

TINJAUAN PUSTAKA: MIASTENIA GRAVIS

Salma Kamarudin¹, Liza Chairani¹

1) Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted: September 2019

Accepted: September 2019

Published: September 2019

ABSTRAK

Miastenia gravis adalah penyakit autoimun yang timbul akibat produksi autoantibodi patogenik yang berikatan dengan *neuromuscular junction*. Prevalensi MG sekitar 5,3 kasus dari 1.000.000 orang per tahun. Angka kematian MG berkisar antara 0,06-0,89 per 1.000.000 orang per tahun. MG memiliki karakter klinis yang fluktuatif berupa kelelahan pada otot. Keluhan kelemahan meningkat sepanjang hari, diperburuk dengan aktivitas dan mengalami perbaikan dengan istirahat. Gejala klinis yang muncul adalah ptosis, diplopia, disartria, disfagia, serta kelemahan otot pernapasan dan kelemahan otot anggota gerak. Kelemahan alat anggota gerak dan batang tubuh biasanya lebih banyak terdistribusi di proksimal dibandingkan di bagian distal. MG diterapi dengan antikolinesterase, terapi imunomodulasi, dan timektomi. Pasien dapat menikmati hidup normal dan produktif ketika penyakit ini diobati dengan adekuat.

Kata kunci: miastenia gravis, penyakit autoimun, kelemahan otot

ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder caused by pathogenic autoantibodies production that are bind to neuromuscular junctions. The prevalence of MG is about 5.3 case in 1000,000 peoples per year. Mortality rate of MG is about 0.06-0.89 per 1,000,000 peoples per year. MG is clinically characterized by fluctuate muscle fatigue. Complaints of weakness increase throughout the day, exacerbated by activities, and experience improvements with rest. Clinical symptoms that appear are ptosis, diplopia, dysarthria, dysphagia, and weakness of the respiratory muscles and limbs. Weaknesses of limbs and torso are distributed on proximal muscles than distal muscles. MG is treated with anticholinesterases, immunomodulation therapy, and thymectomy. Patients can live their life normally and as productive as normal people if this disorder is treated adequately.

Keywords: Myasthenia gravis, autoimmune disease, muscle weakness

Korespondensi: lizachairani@y mail.com

Pendahuluan

Myasthenia gravis (MG) adalah gangguan transmisi neuromuskular dapatan yang paling banyak. Penyakit ini terjadi akibat produksi autoantibodi patogenik yang berikatan dengan *neuromuscular junction* (NMJ), terutama reseptor asetilkolinesterase (AChR).¹ Kerusakan yang mendasarinya adalah berkurangnya jumlah reseptor asetilkolin (AChRs) yang tersedia pada NMJ secara menyeluruh dan merusak membran postsinaptik.^{2,3,4,5}

Prevalensi MG sekitar 1 kasus dalam 10.000-20.000 orang. MG lebih sering terdapat pada orang dewasa, dapat juga pada anak dan bisa timbul segera setelah lahir atau sesudah umur 10 tahun. Wanita lebih sering terkena pada usia dekade kedua dan ketiga, dan laki-laki lebih sering pada usia dekade kelima dan keenam.^{2,3}

Tinjauan Pustaka

Definisi

MG adalah suatu kelainan autoimun yang ditandai oleh suatu kelemahan abnormal dan progresif pada otot rangka yang dipergunakan secara terus-menerus dan disertai dengan kelelahan saat beraktivitas.⁶ Bila

penderita beristirahat, maka tidak lama kemudian kekuatan otot akan pulih kembali. Penyakit ini timbul karena adanya gangguan dari *synaptic transmission* atau pada NMJ.^{3,4,7,8,9}

Epidemiologi

MG merupakan penyakit yang jarang ditemui, insidennya 5,3 per 1.000.000 orang per tahun dan prevalensinya 77,7 per 1.000.000 orang per tahun. Angka insidensi berdasarkan jenis kelamin meningkat sesuai pertambahan usia. Jenis kelamin laki-laki mendominasi pada kelompok usia tua. Angka kematian MG berkisar antara 0,06- 0,89 per 1.000.000 orang per tahun.¹⁰

Patofisiologi

Patofisiologi MG terbagi menjadi 4 jalur mekanisme, yaitu:

- A. Defek transmisi neuromuskular
Kelemahan otot rangka timbul akibat menurunnya faktor keselamatan pada proses transmisi neuromuskular. Faktor keselamatan adalah perbedaan potensial pada *motor endplate* dan *potential threshold* yang dibutuhkan untuk menimbulkan potensial aksi dan akhirnya

merangsang kontraksi serabut otot. Menurunnya potensial pada *motor endplate* timbul akibat menurunnya reseptor asetilkolin.¹¹

B. Autoantibodi

Autoantibodi yang paling sering ditemukan pada MG adalah antibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) nikotinik pada otot rangka. Antibodi AChR akan mengaktifkan rangkaian komplemen yang menyebabkan trauma pada post-sinaps permukaan otot. Selanjutnya antibody AChR akan bereaksi silang dengan AChR sehingga meningkatkan endositosis dan degradasi. Lalu antibody AChR akan menghambat aktivasi AChR dengan cara memblokir *binding site*-nya AChR atau menghambat pembukaan kanal ion.¹¹

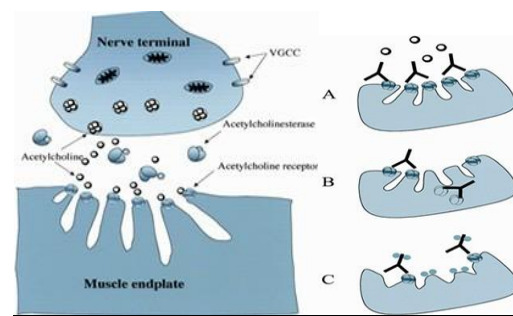
C. Patologi timus

Abnormalitas timus sering ditemukan pada pasien MG. Sekitar 10% pasien MG terkait dengan timoma. Sebagian besar timoma memiliki kemampuan untuk memilih sel T yang mengenali AChR dan antigen otot lainnya. Selain timoma, ditemukan

juga hyperplasia timus folikular pada pasien MG tipe awitan dini dan atrofi timus pada pasien MG dengan awitan lambat.¹¹

D. Defek pada sistem imun

MG adalah gangguan autoimun terkait sel T dan diperantarai sel B. Produksi autoantibodi pada AChR MG membutuhkan bantuan dari sel T CD4+ (Sel T helper). Mereka akan menyekresikan sitokin inflamasi yang menginduksi reaksi autoimun terhadap self-antigen dan akhirnya mengaktifkan sel B.¹¹



Gambar 1. Atas: Paut saraf otot normal, menunjukkan ujung saraf presinaptik dan *postsynaptic muscle endplate*. **Bawah:** (A) antibodi reseptor asetilkolin memblokir *cholinergic binding site* dari reseptor asetilkolin (AChR), mencegah asetilkolin berikatan dengan reseptor. (B) antibodi reseptor asetilkolin melakukan cross-link dengan AChR terdekat, meningkatkan laju internalisasi ke dalam otot. (C) antibodi reseptor asetilkolin yang mengikat komplemen menyebabkan destruksi muscle endplate dan menekan jumlah AChR.⁷

Gejala Klinis

MG secara klinis memiliki ciri kelelahan dan kelemahan pada otot. Keluhan kelemahan meningkat sepanjang hari, diperburuk dengan aktivitas dan mengalami perbaikan dengan istirahat. Ciri-cirinya meliputi ptosis, diploia, disartria, disfagia, serta kelemahan otot pernapasan dan anggota gerak. Sekitar setengah pasien memiliki keluhan okular. Yang lain dapat mengeluhkan gejala pernapasan, disarthria, disfagia, atau kelelahan dan kelemahan otot anggota gerak. Kelemahan otot okular biasanya bilateral dan asimetris serta menimbulkan diploia, ptosis atau keduanya. Kelemahan alat anggota gerak dan batang tubuh biasanya distribusinya lebih banyak di proksimal dibandingkan di distal. Otot quadriseps, triseps, dan ekstensor leher tampak lebih dulu terkena. Gejala yang paling serius adalah gangguan pernapasan karena kelemahan otot diafragma dan interkostal. Gejala pernapasan ini, bersama dengan gejala bulbar berat, dapat memuncak dan disebut krisis miastenik dan membutuhkan ventilasi mekanik.^{2,3,7,8,9}

Kehamilan dapat menyebabkan eksaserbasi MG, dengan risiko terbesar

selama trimester pertama. Pada beberapa pasien, gejala dan tanda membaik selama trimester kedua dan ketiga, bersamaan dengan imunosupresif relatif yang terjadi selama fase kehamilan ini. Risiko tinggi kemudian kembali lagi selama periode postpartum. Sekitar sepertiga bayi dengan ibu menderita MG autoimun mengalami miastenia neonatal peralihan, yang kelemahannya tampak dalam 4 hari pertama kehidupan dan biasanya berakhir selama 3 minggu. Kelemahan merupakan hasil dari transfer antibodi maternal melalui plasenta ke dalam sirkulasi darah bayi, tetapi tidak ada kaitan yang jelas antara kelemahan neonatal dan status klinis maternal atau kadar antibodi. Bayi yang menderita juga malas makan dan tangisannya lemah.^{2,3,7,8,9}

Klasifikasi

Menurut *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), MG dapat diklasifikasikan sebagai berikut¹¹:

Tabel 1. Klasifikasi Miastenia Gravis

<i>Class I</i>	Ada kelemahan otot-otot okular, kelemahan mungkin timbul saat menutup mata. Kekuatan otot-otot lain normal.
<i>Class II</i>	Kelemahan otot ringan pada otot selain otot okular. Mungkin juga mengalami kelemahan otot okular dengan berbagai tingkat keparahan.
<i>Class IIa</i>	Terutama menyebabkan kelemahan ringan pada otot pada tungkai bawah, otot aksial, ataupun keduanya. Mungkin juga mengalami kelemahan pada otot orofaringeal.
<i>Class IIb</i>	Terutama menyebabkan kelemahan ringan pada otot orofaringeal, otot pernapasan, atau keduanya. Mungkin juga mengalami kelemahan pada otot tungkai, otot aksial, atau keduanya.
<i>Class III</i>	Kelemahan sedang pada otot selain otot okular, mungkin juga menyebabkan kelemahan otot okular dengan berbagai tingkat keparahan.
<i>Class IIIa</i>	Terutama menyebabkan kelemahan sedang pada otot pada tungkai bawah, otot aksial, ataupun keduanya. Mungkin juga mengalami kelemahan pada otot orofaringeal.
<i>Class IIIb</i>	Terutama menyebabkan kelemahan sedang pada otot orofaringeal, otot pernapasan, atau keduanya. Mungkin juga mengalami kelemahan pada otot tungkai, otot aksial, atau keduanya.
<i>Class IV</i>	Kelemahan otot berat pada semua otot selain otot okular. Mungkin juga mengalami kelemahan otot okular dengan berbagai tingkat keparahan.
<i>Class IVa</i>	Terutama menyebabkan kelemahan berat pada otot pada tungkai bawah, otot aksial, ataupun keduanya. Mungkin juga mengalami kelemahan pada otot orofaringeal.
<i>Class IVb</i>	Terutama menyebabkan kelemahan berat pada otot orofaringeal, otot pernapasan, atau keduanya. Mungkin juga mengalami kelemahan pada otot tungkai, otot aksial, atau keduanya.
<i>Class V</i>	Memerlukan intubasi, dengan atau tanpa ventilasi mekanis.

Tes serologis juga penting untuk menegakkan diagnosis MG. Sekitar 74-88% pasien MG generalisata akan menunjukkan antibodi terhadap

acetylcholine receptor (AChR) yang positif. Antibodi terhadap *muscle specific kinase* (MuSK) juga ditemukan pada 38-50% pada pasien dengan antibodi AChR negatif.¹¹

Sebanyak 75% pasien MG menunjukkan hasil pengurangan respons potensial aksi otot ketika diperiksa dengan tes *repetitive nerve stimulation* (RNS).¹¹

Diagnosis Banding

- *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome* (LEMS)

LEMS adalah penyakit autoimun NMJ primer yang memiliki ciri kelemahan pada otot bagian proksimal, disfungsi otonom dan arefleksia. Penyebaran kelemahan otot dimulai dari kaudal ke kranial, sementara pada MG penyebaran dimulai dari kranial ke kaudal. Selain itu terdapat perbedaan gambaran yang khas pada hasil tes RNS.¹¹

Penatalaksanaan

A. Pengobatan gejala

Pyridostigmine (golongan asetilkolinesterase inhibitor) bekerja menghambat hidrolisis asetilkolin di celah sinaptik. Obat ini akan meningkatkan interaksi antara asetilkolin dan reseptornya di NMJ.

Dosis awal dimulai dengan 60 mg setiap 6 jam di siang hari (*while awake*). Dosis dapat ditingkatkan menjadi 60-120 mg setiap 3 jam. Efek klinis akan muncul sekitar 15-30 menit sejak dikonsumsi dan bertahan hingga 3-4 jam. Efek samping yang paling sering muncul adalah gangguan saluran pencernaan seperti kram perut, BAB cair, dan kembung. Obat ini merupakan kontraindikasi relatif pada krisis miastenia karena dapat meningkatkan sekresi cairan di saluran pernapasan.¹

B. Imunosupresan

- Kortikosteroid

Mekanisme kerja kortikosteroid terhadap MG belum diketahui, namun kortikosteroid dianggap imunosupresan paling efektif untuk MG.

Ada 2 cara pemberian kortikosteroid pada MG yaitu regimen induksi cepat dengan dosis tinggi dan regimen titrasi lambat dengan dosis rendah. Regimen titrasi lambat dengan dosis rendah digunakan pada pasien MG ringan hingga sedang. Dosis Prednison yang diberikan adalah 10 mg/hari dan

ditingkatkan 10 mg setiap 5-7 hari hingga dicapai dosis maksimal 1,0-1,5 mg/kg BB/hari. Regimen induksi cepat diberikan Prednison dengan dosis 1,0-1,5 mg/kg BB/hari selama 2-4 minggu. Setelahnya dilakukan penggantian cara pemberian menjadi selang sehari atau tetap meneruskan dosis tinggi setiap hari.¹

- Azathioprine

Azathioprine adalah antimetabolit sitotoksik yang menghambat sintesis purin sehingga menghambat sintesis DNA dan RNA, replikasi sel, dan fungsi limfosit. Respons MG terhadap terapi Azathioprine berkisar antara 70-91%. Obat ini diberikan pada pasien MG yang masih menunjukkan gejala meskipun telah diterapi dengan kortikosteroid, pasien dengan kontraindikasi relatif terhadap kortikosteroid, serta pasien yang mengalami efek samping berat dengan terapi kortikosteroid. Dosis awal adalah 50 mg/hari. Dosis dapat dinaikkan dengan penambahan 50 mg setiap 2-4 minggu hingga tercapai dosis 2-3 mg/kg BB/hari.¹

- Cyclosporine
Mekanisme kerja cyclosporine adalah mempengaruhi penghantaran sinyal calcineurin, menekan sekresi sitokin dan mempengaruhi aktivasi sel T helper. Dosis awal sebesar 3 mg/kg BB/hari.¹
- Methotrexate (MTX)
MTX adalah antimetabolit folat yang menghambat enzim dihidrofolat reduktase. Sebagai obat pilihan di lini ketiga, MTX diberikan dengan dosis awal 10 mg/minggu dan dititrasi menjadi 20 mg/minggu selama 2 bulan.¹
- Cyclophosphamide (CP)
CP adalah agen alkilasi yang memodifikasi basa guanin pada DNA, menyebabkan efek sitotoksik. Efek sitotoksik ini kemudian menekan replikasi sel T dan sel B di sumsum tulang. Pemberian CP intravena sebesar 500 mg/m² setiap bulan dapat memperbaiki MG pada bulan ke-12.¹
- Rituximab
Rituximab adalah antibodi monoclonal yang melawan CD20, sebuah protein transmembrane di permukaan sel limfosit B. Obat ini mengurangi

sel B CD20+ yang bersirkulasi sehingga menekan produksi antibody dan imunitas humoral. Dosis optimal untuk MG belum ada yang baku.¹

C. Imunoterapi kerja cepat

- *Plasma Exchange* (PLEX)
Indikasi PLEX adalah krisis miastenia, ancaman krisis pada pasien dengan MG berat, serta pasien MG ringan-sedang dengan perburukan gejala klinis atau tidak berespon terhadap obat immunosupresan. Mekanisme kerja PLEX pada MG adalah dengan menghilangkan autoantibodi patogenik dan sitokin yang bersifat larut dalam plasma. Regimen standar adalah 5 kali prosedur PLEX dimana 1 volume plasma diganti setiap kali prosedur dilakukan. PLEX dilakukan selang sehari. Cairan pengganti plasma yang digunakan adalah albumin 5% yang ditambah dengan kalsium glukonat untuk mencegah hipokalsemia akibat efek sitrat.¹
- Imunoglobulin Intravena (IVIg)
Indikasi IVIG sama dengan indikasi PLEX untuk pasien MG. Dosis induksi sebesar 2 g/kg BB

dibagi menjadi 2-5 hari. Komplikasi IVIG adalah sakit kepala, anafilaksis, stroke, infark miokard, *deep venous thrombosis*, dan emboli pulmo.¹

D. Timektomi

Pada MG dengan timoma, harus dilakukan pembuangan tumor dan seluruh jaringan timus. Timektomi pada MG tanpa timoma telah menjadi standar terapi, meskipun belum ada bukti ilmiah mengenai efektivitasnya.¹

Prognosis

Pada MG okular, dalam beberapa tahun >50% kasus berkembang menjadi MG generalisata dan akan sekitar <10% akan terjadi remisi spontan. Sekitar 15-17% akan tetap mengalami gejala okular yang di *follow-up* dalam periode 17 tahun. Sebuah studi dari 37 pasien dengan MG menunjukkan adanya timoma memberikan *outcome* yang lebih buruk.^{8,9}

Simpulan dan Saran

Myasthenia gravis timbul akibat produksi autoantibodi patogenik yang berikatan dengan *neuromuscular junction* dengan gejala klinis kelelahan dan kelemahan otot rangka. Pasien dapat

menikmati hidup normal dan produktif ketika penyakit ini diobati dengan adekuat. Oleh karena itu, pemberian tata laksana yang tepat sedari awal serta kontrol teratur akan dapat membantu pasien menikmati hidup normal.

Daftar Pustaka

1. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. 2018. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*. 36(2):311-337.
2. Sosinsky MS dan Kaufmann P. 2007. *Myasthenia Gravis & Other Disorders of the Neuromuscular Junction*. in: *Brust JCM (ed.). Neurology: Current Diagnosis and Treatment*. USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill. Hal. 350-356.
3. Drachman DB dan Amato AA. 2006. *Myasthenia Gravis and other Disease of the Neuromuscular Junction*. In : *Hauser SL.ed. Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. San Fransisco: McGraw-Hill. Hal. 527-535.
4. Small GA dan Aloji M. 2003. *Myasthenia Gravis*, In: *Principles and Practise of Emergency Neurology*. Cambridge University Press. Hal. 180-184.
5. Roberts JR dan Kaiser LR. 2008. *Anterior mediastinal neoplasms in Fishman's pulmonary diseases and disorders, fourth edition; volume two*. McGraw Hill. Hal 1597-1601.
6. Mary P, Servais L, dan Vialle R. 2018. Neuromuscular diseases: Diagnosis and management. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 104:S89-S95.
7. Nicolle MW. 2002. Myasthenia Gravis. *The neurologist*. 8(1): 2-21.
8. Kothari MJ. 2004. Myasthenia Gravis. *JAOA*. 104(9): 377-384.

9. Pinzon R. 2009. Myasthenia Gravis. *Cermin Dunia Kedokteran*. 172(36): 413-416.
10. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville. 2010. *BMC Neurology*. 10: 46.
11. Wang S, Breskovska I, Gandhi S, Punga AR, Guptill JT, Kaminski HJ. 2018. Advances in autoimmune myasthenia gravis management. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 18(7): 573-588.
12. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. 2018. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurologic Clinics*. 36(2): 379-394.