

Terapi *plasma exchange* pada krisis miastenik

¹*Yulia Trisna, ²Fanny Adhy P, ²Reno Bestari

¹) Residen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS Dr. M. Djamil Padang; ²) Staf Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS Dr. M. Djamil Padang

*Email: yuliatrisna89@gmail.com

Abstrak. Krisis miastenik adalah perburukan gejala yang terjadi pada pasien miastenia gravis, ditandai dengan kondisi gagal nafas. Sebanyak 15-20 % pasien miastenia gravis mengalami krisis miastenik dalam kehidupannya. Mortalitas akibat krisis miastenik pada saat ini mulai menurun, salah satunya adalah karena peran terapi *plasma exchange* (PE). Terapi PE dapat menghilangkan substansi seperti antibodi yang bersifat patologis, kompleks imun, dan sitokin, dari plasma, kemudian diganti dengan cairan pengganti. Pada laporan ini, kami membahas kasus seorang perempuan 21 tahun yang telah menderita miastenia gravis tipe okular (sejak tahun 2016), masuk ke unit gawat darurat dengan diagnosis krisis miastenik yang dipicu infeksi saluran nafas atas. Pasien dirawat di unit perawatan intensif dan mendapat dukungan ventilator mekanikal, kemudian dilakukan tindakan terapi *plasma exchange* dengan hasil perbaikan luaran klinis.

Kata kunci: Krisis miastenik, *plasma exchange*

Abstract. Myasthenic crisis is a worsening of symptoms that occurs in patients with myasthenia gravis, characterized by respiratory failure. As many as 15-20% of patients with myasthenia gravis experience a myasthenic crisis in their life. Mortality due to myasthenic crisis is currently starting to decline, one of which is because of the role of plasma exchange (PE) therapy. PE therapy can remove substances, such as pathological antibodies, immune complexes, and cytokines, from plasma and replace them with fluid replacement. In this report, we discuss the case of a 21-year-old woman who had suffered from ocular type myasthenia gravis (since 2016), admitted to the emergency department with a diagnosis of myasthenic crisis triggered by upper respiratory tract infection. The patient was treated in the intensive care unit and received mechanical ventilator support, then plasma exchange therapy was performed with improved clinical outcome.

Keywords: Myasthenic crisis, plasma exchange

Pendahuluan

Miastenia gravis (MG) merupakan penyakit autoimun yang disebabkan oleh antibodi yang menyerang langsung pada reseptor asetilkolin (anti-AChR) di membran paska sinaps *motor end plate* sehingga mengakibatkan berkurangnya jumlah reseptor asetilkolin dan akhirnya terjadi penurunan potensial aksi membrane sinaps. Miastenia Gravis ditandai dengan kelemahan yang fluktuatif pada otot-otot ekstra okuler, bulbar, dan otot-otot pernafasan.¹⁻³

Pada pasien MG dapat terjadi kegawatdaruratan berupa krisis miastenik. Krisis miastenik (KM) adalah perburukan gejala yang terjadi akibat provokasi faktor-faktor eksternal mengakibatkan

kelemahan otot pernafasan/ bulbar yang berat sehingga membutuhkan dukungan ventilasi. Krisis miastenik ini merupakan suatu kasus yang jarang terjadi.⁴⁻⁶ Sekitar 15-20% pasien MG akan mengalami krisis miastenik dalam kehidupannya, sehingga membutuhkan diagnosis yang cepat dan penanganan yang komprehensif.⁷ Mortalitas akibat krisis miastenik pada saat ini mulai menurun karena perbaikan dalam manajemen ventilasi di unit perawatan intensif, selain itu penggunaan imunomodulasi seperti *plasma exchange* (PE) dan immunoglobulin intravena berperan penting dalam manajemen krisis miastenik ini.⁸

Penulis melaporkan manajemen krisis miastenik pada perempuan 21 tahun yang telah menderita MG

selama 4 tahun. Pasien dirawat di unit perawatan intensif dan mendapat dukungan ventilator mekanikal, kemudian dilakukan tindakan terapi *plasma exchange*.

Laporan Kasus

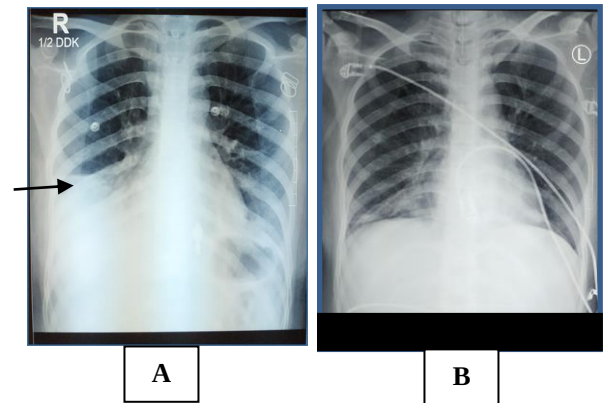
Seorang perempuan berusia 21 tahun datang ke unit gawat darurat dengan keluhan sesak nafas sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit, dan dirasakan memberat dalam 6 jam. Keluhan disertai dengan kesulitan menelan, kedua kelopak mata jatuh, pandangan ganda, dan kelemahan umum. Pasien mengeluhkan batuk dan demam sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit, sudah berobat ke dokter namun keluhan tidak berkurang. Pasien telah menderita MG selama 4 tahun dan kontrol teratur dan mendapatkan piridostigmin 4x60 mg per hari. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit jantung atau penyakit tiroid.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran komposmentis kooperatif, tekanan darah 110/75 mmHg, frekuensi nadi 110 kali/menit, frekuensi nafas 32 kali/menit, dan suhu 36,8 °C. Pemeriksaan sistem pernafasan ditemukan penggunaan otot bantu nafas, suara nafas bronkovesikuler, melemah dan perkusi redup di paru kanan setinggi sela intercostal IV ke bawah. Pada pemeriksaan neurologis ditemukan ptosis bilateral, diplopia, disfagia, disfonia, kelemahan simetris keempat anggota gerak dengan kekuatan motorik (4⁺/4⁺). Pada pemeriksaan *counting test* terbatas, dimana pasien hanya bisa menyebutkan sampai angka 9.

Pemeriksaan darah rutin didapatkan leukositosis (13.580/mm³), dan pada analisa gas darah (AGD) didapatkan kesan gagal nafas tipe 1 (pH:7.34, pO₂: 57.7, pCO₂: 41, SaO₂: 88,8%). Pada pemeriksaan rontgen toraks tampak gambaran infiltrat dikedua lapangan paru dan perselubungan homogen di paru kanan bawah yang mengarah pada infeksi dan atelektasis (gambar 1A). Dengan demikian, dari hasil anamnesis dan pemeriksaan, maka pasien didiagnosis mengalami krisis miastenik yang dipresipitasi oleh infeksi saluran pernafasan dengan komplikasi atelektasis. Pasien dirawat di unit perawatan intensif, dilakukan intubasi endotrakheal dan didukung ventilator mekanikal. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan AGD (pH: 7.35, pO₂: 131, pCO₂: 39, SaO₂: 99%) dan rontgen toraks ulang dengan hasil perbaikan (gambar 1B). Pasien ditatalaksana dengan pemberian antibiotik meropenem 3x1 gr sesuai hasil kultur. Pada hari rawatan ke 11, dilakukan tindakan *percutaneous dilatation tracheostomy* (PDT). Kemudian pada hari rawatan ke 14 diberikan terapi PE (1-1,5 volume plasma) sebanyak 3 sesi, diikuti

pemberian piridostigmin 60 mg per oral tiap 5 jam, dan metilprednisolon 8 mg per oral tiap 8 jam.

Perbaikan klinis tampak setelah dilakukan terapi PE, ditandai dengan pasien sudah bisa bernafas spontan dengan nyaman dan dilakukan *weaning* dari ventilator mekanik. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital stabil dan pemeriksaan neurologis tidak ditemukan ptosis dan kekuatan motorik sudah kembali normal, namun masih terdapat diplopia dan disfagia. Pasien dipindahkan ke ruang rawat neurologi untuk selanjutnya dilakukan fisioterapi. Pasien pulang pada hari rawatan ke 28 dengan masih memiliki gejala diplopia dan diberikan terapi piridostigmin 60 mg per oral tiap 5 jam, dan metilprednisolon 8 mg per oral tiap 8 jam.



Gambar 1. Rontgen thorax ulangan di ICU (B) dibandingkan dengan rontgen saat masuk RS (A), terdapat perbaikan dimana sudah tidak tampak gambaran perselubungan pada paru kanan bawah (tanda panah)

Pembahasan

Krisis miastenik merupakan komplikasi serius dari MG dan dapat mengancam nyawa sehingga diperlukan diagnosis segera dan penanganan pasien di ruang perawatan intensif agar dapat ditatalaksana dengan optimal.⁹ Laporan kasus ini membahas tentang seorang perempuan 21 tahun dengan diagnosis krisis miastenik. Pada satu studi terhadap 63 kasus krisis miastenik, didapatkan manifestasi awal berupa kelemahan generalisata pada 76% pasien, kelemahan bulbar 19 %, dan kelemahan otot pernafasan sebanyak 5% pasien.⁵ Pada pasien ini ditemukan tanda gagal nafas disertai gejala ptosis, diplopia, disfagia, disfonia, dan kelemahan keempat anggota gerak.

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada pasien yang sudah diketahui menderita MG, antara lain pemeriksaan *forced vital capacity* (FVC), analisa

gas darah, dan rontgen toraks.³ Pada pasien ini, nilai estimasi *forced vital capacity* didapatkan berdasarkan hasil *counting test*. Pemeriksaan analisa gas darah menunjukkan hasil gagal nafas tipe 1, dan pada rontgen toraks awal tampak kesan infeksi dan atelektasis.

Kelemahan otot pernafasan akan menghasilkan penurunan progresif dari *forced vital capacity* (FVC), dengan manifestasi klinis tertentu (tabel 1). Awalnya terjadi refleks batuk yang melemah, diikuti akumulasi dari sekret, selanjutnya terjadi kegagalan *sigh reflex* menghasilkan manifestasi atelektasis sampai akhirnya terjadi hiperkapnia dan asidosis. Terdapat tes yang mudah dilakukan untuk mengestimasi FVC pasien, yaitu *counting test*, dimana pasien disuruh berhitung sebanyak yang dia mampu dalam satu tarikan nafas. FVC didapat dari jumlah angka terakhir yang dicapai pasien dikalikan 100 mL. Pasien ini hanya dapat menghitung sampai angka 9, sehingga diperkirakan nilai FVC pasien sekitar 900 mL (20mL/kg), yang dapat bermanifestasi sebagai atelektasis.^{10,11}

Tabel 1. Disfungsi respiratori terkait penurunan *forced vital capacity*¹⁰

Forced vital capacity	Manifestation
>65 mL/kg	Normal respiratory function
30 mL/kg	Weak cough, accumulation of secretions
20 mL/kg	Atelectasis
15 mL/kg	Shunting of alveolar blood flow
10 mL/kg	Hypoventilation
5–10 mL/kg	Hypercapnia

Terdapat beberapa faktor pencetus terjadinya krisis miastenik antara lain infeksi saluran pernafasan, pneumonia aspirasi, obat-obatan tertentu, perubahan dosis obat, tindakan bedah (terutama timektomi), dan stres fisik dan emosional. Diantara pencetus tersebut, infeksi saluran pernafasan merupakan faktor tersering.¹⁻³ Pada kasus ini, krisis miastenik dicetuskan oleh infeksi saluran pernafasan atas.

Manajemen krisis miastenik terdiri dari manajemen umum dan spesifik. Manajemen umum antara lain proteksi jalan nafas dan ventilasi, identifikasi dan atasi faktor pencetus, dukungan nutrisi, dan mencegah komplikasi.⁵ Pada pasien ini proteksi jalan nafas dilakukan dengan tindakan intubasi dan pemasangan ventilator mekanik. faktor pencetus berupa infeksi diterapi dengan antibiotik meropenem 1 gram intravena tiap 8 jam. Selain itu juga dukungan nutrisi dan pencegahan komplikasi juga diperhatikan dalam penanganan pasien.

Manajemen spesifik antara lain dengan terapi inhibitor asetilkolinesterase, *plasma exchange*, intravenous immunoglobulin (IVIg), atau terapi imunosupresan dengan kortikosteroid, azatioprin, siklofosamid, siklosporin, mikopenolat, dan takrolimus.⁵ Sebuah studi retrospektif yang membandingkan terapi PE dan IVIg untuk krisis miastenik, melaporkan bahwa luaran respiratori dan fungsional lebih baik pada terapi PE.¹² Pada pasien ini diberikan terapi *plasma exchange*, inhibitor asetilkolinesterase, dan kortikosteroid.

Terapi PE merupakan pilihan pertama untuk krisis miastenik, yang berperan memindahkan faktor-faktor terlarut dalam plasma seperti antibodi patogenik dan sitokin, sehingga memperbaiki status klinis pasien. Pada situasi krisis ini, PE sebaiknya dilakukan dalam 2 hari onset penyakit, untuk mengurangi mortalitas dan komplikasi.^{13,14} Terapi PE biasanya dilakukan sebanyak lima sampai enam sesi setiap selang hari dengan mengeluarkan sebanyak 1-1,5 volume plasma. Perbaikan klinis dapat terlihat setelah sesi ke tiga, dan efek terapi dapat bertahan selama beberapa minggu. Efek samping dari terapi PE antara lain hipotensi, hipokalsemia, trombositopenia, hipotermia, hipokalemia, penurunan faktor koagulasi, dan yang paling bahaya dapat menyebabkan syok anafilaktik, sehingga diperlukan pemantauan saat dilakukan tindakan PE.^{4,15} Pada pasien ini, terapi PE dilakukan pada hari ke-14 sebanyak 3 sesi. Penundaan terapi PE pada pasien ini terkait perizinan, pengadaan bahan, dan ketersediaan staf terlatih. Terdapat studi yang melaporkan bahwa penundaan tindakan PE lebih dari 2 hari sejak onset, berkaitan dengan peningkatan angka mortalitas dan komplikasi.¹⁶ Namun pada pasien ini, tindakan PE dilakukan pada hari ke 14 tanpa menimbulkan komplikasi serius. Keberhasilan terapi PE bisa dipengaruhi beberapa faktor, antara lain *baseline* skor kuantitatif MG yang tinggi atau miastenia gravis berat, jenis kelamin laki-laki, *late onset* penyakit, dan grup MG dengan seropositif.¹⁷⁻¹⁹

Kesimpulan

Krisis miastenik merupakan kegawatdaruratan neurologi yang membutuhkan diagnosis dan terapi yang segera. Plasma exchange merupakan terapi pilihan pada krisis miastenik yang dapat memberikan luaran yang bagus.

Daftar Pustaka

1. Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's Principles of Neurology Tenth Edition. Mc Graw Hill Medical. 2014;1470-83.

2. Hakim M, Susanti L, Arimbawa IK, Kurniani N. Miastenia gravis, dalam : Pedoman tatalaksana GBS, CIDP, MG, Imunoterapi. Jakarta. Penerbit Kedokteran Indonesia. 2018.
3. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*. 2005;03:189-194.
4. Saunders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87:419-25.
5. Jose Americo M, Fernandes S, Jose IS. Neurocritical care of myasthenic crisis in Myasthenia Gravis and Related Disorder. Switzerland. Springer Nature. 2018;12:189-197.
6. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun R, Smith LC, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice- evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis. *J Clin Apheresis*. 2016;31:149-338.
7. Wendell LC, Levine JM. Myasthenia crisis. *The neurohospitalist*. 2011;1(1):16-22.
8. Sharma S, Lal V, Prabhakar S, Agarwal R. Clinical profile and and outcome of myasthenia crisis in tertiary care hospital: a perspective study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(2):203-207.
9. Vern JC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and preoperative care. *Semin Neurol*. 2004;24:75-81.
10. Bershad EM, Feen ES, Suarez JI. Myasthenia gravis crisis. *Southern Med Jour*. 2008;101(1):63-9.
11. Ali SS, O'Connel C, Kass L, Graff G. Single breath counting: a pilot study of a novel technique for measuring pulmonary function in children. *Am J Emerg Med*. 2011;29:33-6
12. Kaminski JH. Treatment of myasthenia gravis in Myasthenia gravis and related disorders, Current clinical neurology, Third edition. Springer Nature. 2018;168-81.
13. Schroeter M, Thayssen G, Kaiser J. Myasthenia Gravis- Exacerbation and crisis. *Neurol Intern Open*. 2018;2:E10-5.
14. Ebadi H, Barth David. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. *Musc Nerv*. 2013;510-4.
15. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimashkie M, Barohn RJ. Treatment of myasthenia gravis. *Neurol Clin*. 2018;36:311-37.
16. Mandawat A, Mandawat A, Kaminski HJ, et al. Outcome of plasmapheresis in myasthenia gravis: delayed therapy is not favorable. *Muscle Nerve*. 2011;43(4):578–84.
17. Katzberg HD, Barnett C, Bril V. Predictors of response to immunomodulation in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2012;45:648-52.
18. Usmani A, Kwan L, Khalil DW, Trivedi J, Nations S, Sarode R. Excellent response to therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis patients irrespective of antibody status. *J Clin Apher*. 2019;1-7.
19. Alemam AI, Abdulrahman AI. Seropositivity in myasthenia gravis as a predictor of response to therapeutic plasma exchange. *J Neurol Res*. 2019;9(1-2):8-13.