neonatal myasthenia gravis: refining risk estimate for infants born to women with myasthenia gravis[J]. J Perinatol, 2021: 10.
- [11] Inoue KI, Tsugawa J, Fukae J, et al. Myasthenia gravis with Anti-Muscle-Specific tyrosine kinase antibody during pregnancy and risk of neonatal myasthenia gravis: a case report and review of the literature[J]. Case Rep Neurol, 2020, 12(1): 114-120.
- [12] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for myasthenia gravis[J]. Neurology, 2016, 87(4): 419-425.
- [13] Chi CC, Wang SH, Kirtschig G, et al. Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 62(4): 694-705.
- [14] Varner M. Myasthenia gravis and pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2013, 56(2): 372-381.
- [15] Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007, 79(10): 696-701.
- [16] Leroy C, Rigot JM, Leroy M, et al. Immunosuppressive drugs and fertility[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10(1): 136.
- [17] Amber T, Tabassum S. Cyclosporin in dermatology: A practical compendium[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6): e13934.
- [18] Kainz A, Harabacz I, Cowlick IS, et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus[J]. Transplantation, 2000, 70(12): 1718-1721.
- [19] Yuksel Y, Yuksel D, Yucetin L, et al. Use of tacrolimus during pregnancy after kidney transplant[J]. Transplant Proc, 2019, 51(7): 2361-2366.
- [20] Durst JK, Rampersad RM. Pregnancy in women with Solid-Organ transplants: a review[J]. Obstet Gynecol Surv, 2015, 70(6): 408-418.
- [21] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 1-12.
- [22] Ali HS, Hassan IF, George S, et al. Hypercapnic respiratory failure during pregnancy due to polymyositis-related respiratory muscle weakness: a case report[J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 203.
- [23] Ducci R, Lorenzoni P, Kay C, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: a brief review of 37 pregnancies[J]. Neuromuscul Disord, 2015, 25: S207.
- [24] Gamez J, Salvado M, Casellas M, et al. Intravenous immunoglobulin as monotherapy for myasthenia gravis during pregnancy[J]. J Neurol Sci, 2017, 383: 118-122.
- [25] Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach[J]. Br J Haematol, 2019, 185(3): 549-562.
- [26] Waters J. Management of myasthenia gravis in pregnancy[J]. Neurol Clin, 2019, 37(1): 113-120.
- [27] Tsurane K, Tanabe S, Miyasaka N, et al. Management of labor and delivery in myasthenia gravis: A new protocol[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(5): 974-980.
- [28] Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review[J]. Surg Oncol, 2011, 20(4): e175-e185.