



MIASTENIA GRAVIS

dr. Kharina Novialie
dr. Otin Rochayatin, Sp. S

RS Sentra Medika, Cibinong-Jawa Barat

Pendahuluan

Miastenia gravis (MG) adalah suatu penyakit autoimun yang ditandai dengan kelemahan fluktuatif dengan predileksi pada otot-otot ekstra okular, bulbar, dan otot-otot proksimal anggota tubuh.¹ Prevalensi pada kasus MG 0,25-2 kasus per 1.000.000 dengan puncak insiden terjadi pada wanita usia 20-30 tahun dan pada pria 50-60 tahun.⁶ Rasio perbandingan wanita dengan pria adalah 3: 2. Tanda klinis yang khas pada MG adalah kelelahan dan kelemahan otot. MG disebabkan oleh autoantibodi di membran pasca sinaps pada taut saraf otot. Auto-

antibodi yang ditemukan pada MG adalah antibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR), antibodi terhadap muscle-specific tyrosin kinase (MuSK), dan low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP4).¹

Patofisiologi

Saat potensial aksi mencapai terminal saraf akan terjadi depolarisasi di membran pasca sinaps yang membuka kanal kalsium dan melepaskan asetilkolin (ACh) ke celah sinaps dan berikatan dengan reseptor asetilkolin (AChR) di membran pasca sinaps. Ikatan yang terjadi antara ACh dan AChR

membuka kanal natrium di sel otot sehingga terjadi influks Na^+ yang menyebabkan depolarisasi di membran pasca sinaps. Jika depolarisasi yang terjadi cukup besar akan menginisiasi potensial aksi yang disebarkan sepanjang serat otot sehingga memicu kontraksi otot. Proses ini dengan cepat dihentikan oleh hidrolisis dari ACh oleh asetilkolinesterase (AChE) yang ada di lipatan sinaptik untuk mencegah kontraksi otot terus-menerus. Pada MG, kelainan neuromuskular yang terjadi disebabkan oleh proses autoimun oleh antibodi anti-AChR spesifik.

Klasifikasi Klinis Miastenia Gravis (American Myasthenia Gravis Foundation)

KELAS	DESKRIPSI
I	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik terbatas pada okular Memiliki kesulitan menutup mata Kekuatan motorik lain normal
II	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik derajat ringan melibatkan otot lain selain okular Dapat ditemukan kelemahan motorik terbatas pada okular dengan berbagai derajat
II a	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik lebih berat pada otot ekstremitas, batang tubuh atau keduanya
II b	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik lebih berat pada otot orofaring, respiratorik atau keduanya
III	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik derajat sedang melibatkan otot lain selain okular Dapat ditemukan kelemahan motorik terbatas pada okular dengan berbagai derajat
III a	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik lebih berat pada otot ekstremitas, batang tubuh atau keduanya
III b	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik lebih berat pada otot orofaring, respiratorik atau keduanya
IV	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik derajat berat melibatkan otot lain selain okular Dapat ditemukan kelemahan motorik terbatas pada okular dengan berbagai derajat
IV a	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik lebih berat pada otot ekstremitas, batang tubuh atau keduanya
IV b	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan motorik lebih berat pada otot orofaring, respiratorik atau keduanya
V	<ul style="list-style-type: none"> Membutuhkan intubasi, dengan atau tanpa ventilasi mekanik, terkecuali dilakukan pasca operasi Pemberian nutrisi enteral tanpa intubasi termasuk ke kelompok IV b

DIAGNOSIS OF MYASTHENIA GRAVIS (MG)

History

Diplopia, ptosis, weakness
Weakness in characteristic distribution
Fluctuation and fatigue: worse with repeated activity, improved by rest
Effects of previous treatments

Physical examination

Ptosis, diplopia Motor per survey: quantitative testing of muscle strength
Forward arm abduction time (5 min)
Vital capacity
Absence of other neurologic signs

Laboratory testing

Anti-AChR radioimmunoassay: ~85% positive in generalized MG; 50% in ocular MG: definite diagnosis if positive: negative result does not exclude MG. ~40% of AChR antibody-negative patients with generalized MG have anti-MuSK antibodies
Repetitive nerve stimulation: decrement of >15% at 3 Hz: highly probable
Single-fiber electromyography: blocking and jitter, with normal fiber density; Gonfirmatory, but not specific
Edrophonium chloride (Terisilon) 2 mg + 8 mg IV; highly probable diagnosis if unequivocally positive
For ocular or cranial MG: exclude intracranial lesions by CT or MRI

Abbreviations: AChR, Acetylcholine receptor; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase

Ada 3 proses yang terjadi pada MG. Pertama, antibodi yang menempel pada AChR akan menghancurkan AChR dan merusak struktur lipatan-lipatan membran pasca sinaps sehingga ACh yang berikatan dengan AChR jumlahnya berkurang. Kedua, antibodi yang berikatan pada dua AChR akan mengaktifkan proses endositosis AChR sehingga terjadi degradasi AChR pada membran pasca sinaps dan menurunkan jumlah ACh yang berikatan dengan AChR. Ketiga, adanya antibodi yang melekat pada AChR akan memblok ACh sehingga tidak dapat berikatan dengan AChR.

Pada 85% pasien MG, ditemukan antibodi terhadap anti-AChR dalam darah. Sedangkan pada 40% pasien MG tipe general dengan antibodi AChR negatif didapatkan adanya antibodi MuSK. Proses autoimun yang terjadi pada pasien MG belum dapat dipahami sepenuhnya. Namun, pada 75% pasien MG didapatkan kelenjar timus yang abnormal, dimana 65% pasien MG memiliki kelenjar timus yang mengalami hiperplasia dan 10% lainnya menga-

lami timoma (tumor kelenjar timus). Sel mioid yang terdapat di dalam kelenjar timus, memiliki AChR di permukaan kelenjar yang menjadi sumber autoantigen dan memicu reaksi autoimun di dalam kelenjar timus.²

Gejala dan Tanda Klinis

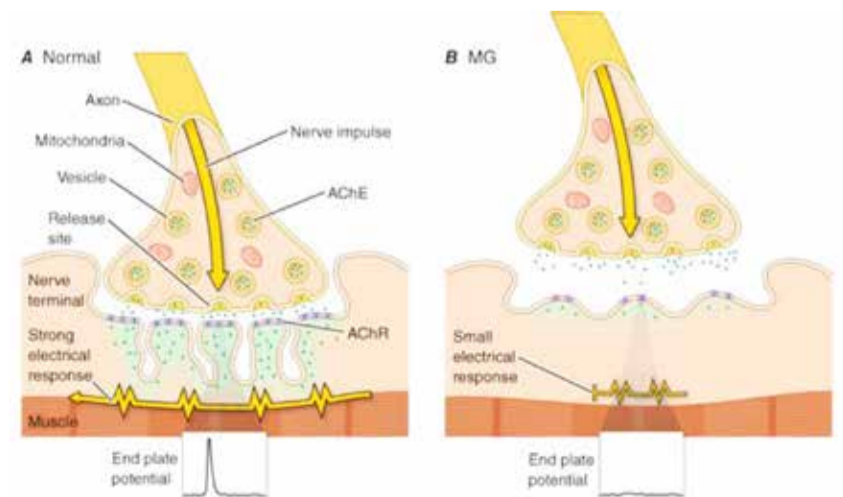
Pada kasus MG, terjadi kelemahan dan kelelahan pada otot yang memberat setelah aktivitas fisik berulang dan membaik setelah istirahat atau tidur. Umumnya, gejala awal pada MG mengenai otot-otot ekstraokular, berupa ptosis dan diplopia. Gejala klinis pada MG dapat dibagi menjadi: ¹

1. Gejala okular:

- Ptosis dan diplopia asimetris. Apabila gejala okular menetap lebih dari 3 tahun, maka tidak akan berubah menjadi tipe general.

2. Gejala bulbar:

- Disfonia dan disartria setelah berbicara beberapa lama karena kelemahan palatum dan otot lidah.



Source: D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Jameson, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition. www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

- Disfagia setelah memakan makanan padat. Kesulitan menggerakkan rahang bawah saat mengunyah makanan.
- Kelumpuhan otot-otot wajah (*snarling expression*)

3. Leher dan ekstremitas:

- Leher terasa kaku, nyeri dan sulit untuk menegakkan kepala (*dropped head*)
- Kelemahan sering terjadi pada ekstremitas atas dan otot-otot proksimal.

4. Gangguan pernapasan.

- Penderita merasakan kesulitan menarik napas akibat kelemahan otot-otot pernapasan.

*Pembagian MG berdasarkan manifestasi klinis dan derajat kelemahan motorik oleh Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America sering digunakan untuk evaluasi praktik sehari-hari.

Diagnosis

Diagnosis MG ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan neurologis, elektrodiagnostik, serologi, CT-Scan. Anamnesis dapat dilakukan dengan menanyakan keluhan kelemahan otot yang terjadi berulang setelah aktivitas fisik dan akan membaik setelah istirahat, ptosis, diplopia. Pemeriksaan neurologis untuk menilai kekuatan motorik otot-otot yang terkena (pergerakan otot ekstraokular, ptosis fatigue, bicara sengau, suara nasal, kesulitan mengunyah, kapasitas vital paru, defisit neurologis). Pemeriksaan laboratorium serologi (antibodi anti-AChR, antibodi anti-MuSK). Pemeriksaan elektrodiagnostik Repetitive Nerve Stimulation (RNS) dimana pada kasus MG positif didapatkan

penurunan compound motor action potential (CMAP) minimal >10%, single fiber electromyography (SFEMG), uji Tensilon dikatakan positif bila didapatkan perbaikan gejala kelemahan motorik secara cepat dan singkat. Pemeriksaan CT-Scan kepala untuk menyingkirkan lesi

intrakranial penyebab gejala okular MG dan CT-Scan thoraks untuk mencari timoma.

Tatalaksana

Penatalaksanaan pada kasus MG dibagi menjadi penatalaksanaan umum dan khusus.

Penatalaksanaan umum berupa edukasi kepada penderita dan keluarganya mengenai penyakit MG, dimana kelumpuhan bersifat fluktuasi yang dapat memburat dengan aktivitas dan membaik dengan istirahat. Dalam melakukan kegiatan sehari-hari, berikan waktu untuk istirahat sebentar (berbaring sambil menutup mata). Pasien harus makan dengan gizi seimbang, terutama yang mengandung kalium dan vitamin B12. Ada beberapa keadaan dan obat yang memperberat/memicu eksaserbasi MG, seperti diare, muntah-muntah, hipertiroid/hipotiroid, kehamilan, obat anestesi, antihistamin. Penatalaksanaan khusus MG berupa terapi jangka pendek dan panjang.⁷

Terapi Jangka Pendek

- Acetylcholinesterase Inhibitor (Penghambat AChE)

Penghambat AChE digunakan untuk memperlambat degradasi

ACh sehingga dapat berada di taut saraf otot lebih lama. Contoh obat yang banyak digunakan adalah piri-dostigmin dengan dosis tunggal 30-60 mg oral dengan dosis maksimal 360 mg/hari.⁶ Pemberian dosis yang berlebih dapat menyebabkan efek samping, seperti kram perut, diare, hipersalivasi, konstiksi pupil, mual.⁶

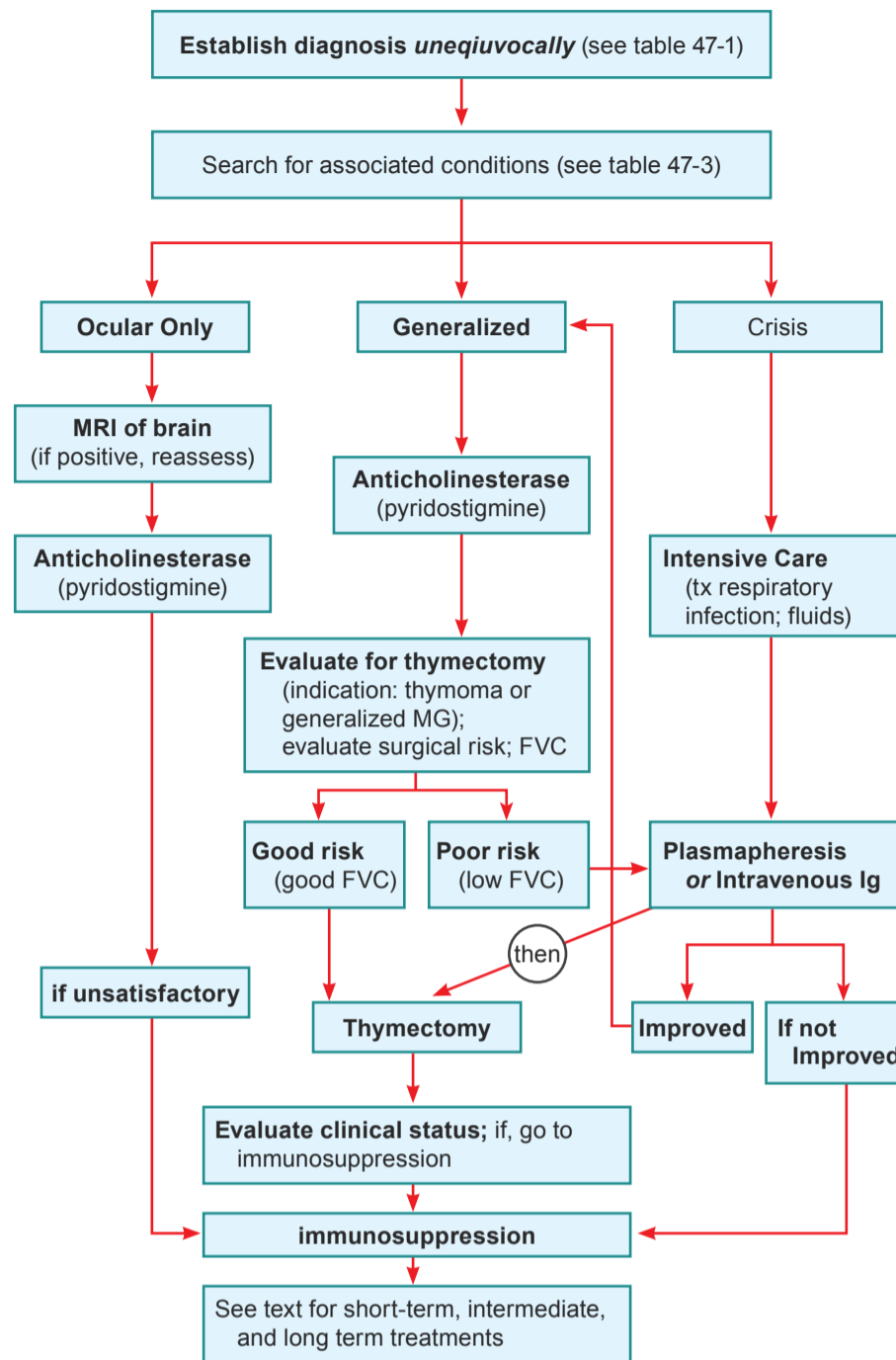
- Timektomi

Prosedur timektomi dilakukan pada pasien MG dengan timoma atau pasien MG berat tanpa timoma yang tidak berhasil dengan terapi konservatif.

- Plasmaferesis dan Intravenous Immunoglobulin (IVIG)

Plasmaferesis digunakan untuk menghilangkan antibodi anti-AChR dari sirkulasi dan memberikan perbaikan klinis pada banyak pasien MG. Plasmaferesis digunakan sebagai terapi sementara dengan indikasi pasien MG berat atau yang mengalami krisis miastenia dan pasien MG dengan timoma sebelum operasi timektomi.⁷ Indikasi penggunaan IVIG sama dengan indikasi penggunaan plasmaferesis. Dosis umum yang digunakan adalah 2 gr/kg, yang diberikan selama 5 hari (400 mg/kg/hari).

Management of MG



DRUGS WITH INTERACTIONS IN MYASTHENIA GRAVIS (MG)

Drugs That May Exacerbate MG	
Antibiotics	AminoWycosides: e.g., streptomycin, tobramycin, kanamycin Quinolones: e.g., ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, gatifloxacin Macrolides: e.g., erythromycin, azithromycin,
Nondepolarizing muscle relaxants for surgery	D-Tubocurarine (curare), pancuronium, vecuronium, atracurium
Beta-blocking agents	Propranolol, atenolol, metoprolol
Local anesthetics and related agents	Procaine, Xylocaine in large amounts Procainamide (for arrhythmias)
Botulinum toxin	Botox exacerbates weakness Quinine derivatives Quinine, quinidine, chloroquine, mefloquine (Lariam)
Magnesium	Decreases ACh release
Penicillamine	May cause MG
Drugs with Important Interactions In MG	
Cyclosporine	Broad range of drug interactions, which may raise or lower cyclosporine levels
Azathioprine	Avoid allopurinol—combination may result in myelosuppression.

Terapi Jangka Panjang

- Imunosupresi Non Steroid

Oleh karena efek samping yang terjadi dengan pemberian kortikosteroid jangka panjang, maka obat imunosupresi non steroid mulai digunakan, seperti azathioprin, takrolimus, metotreksat, dan mikofenolat mofetil untuk terapi MG.⁷ Respon terapi baru akan terlihat setelah beberapa minggu/bulan. Pengobatan dengan azathioprin dimulai dengan dosis awal 2-3 mg/hari/kgBB dan dapat diturunkan selama pengobatan jika terjadi perbaikan gejala klinis yang menetap menjadi 2,5 mg/hari/kgBB dan selanjutnya menjadi 1 mg/hari/kgBB.^{6 MD}

Daftar Pustaka:

1. Anindhitha T, Wiratman W (Ed). Buku Ajar Neurologi Buku 2. Jakarta: Departemen Neurologi FKUI RSCM. 2017; hal 741-51.
2. Hauser SL (Ed). Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 3rd Edition. New York: Mc Graw Hill Education. 2013; pg 609-17.
3. Manji H, Kitchen N, Lambert C, Connolly S. Oxford Handbook of Neurology. 2nd Edition. United Kingdom: Oxford University Press. 2014; pg 324-27.
4. Truth AJ, Dabi A, Solieman N, et al. Myasthenia Gravis: A Review. 2012 October. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501798/>
5. Edlow JA, Selim MH. Neurology Emergencies. United States: Oxford University Press. 2011; pg 118-21.
6. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment of Myasthenia Gravis: A Supplement to The Guidelines of The German Neurological Society. Journal of Neurology. August 2016, Vol 263(8):1473-94.
7. Dian S, Basuki A (Ed). Neurological Update. Edisi 1. Bandung: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UNPAD. 2012; hal 71-81.

DISORDERS ASSOCIATED WITH MYASTHENIA GRAVIS AND RECOMMENDED LABORATORY TESTS

Associated disorders

- Disorders of the thymus: thymoma, hypoplasia
- Other autoimmune disorder:: Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, skin disorders, family history of autoimmune disorder
- Disorders or circumstances That may exacerbate myasthenia gravis: hyperthyroidism or hypothyroidism, occult infection, medical treatment for other conditions (see Table 47-4.;
- Disorders that may interfere with therapy: tuberculosis, diabetes, peptic ulcer, gastrointestinal bleeding, renal disease, hypertension, asthma, osteoporosis, obesity

Recommended laboratory tests or procedures

- CT or MRI of mediastinum
- Tests for lupus erythematosus, antinuclear antibody, rheumatoid factor, antithyroid antibodies
- Thyroid-function tests
- PPD skin test
- Chest radiography
- Fasting blood glucose measurement, hemoglobin A1c
- Pulmonary-function tests
- Bone densitometry in older patients

Abbreviations: PPD, Purified protein derived