

MYASTHENIA GRAVIS

Dewi Permata Sari¹, Shahdevi Nandar Kurniawan²

¹Co-Assistant, Medical Faculty, Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia.

²Neurology Department, Medical Faculty, Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia.

Correspondence : shahdevinandar@ub.ac.id

Abstract

Myasthenia gravis is an autoimmune disease of the postsynaptic membrane, especially acetylcholine receptors in the neuromuscular link of skeletal muscle. Patients with myasthenia gravis have a high number globally. The disease occurs due to a disorder that impairs the impulse connection between chemicals traveling from nerve endings and receptors. Clinical symptoms include weakness of the eye muscles (ptosis and diplopia), difficulty swallowing, and difficulty speaking. The diagnosis of myasthenia gravis is based on the patient's complaints obtained in the history, physical and neurological examination, and supporting examinations. The management that can be given is intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy, plasma exchange (PE), corticosteroids given together with IVIg and PE, or acetylcholinesterase inhibitors. These treatments can determine the patient's prognosis. If the patient with myasthenia gravis is left to involve the respiratory muscles, then the patient's prognosis becomes worse. In addition, myasthenic crisis and cholinergic crisis may occur, which is a medical emergency.

Keyword : Myasthenia gravis, autoimmune, acetylcholine, ptosis, myasthenic crisis.

PENDAHULUAN

Myasthenia gravis (MG) merupakan penyakit autoimun pada membran paska sinaps yang ditandai dengan kelemahan otot rangka (1). Pada myasthenia gravis, terbentuk antibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR). Autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin tersebut dapat mengganggu proses transmisi impuls neuromuskular. Reseptor ACh menurun jumlahnya, sehingga terjadi kelumpuhan otot volunteer yang meningkat dalam beraktivitas. Gejala myasthenia gravis sendiri yang paling umum adalah diplopia dan ptosis akibat keterlibatan otot mata hingga otot pernafasan (2). Berdasarkan gejalanya, Osserman mengklasifikasikan myasthenia gravis dalam 5 kategori. Semakin tinggi kategorinya, menandakan gejala klinis pasien semakin tinggi keparahannya (3).

DEFINISI

Myasthenia gravis merupakan penyakit autoimun pada membran paska sinaps, terutama reseptor asetilkolin di tautan neuromuskular otot rangka. Hal tersebut mengganggu penghantaran impuls pada *neuromuscular junction*, dimana ditandai dengan kelemahan otot-otot lurik setelah melakukan aktivitas dan membaik saat beristirahat (1). Menurut kriteria Osserman, myasthenia gravis dibedakan menjadi 5 kelompok berdasarkan gejala klinisnya. Terdapat kelompok 1 myasthenia okular dengan gejala hanya menyerang otot okular disertai ptosis, hingga kelompok 5 dengan adanya

distress nafas dan membutuhkan intubasi dengan atau tanpa ventilasi mekanik. Klasifikasi tersebut dijabarkan sebagai berikut: pada kelompok 1 gejala yang muncul pada okular (15-20%), kelompok 2A generalisata ringan (30%), kelompok 2B umum dan cukup parah (20%), kelompok 3 fulminan akut (11%), kelompok 4 dan 5 adalah *late severe* (9%). Selain itu, beberapa penelitian mengemukakan bahwa pasien dengan myasthenia gravis banyak disertai dengan *thymichyperplasia* dan *thymoma* (4).

Myasthenia gravis sendiri apabila dibiarkan dapat bermanifestasi sebagai kelemahan otot umum yang dapat melibatkan otot pernafasan. Keadaan ini biasa disebut dengan krisis miastenik, yang merupakan keadaan darurat medis pada neurologi (2).

EPIDEMIOLOGI

Epidemiologi myasthenia gravis di Indonesia belum tercatat dengan jelas. Namun, secara global, myasthenia gravis merupakan penyakit autoimun yang diperkirakan mencapai angka kejadian 30 per 1 juta orang tiap tahunnya. Myasthenia gravis dapat terjadi pada seluruh kelompok usia. Sedangkan untuk perbandingan pada pria dan wanita adalah 1:3 pada usia dibawah 40 tahun dan 3:2 pada usia di atas 40 tahun. Hal ini menandakan bahwa faktor usia dan jenis kelamin tidak terlalu mempengaruhi angka kejadian myasthenia gravis itu sendiri (5).

Article History:

Received: March 21, 2023; Accepted: March 21, 2023; Published: March 21, 2023

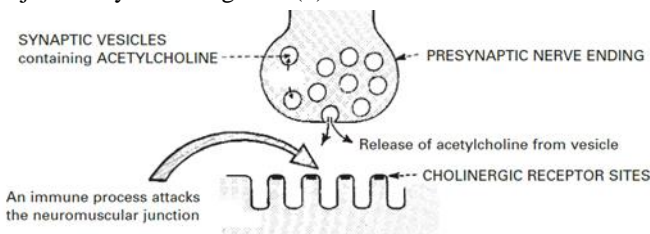
Cite As:

Sari DP, Kurniawan SN. Myasthenia gravis. Journal of Pain, Headache and Vertigo; 2023.4:16-19. DOI: 10.21776/ub.jphv.2023.004.01.4

Selain itu, di Amerika Utara dan Jepang, beberapa studi mengemukakan bahwa kejadian myasthenia gravis pada negara tersebut yaitu antara 3 sampai 9,1 kasus per juta. Selain itu pada negara Argentina, terapat 38,8 per 1.000.000 orang tiap tahun dengan myeasthenia gravis (6). Tingkat kematian myasthenia gravis cukup menurun sejak awal abad ke-20. Hal ini dikarenakan telah tersedianya inhibitor asetilkolinesterase, imunosupresan, imunoglobulin intravena, dan perawatan pernapasan lanjutan sebagai tatalaksana pasien untuk prognosis kesembuhan yang lebih baik. Jumlah kematian myasthenia gravis sendiri di rumah sakit secara global diperkirakan 2,2%, dengan 4,7% lebih tinggi pada pasien dengan krisis miastenik gravis dan dengan prediktor utama kematian pasien usia lanjut disertai adanya gagal napas. Selain itu, 70-75% ditemukan myasthenia gravis yang disertai dengan timoma (6).

ETIOLOGI

Myasthenia gravis merupakan penyakit autoimun, sehingga etiologinya berdasarkan sistem kekebalan tubuh masing-masing. Sistem kekebalan tubuh dimana menghasilkan antibodi yang mengganggu reseptor otot akan menyebabkan myasthenia gravis. Gangguan ini merusak hubungan impuls antara bahan kimia yang mengalir dari ujung saraf dan reseptor. Sedangkan dalam kondisi normal, otot manusia membutuhkan koneksi impuls tersebut agar dapat berfungsi dengan baik. Apabila hubungan impuls saraf terutama pada reseptor asetilkolin sudah terganggu, maka otot akan menjadi lemah, terutama pada otot yang paling sering melakukan kontraksi (okular) (7). Berdasarkan hal tersebut, berkurangnya sintesis reseptor, peningkatan kerusakan reseptor, serta pemblokiran respons reseptor terhadap asetilkolin merupakan etiologi utama pada pasien myasthenia gravis. Selain itu, peran timus juga cukup mempengaruhi. Fungsi utama dari timus sendiri adalah meningkatkan produksi limfosit sel-T yang berpartisipasi dalam respons imun. Apabila pasien mengalami disfungsi pada timus, maka memiliki faktor risiko lebih besar dalam mempengaruhi kejadian myasthenia gravis (8).



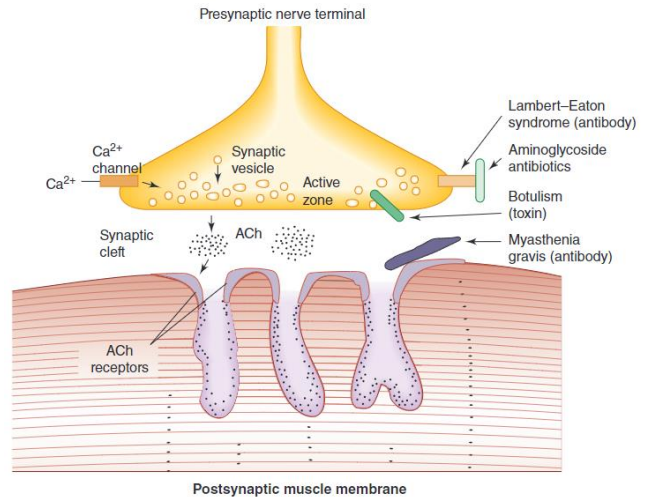
Gambar 1. Etiologi Myasthenia Gravis (8).

PATOFISIOLOGI

Pada pasien dengan myasthenia gravis, dapat ditemukan antibodi dengan reseptor asetilkolin, *muscle-specific kinase* (MuSK), dan *low-density lipoprotein*.

Patofisiologi myasthenia gravis melibatkan adanya gangguan transmisi neuromuskular. Pada Gambar 1.2, transmisi neuromuskular yang normal (gambar sisi kiri) melibatkan masuknya kalsium (Ca) yang diinduksi melalui saluran gerbang voltase. Kemudian kalsium akan merangsang pelepasan asetilkolin (ACh) dari *synaptic vesicle* di zona aktif menuju ke *synaptic cleft*. Setelah itu, Ach akan berikatan

dengan reseptor ACh dan mendepolarisasi *postsynaptic muscle membrane*.



Gambar 2. Patofisiologi Myasthenia Gravis (9).

Sedangkan pada transmisi neuromuskular yang terganggu (gambar sisi kanan), dapat terjadi akibat penyumbatan pada saluran masuknya kalsium (sindrom Lambert-Eaton atau antibiotik aminoglikosida). Selain itu, hal tersebut juga dapat terjadi karena adanya gangguan pelepasan ACh akibat toksin (botulism), internalisasi yang diinduksi antibodi, serta adanya degradasi reseptor ACh yang menjadi penyebab terjadinya myasthenia gravis (9).

KLASIFIKASI

Menurut Osserman, klasifikasi myasthenia gravis berdasarkan klasifikasi klinis adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Klasifikasi Myasthenia Gravis (3).

Golongan I Myasthenia ocular	Hanya menyerang otot okular, disertai ptosis (biasanya unilateral) dan diplopia. Sistem pernafasan tidak terganggu. Respon baik terhadap obat.
Golongan IIA Myasthenia umum ringan	Awitan lambat, biasanya pada mata dan lalu berlanjut makin berat ke otot rangka dan bulbar. Sistem pernafasan tidak terganggu. Respon baik terhadap obat.
Golongan IIB Myasthenia umum sedang	Awitan bertahap, sering disertai gejala okular, lalu berlanjut makin berat ke otot rangka dan bulbar. Sistem pernafasan tidak terganggu. Respon kurang terhadap obat.
Golongan III	Awitan yang cepat, dengan kelemahan otot rangka dan bulbar yang berat. Sistem pernafasan terganggu (menyerang otot pernapasan). Berkembang maksimal dalam 6 bulan.
Golongan IV	Timbul minimal 2 tahun setelah gejala golongan I atau II. Kelemahan otot menyeluruh disertai paralisis otot-otot pernapasan (darurat medik)
Golongan V	Membutuhkan intubasi dengan atau tanpa ventilasi mekanik (kecuali pasca operasi).

GEJALA DAN KLINIS

Salah satu gejala klinis myasthenia gravis adalah dapat menyerang otot volunter, yaitu otot yang mengontrol mata dan pergerakannya, ekspresi wajah, dan otot untuk menelan. Oleh karena itu, paa pasien myasthenia gravis sering dijumpai kelemahan otot mata (ptosis dan diplopia), kesulitan menelan, serta bicara pelo (10). Apabila sudah meningkat pada klasifikasi yang lebih berat, maka gejala yang muncul dapat berupa kelemahan pada leher, ekstremitas, hingga otot-otot pernapasan seperti sesak atau bahkan membutuhkan intubasi (9).

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Adapun pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada pasien dengan gejala dan klinis myasthenia gravis antara lain (11):

1. Tes Antibodi Reseptor Anti Asetilkolin (ACh-R): pemeriksaan lini pertama untuk pasien yang tidak mendesak.
2. Tes Antibodi Anti *Muscle Specific Kinase* (MuSK) dan Antibodi Anti *Striated Muscle*: pada pasien yang negative antibodi ACh-R.
3. Fungsi tiroid: pada semua pasien.
4. Neurofisiologi: membantu menegakkan diagnosis pasien inseronegatif dengan suspek myasthenia gravis. *Repetitive Nerve Stimulation* (RNS) dilakukan jika hasil negatif, pertimbangan elektromiografi *single-fiber* atau SFEMG pada otot yang bergejala.
5. Radiologi (MRI kepala): pada pasien dengan serologi dan neurofisiologi negatif.
6. *Thymus scanning*: pada pasien dengan suspek myasthenia gravis, baik distribusi pada otot okular maupun otot lainnya.
7. Rujuk ke sub-spesialis myasthenia: jika hasil pemeriksaan penunjang lain negative, namun myasthenia masih dicurigai atau jika sindrom myasthenia kongenital dicurigai.
8. Tes Edrophonium / Tensilon: jika terdapat keraguan diagnostic (rujuk ke sub-spesialis myasthenia).

DIAGNOSIS

Diagnosis myasthenia gravis dapat melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Hal ini terutama memenuhi kriteria neurologi.

Pada anamnesis, pasien sering datang dengan keluhan kelopak mata yang terkulai, penglihatan kabur, maupun diplopia. Gejala tersebut biasanya muncul setelah membaca dalam waktu lama atau saat penghujung hari setelah beraktifitas dan berkurang saat istirahat (fluktuatif). Selain itu, pasien dapat mengeluhkan sulit menelan (disfagia) dan sulit berbicara (disartria) akibat otot yang digunakan untuk menelan dan berbicara. Pada golongan myasthenia gravis yang lebih berat, pasien dapat mengeluhkan kelemahan pada leher, ekstremitas, hingga otot-otot pernapasan (4).

Pada pemeriksaan fisik dan neurologi, dapat dijumpai ptosis unilateral maupun bilateral, diplopia ada pemeriksaan mata, paresis pada ekstremitas atas maupun bawah, disartria, dan disfagia. Selain itu, dapat dijumpai pada bulbar, dimana bibir sulit digerakkan, senyum terlihat aneh (*snarling*), disfonia, disartria, sulit mengunyah, serta pada lidah dapat terbentuk garis-garis longitudinal berupa satu garis sentral dan dua garis disekitarnya (*triant tongue*). Pemeriksaan fisik dan neurologi tersebut menegaskan kelemahan dan kelelahan otot yang terkena. Aktivitas lanjutan dari otot yang terkena tersebut dapat menyebabkan kelemahan yang meningkat serta

dapat menunjukkan atrofi ringan (2). Sedangkan pada pemeriksaan neurologi lainnya didapatkan reflek pupil normal, sensorik dalam batas normal, serta tidak didapatkan kelainan pada refleksi fisiologis maupun patologis (9).

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding dari myasthenia gravis, antara lain (3):

1. Sindrom Lambert-Eaton: kelemahan yang berfluktuasi namun membaik dengan olahraga dan beraktifitas, serta biasanya diakibatkan karena keganasan.
2. Trombosis sinus kavernosus: dijumpai dengan gejala pada okular yang persisten, fotofobia, kemosis, dan sakit kepala, serta biasanya diakibatkan karena septik atau aseptik.
3. Glioma batang otak: tumor ganas yang muncul dengan gejala bulbar, kelemahan, mati rasa, masalah keseimbangan, dan kejang yang tergantung pada lokasi dan struktur yang terkena.
4. Botulisme: dijumpai dengan gejala ptosis, penglihatan ganda, kelemahan progresif, dan kelainan pupil disertai gejala sistemik.
5. Oftalmopati Graves: dijumpai dengan gejala retraksi kelopak mata dan fisura palpebra yang melebar, serta biasanya disebabkan oleh autoantibodi yang ditargetkan pada struktur mata.
6. Guillain Barre Syndrome: polineuropati akut (mendadak) yang diawali dengan infeksi saluran nafas dan kelemahan dari ekstremitas bawah lalu ke atas (bilateral), serta biasanya disebabkan akibat reaksi autoimun terhadap saraf perifer.

TERAPI

Tatalaksana terapi farmakologi pasien myasthenia gravis, yaitu dapat dengan inhibitor asetilkolinesterase. Apabila tidak membaik dan sudah masuk golongan myasthenia gravis lebih tinggi, dapat diberikan immunoglobulin intravena (IVIg), *plasma exchange* (PE), kortikosteroid yang diberikan bersamaan dengan IVIg dan PE, maupun timektomi (10). Apabila sudah menyerang otot pernapasan, maka perawatan pada perawatan intensif perlu dipertimbangkan.

Tabel 2. Terapi Myasthenia Gravis (2).

Obat	Dosis
Piridostigmin	Dosis tunggal: 10-120 mg Dosis harian: 40-600 mg/hari
Prednison atau prednisolon	Dosis induksi: 40-80 mg/hari Dosis stabil: 5-20 mg/hari
Azatioprin	50-250 mg/hari
Metotreksat	Peningkatan perlahan hingga 20 mg/minggu
Intravenous Immunoglobulin	2 g/kg selama 2-5 hari

Selain itu, dapat dilakukan tatalaksana edukasi kepada pasien dan keluarga pasien dengan memberikan penjelasan terkait persyaratan sebelum MRS (rencana rawat, biaya, pengobatan, prosedur, masa dan tindakan pemulihan dan latihan, manajemen nyeri, risiko dan komplikasi) dan penjelasan terkait krisis miastenik, risiko dan komplikasi selama perawatan. Selain itu, penting untuk diberikan penjelasan mengenai faktor risiko dan pencegahan rekurensi, serta tatalaksana dan prognosis pasien kedepannya (10).

PROGNOSIS

Pada pasien myasthenia gravis, prognosis yang terjadi tergantung pada diagnosis awal dan tatalaksana pasien. Prognosis myasthenia gravis, adalah sebagai berikut (10):

- Ad vitam : dubia ad bonam
- Ad Sanationam : dubia ad bonam
- Ad Fungsionam : dubia ad bonam

Sebagian besar pasien dengan myasthenia gravis dapat memiliki prognosis yang baik dengan terapi. Namun, penyakit ini juga dapat memiliki prognosis yang lebih buruk apabila terdapat komplikasi pada pernapasan, seperti pneumonia dan adanya kelemahan otot interkostal maupun diafragma (9). Pasien dengan peningkatan kelemahan otot pernapasan tersebut dan yang memerlukan intubasi atau bantuan ventilasi dapat dikatakan mengalami krisis miastenik dimana merupakan keadaan yang membutuhkan anti kolinesterasi lebih banyak. Jika hal tersebut terjadi, maka prognosis pasien semakin buruk. Pasien akan memerlukan perawatan pada unit perawatan intensif serta terapi dengan imunoglobulin intravena (IVIg) atau *plasma exchange* (PE). Krisis miastenik dapat terjadi karena infeksi, paparan dan alergi obat tertentu, maupun tanpa penyebab yang jelas. Tindakan yang dilakukan adalah kontrol jalan pernapasan pasien, berikan anti-kolinesterase, dan dapat diberikan obat immunosupresan maupun tatalaksana plasmaferesis (10).

Selain krisis miastenik, pasien myasthenia gravis juga dapat mengalami krisis kolinergik dan akan menyebabkan prognosis yang buruk pula. Krisis kolinergik merukan keadaan yang diakibatkan karena kelebihan obat anti kolinesterase. Gejala yang dijumpai dapat berupa bingung, pucat, berkeringat, pupil miosis spontan, dan kelemahan otot semakin progresif. Tindakan yang dapat dilakukan adalah kontrol jalan pernapasan pasien, hentikan obat anti-kolinesterase, atropine 1 mg IV, dan dapat diberikan obat immunosupresan maupun tatalaksana plasmaferesis (11).

KESIMPULAN

Myasthenia gravis merupakan penyakit autoimun yang disebabkan karena adanya gangguan yang merusak hubungan impuls antara bahan kimia yang mengalir dari ujung saraf dan reseptor. Gejala klinis yang sering dijumpai adalah adanya kelemahan otot mata (ptosis dan diplopia), kesulitan menelan, serta kesulitan berbicara. Diagnosis dari myasthenia gravis berdasarkan pada keluhan pasien yang didapatkan pada anamnesis, pemeriksaan fisik dan neurologi, serta pemeriksaan penunjang. Adapun tatalaksana yang dapat diberikan adalah dengan terapi inhibitor asetilkolinesterase, imunoglobulin intravena (IVIg), plasma exchange (PE), kortikosteroid yang diberikan bersamaan dengan IVIg dan PE, maupun timektomi. Tatalaksana tersebut dapat menentukan prognosis pasien. Apabila pasien dengan myasthenia gravis dibiarkan hingga melibatkan otot pernapasan, maka prognosis pasien menjadi semakin buruk. Selain itu juga dapat terjadi krisis miastenik dan krisis kolinergik yang merupakan keadaan darurat medis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perera P, Tiet M, & Jacob S. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; 2016. 87(12):e1.99-e1.
2. Novitawati, Shierly, & Winnugroho Wiratman. Kapita Selekta Kedokteran Jilid II. Media Aesculapius; 2020. 896-900.
3. Beloor Suresh A, Asuncion RMD. Myasthenia gravis. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
4. M, Samuels, Sydney Joseph Professor of Neurology M, & Ropper A. Samuels's manual of neurologic therapeutics ninth edition editors. China: Wolters Kluwer. Page: 376.
5. Niryana, I Wayan. Myasthenia gravis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2022.
6. Dresser, Laura, Richard Wlodarski, Kouros Rezania, & Betty Soliven. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. [Updated 2021 May 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. May-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
7. Turbert, David Turbert, & Kendra Denise DeAngelis Reviewer. What is myasthenia gravis. American Academy of Ophthalmology; 2022.
8. Lindsay, Kenneth W, Ian Bone, & Geraint Fuller. Neurology and neurosurgery illustrated fifth edition. China: Elsevier; 2011.
9. David Greenberg, Simon R, & Aminoff M. Clinical neurology tenth edition. America: Mc Graw Hill Education Lange; 2018. Page 215-216.
10. PERDOSSI. Panduan Praktik klinis neurologi. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia; 2016.
11. Jon, Sussman, Farrugia M, Maddison P, et al. Myasthenia gravis: Association of British neurologists' management guidelines. Practical Neurology; 2015. 15(3):199-206.
12. Atmaja, I Made Brama, Dwi R, & Ilsa H. Krisis miastenik. Mataram: Jurnal Kesehatan Qamarul Huda; 2022. 10(2);169-176.