

Miastenia Gravis Okular Juvenil: Laporan Kasus (*Juvenile Ocular Myasthenia Gravis: A Case Report*)

Fikta Zakia Nurfaizah¹

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

fiktazakia123@gmail.com



Riwayat Artikel

Diterima pada 1 September 2021

Direvisi pada 16 September 2021

Disetujui pada 17 September 2021

Abstract

Purpose: This study aimed to summarize the general history, physical exam findings, confirmation test, and treatment of a patient with juvenile ocular myasthenia gravis.

Research Methodology: This article is a pediatric RSUD Abdoel Moeloek Lampung case report in April 2021. The subject of the case is a 3-year-old girl who is hospitalized in the hospital ward with juvenile ocular myasthenia gravis.

Result: A 3-year-old girl, an inpatient in the Pediatric Ward, RSUD Abdoel Moeloek Lampung, with complaints of decreased left upper eyelid since three months ago. On physical examination, there was ptosis of the left superior palpebra. Prostigmine test was performed on day 2 of treatment in patients with positive test results. The patient was clinically diagnosed with “Juvenile Ocular Myasthenia Gravis.” Management of the patient during treatment was the injection of methylprednisolone 10 mg/12 hours and neostigmine orally 2.5 mg/8 hours.

Limitations: This case report is limited to juvenile ocular myasthenia gravis cases with a scarce number of cases and rare cases in children.

Contribution: This case report can be helpful in medical education or used as a reference in making relevant case reports and can be applied in the hospital area when there are cases of juvenile ocular myasthenia gravis.

Keywords: *Juvenile Ocular Myasthenia Gravis, Rare Disease, Neuromuscular Junction, Muscle Weakness, Ptosis*

How to Cite: Nurfaizah, F. Z. (2021). Miastenia Gravis Okular Juvenil: Laporan Kasus. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(1), 39-52.

1. Pendahuluan

Miastenia gravis adalah penyakit autoimun yang melibatkan *neuromuscular junction* (NMJ) dari otot rangka. Bermanifestasi sebagai kelemahan otot dengan presentasi klasik berupa kelemahan fluktuatif yang lebih menonjol saat beraktivitas atau kelelahan dan membaik setelah periode istirahat. Biasanya melibatkan otot-otot mata, tenggorokan, dan ekstremitas. Berkurangnya transmisi impuls listrik melintasi *neuromuscular junction* karena pembentukan autoantibodi terhadap protein membran postsinaptik spesifik yang menyebabkan kelemahan otot ini terjadi. Berbagai macam kondisi dapat menjadi pemicu seperti infeksi, imunisasi, operasi, dan obat-obatan. Miastenia gravis dapat menyebabkan komplikasi termasuk krisis miastenia yang merupakan keadaan darurat medis, kelumpuhan pernapasan akut, serta efek samping akibat pengobatan jangka panjang seperti infeksi oportunistik dan keganasan limfoproliferatif (Suresh & Asuncion, 2021).

Miastenia gravis dapat menyerang anak-anak yang disebut dengan miastenia gravis juvenil. Miastenia gravis juvenil ialah penyakit langka, yang didefinisikan sebagai miastenia gravis pada anak-anak di bawah usia 18 tahun. Sementara fenotipe klinisnya mirip dengan miastenia gravis pada orang dewasa. Namun, terdapat beberapa hal yang mempengaruhi tingkat manajemen seperti diagnosis banding yang lebih luas, tingkat remisi spontan yang lebih tinggi, kebutuhan memulai

pengobatan yang tepat sejak dini untuk menghindari morbiditas fisik dan psikososial jangka panjang ([Connell et al., 2020](#)).

Miastenia gravis okular juvenil adalah salah satu jenis dari miastenia gravis yang jarang terjadi pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa, berkisar antara 71% hingga 93% dari semua anak dengan miastenia gravis ([Vanikieti et al., 2018](#)).

Laporan kasus yang penulis sajikan ini, akan membahas lebih lanjut mengenai perjalanan penilaian klinis penulis pada pasien anak usia 3 tahun yang di rawat inap dengan diagnosis miastenia gravis okular juvenil, sehingga membuat kasus ini cukup menarik untuk dibahas.

2. Tinjauan pustaka dan pengembangan hipotesis

Definisi Miastenia Gravis Juvenil

Miastenia gravis merupakan penyakit autoimun akibat gangguan transmisi *neuromuscular junction* melalui aktivasi antibodi terhadap komponen *muscle endplate* yang menyebabkan gangguan transmisi sinaptik. Pada sebagian kasus, antibodi ini diarahkan ke *acetylcholine reseptor* (AChR), namun juga dapat menargetkan *muscle spesific kinase* (MuSK) dan *receptor related low density lipoprotein-4*. Pada kasus anak, miastenia gravis disebut dengan miastenia gravis juvenil yang didefinisikan sebagai miastenia gravis pada anak-anak di bawah usia 18 tahun ([Connell et al., 2020](#)).

Epidemiologi Miastenia Gravis Juvenil

Studi berbasis populasi untuk menentukan kejadian miastenia gravis juvenil menunjukkan kejadian ini merupakan kasus langka dengan variabilitas ras. Sebuah studi kohort di Inggris mengidentifikasi 101 anak (<18tahun) yang memiliki antibodi miastenia gravis juvenil positif (95% AChR dan 5% antibodi MuSK), sebanding dengan tingkat kejadian 1,5 juta orang per tahun. Dari studi ini, hanya sekitar 20% anak yang berusia di bawah 10 tahun saat didiagnosis ([Parr et al., 2014](#)).

Studi kohort di Norwegia terhadap 43 kasus, menunjukkan tingkat insiden 1,6 juta orang per tahun yang mencakup kasus seropositif dan seronegatif ([Popperud et al., 2017](#)). Dari studi ini, tingkat yang lebih rendah menunjukkan pada kasus anak-anak pra-pubertas di bawah 12 tahun sebesar 0,9 juta orang per tahunnya. Pada studi tahun 1996-2009 di Denmark, tingkat kejadian menunjukkan 7 kali lipat lebih tinggi pada kasus dengan usia 10-19 tahun dibandingkan dengan rentang usia 0-9 tahun ([Pedersen et al., 2013](#)).

Insiden di daerah Olmstead Amerika Serikat, pada studi kohort yang lebih besar menunjukkan 1,2 juta orang per tahun tetapi hanya didasarkan pada 2 kasus yang dikonfirmasi ([Mansukhani et al., 2019](#)). Berbeda dengan studi ini, studi di Afrika Selatan dengan kasus antibodi AChR miastenia gravis positif diperkirakan mencakup 75% kasus, menunjukkan tingkat insiden yang lebih tinggi yaitu sebesar 4,3 juta orang per tahun pada mereka yang berusia di bawah 20 tahun ([Mombaur et al., 2015](#)).

Sebuah studi berbasis populasi besar di Cina Selatan menunjukkan bahwa 45% kasus memiliki onset pada masa anak-anak di bawah 14 tahun ([Huang et al., 2013](#)). Sedangkan studi di Taiwan, insiden tertinggi di antara kelompok usia 0-4 tahun pada 8,9 juta kasus dan menurun menjadi 3,7 juta kasus pada kelompok usia 10-14 tahun ([Connell et al., 2020](#)). Begitupun, puncak mayoritas kasus pada kelompok usia 0-4 tahun juga terlihat pada survei prevalensi studi di Jepang ([Murai et al., 2011](#)).

Sehingga secara keseluruhan, studi ini menyoroiti perbedaaan ras pada kasus miastenia gravis juvenil dengan tingkat yang lebih tinggi pada anak-anak di bawah 10 tahun, menunjukkan ras kulit hitam di Afrika Selatan lebih dominan dan sebagiannya terdapat di populasi Cina, Taiwan ataupun Jepang jika dibandingkan dengan studi Eropa pada populasi mayoritas Kaukasia ([Parr et al., 2014](#) ; [Popperud et al., 2017](#) ; [Pedersen et al., 2013](#) ; [Mombaur et al., 2015](#))

Pada studi kohort di Inggris, kasus miastenia gravis juvenil dengan proporsi anak-anak kulit hitam dan Asia meningkat secara tidak proporsional dibandingkan dengan populasi di Inggris yang mendukung adanya perbedaan sebagian kasus dari faktor genetik, bukan dari lokasi geografis ([Vecchio et al., 2020](#)). Pada semua penelitian menunjukkan bahwa variasi gender dengan tingkat yang lebih tinggi terjadi pada wanita, kecuali populasi Afrika Selatan pada kelompok pra-pubertas, sehingga hal ini menunjukkan adanya variasi ras yang mempengaruhi epidemiologi dari miastenia gravis juvenil.

Etiologi Miastenia Gravis Juvenil

Miastenia gravis hampir mirip dengan gangguan autoimun lainnya yaitu terjadi pada individu yang rentan secara genetik. Faktor pencetus yang dapat menjadi pemicu termasuk kondisi seperti infeksi, imunisasi, operasi, maupun obat-obatan. Protein yang umumnya terlibat terhadap produksi autoantibodi adalah *nicotinic acetylcholine receptors* (n-AChR), *muscle-specific kinase* (MuSK), serta *lipoprotein-related protein 4* (LRP4). Kompleks protein Agrin-LRP4-MuSK ialah komponen penting untuk pembentukan dan pemeliharaan *neuromuscular junction* (NMJ), termasuk distribusi dan pengelompokan AChR ([Li et al., 2018](#)).

Patofisiologi Miastenia Gravis Juvenil

Miastenia gravis dimediasi oleh antibodi terhadap komponen *neuromuscular junction* yang mengganggu transmisi sinaptik. Pada sebagian besar kasus miastenia gravis, antibodi patogen terhadap AChR nikotinat berperan dalam menginduksi hilangnya AChR fungsional melalui sejumlah mekanisme. Mekanismenya melalui destruksi *motor end-plate* yang diperantarai komplemen. Efek ini menyebabkan internalisasi dan degradasi di AChR yang secara langsung mengganggu pengikatan ACh ke reseptor. Pada MuSK miastenia gravis, mekanisme patogenik yang tepat kurang jelas diketahui, tetapi diketahui berbeda dengan mekanisme AChR-Ab. Antibodi MuSK bersifat monovalen dan sebagian besar merupakan subkelas IgG4 fiksasi non-komplemen, sehingga tidak dapat mengikat komplemen atau menginternalisasi AChRs. Telah dilaporkan bahwa MuSK-Ab bertindak sebagai pra-sinaptik yang mengganggu fungsi LRP4 dengan penyebaran konsekuensi dari *cluster* AChR ([Connell et al., 2020](#)).

Gambaran Klinis Miastenia Gravis Juvenil

Gejala yang paling umum pada miastenia gravis ialah seperti kelemahan otot ekstraokular yang terjadi sekitar 85% pada pasien. Pasien akan mengalami diplopia, ptosis atau keduanya pada presentasi awal. Gejala ini dapat berkembang menjadi miastenia gravis generalisata yaitu melibatkan otot bulbar, aksial, serta ekstremitas pada 50% pasien dalam periode 2 tahun. Kelemahan otot bulbar dapat menjadi gejala awal pada 15% pasien yang menyebabkan munculnya gejala seperti kesulitan mengunyah atau sering tersedak, disfagia, suara serak serta disartria. Kelemahan anggota badan biasanya melibatkan otot proksimal lebih dari otot distal, dengan tungkai atas lebih terpengaruh daripada tungkai bawah. Kondisi yang disebut dengan krisis miastenia disebabkan oleh keterlibatan otot interkostal dan diafragma, hal ini merupakan keadaan darurat medis yang sering terjadi pada MuSK miastenia gravis ([Suresh & Asuncion, 2021](#) ; [Murthy, 2020](#)).

Miastenia gravis juvenil dapat muncul dalam bentuk okular murni atau dengan keterlibatan otot rangka yang lebih umum. Pada anak-anak, sebagian besar kasus akan muncul ptosis atau derajat oftalmoplegia yang bervariasi dan dapat terjadi secara asimetris ([Connell et al., 2020](#) ; [Vanikieti et al., 2018](#)). Dalam bentuk yang lebih umum, pasien dapat memunculkan kelemahan otot proksimal yang bermanifestasi sebagai kesulitan bangun dari lantai, berlari, naik tangga atau mengangkat tangan di atas kepala. Keterlibatan bulbar dan pernapasan mungkin juga dapat memunculkan disartria, waktu mengunyah makanan yang lebih lama, kesulitan menelan bahkan hingga sesak napas. Gejala dapat berfluktuasi sepanjang hari, biasanya membaik pada pagi hari atau setelah beristirahat ([Evoli et al., 2018](#)). Mirip dengan MuSK-MG dewasa, kasus pediatri tampak dominan terhadap wanita yaitu sekitar 89% yang dipublikasikan ([Skjei et al., 2013](#)).

Anak-anak yang mengalami miastenia gravis juvenil okular murni dapat berkembang menjadi miastenia gravis juvenil generalisata. Mayoritas kasus okular murni menjadi generalisata membutuhkan waktu 6 bulan dari onset gejala dan jarang terjadi jika gejala okular menetap selama lebih dari 2 tahun ([Vanikieti et al., 2018](#) ; [Popperud et al., 2017](#)). Prevalensi miastenia gravis juvenil okular murni dan proporsi yang berubah menjadi generalisata bervariasi di berbagai penelitian dan tampaknya sangat dipengaruhi oleh ras, dengan kasus okular murni terhitung hingga 90% dari studi kohort Asia ([Murai et al., 2011](#) ; [Vecchio et al., 2020](#) ; [Popperud et al., 2017](#) ; [Gui et al., 2015](#) ; [Lee et al., 2016](#)). Miastenia gravis juvenil okular tampaknya juga dikaitkan dengan usia yang lebih muda saat onset dengan tingkat yang lebih tinggi terlihat pada anak-anak pra-pubertas ([Vecchio et al., 2020](#) ; [Popperud et al., 2017](#) ; [Gui et al., 2015](#) ; [Lee et al., 2016](#) ; [Heckmann et al., 2012](#)).

Sebuah perbedaan yang lebih luas pada anak-anak termasuk miopati kongenital, sitopati mitokondria, neuropati demielinasi didapat, serta sindrom miastenia kongenital diperlukan evaluasi yang lebih cermat terutama dalam bentuk miastenia gravis okular murni. Diagnosis alternatif diperlukan termasuk riwayat keluarga yang positif, adanya gejala sejak lahir atau saat bayi, kontraktur otot, skoliosis ataupun tidak ada respon terhadap terapi simptomatik atau immunosupresif. Miastenia gravis neonatus transien dihasilkan dari transfer pasif antibodi ibu dalam rahim dan telah dilaporkan pada 10-20% anak yang lahir dari ibu dengan miastenia gravis ([Hamel & Ciafaloni, 2018](#)). Bayi umumnya datang dengan hipotonia umum, menangis lemah, mengisap buruk, ptosis, serta dalam kasus yang jarang terjadi ialah insufisiensi pernapasan dan mungkin memerlukan ventilasi. Waktu munculnya gejala dimulai dari 48 jam setelah lahir dan secara umum akan sembuh sendiri dalam beberapa minggu hingga bulan. Dalam kasus yang relatif jarang, terjadi miopati persisten telah dilaporkan. Hal ini dirasakan karena hilangnya atau inaktivasi AChR selama perkembangan janin dan disebut *fetal AChR inactivation syndrome* (FARIS) ([Hacohen et al., 2015](#)).

Pemeriksaan fisik dapat mengungkapkan kekuatan otot normal karena pola miastenia gravis yang befluktuatif. Perbaikan akan terlihat setelah periode istirahat atau dengan *ice pack test* pada otot yang terlibat. Biasanya refleks pupil, refleks tendon dalam, serta pemeriksaan sensorik dalam batas normal ([Suresh & Asuncion, 2021](#)). Terdapat juga beberapa tanda yang akan muncul pada pemeriksaan yang dapat mendukung miastenia gravis okular seperti “*Cogan’s lid twitch sign*” yaitu tanda kedutan singkat pada kelopak mata saat mata kembali ke posisi utama dari pandangan ke arah bawah yang berkepanjangan. “*Improvement in ptosis after cooling*” yaitu meletakkan kantong es di atas mata selama 5 menit. “*Curtain sign*” yaitu ptosis yang memburuk pada mata yang tidak terlibat, setelah mengangkat mata yang terkena ([Gilhus et al., 2019](#)). Pengobatan yang tepat dan rujukan segera ke oftalmologi penting untuk menghindari gejala sisa jangka panjang seperti strabismus dan ambliopia ([Connell et al., 2020](#)).

Klasifikasi Klinis: *The Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) membagi miastenia gravis menjadi 5 kelas utama berdasarkan gambaran klinis dan tingkat keparahan penyakit. Setiap kelas memiliki prognosis atau respons yang berbeda terhadap terapi ([Gilhus et al., 2011](#)).

Kelas I: Melibatkan kelemahan otot mata, termasuk kelemahan penutupan mata. Semua kelompok otot lainnya normal.

Kelas II: Melibatkan kelemahan ringan otot selain otot mata. Kelemahan otot mata dengan tingkat keparahan apa pun mungkin dapat terjadi.

Kelas IIa: Melibatkan kelemahan dominan pada ekstremitas, otot aksial, atau keduanya. Mungkin juga melibatkan otot-otot orofaringeal pada tingkat yang lebih rendah.

Kelas IIb: Melibatkan sebagian besar orofaringeal, otot pernapasan, atau keduanya. Dapat melibatkan anggota tubuh, otot aksial, atau keduanya pada tingkat yang lebih rendah.

Kelas III: Melibatkan otot-otot selain otot mata dalam tingkat *moderate*. Kelemahan otot mata dengan tingkat keparahan apa pun dapat terjadi.

Kelas IIIa: melibatkan ekstremitas, otot aksial, atau keduanya secara dominan. Otot orofaringeal dapat terlibat pada tingkat yang lebih rendah.

Kelas IIIb: Melibatkan orofaringeal, otot pernapasan, atau keduanya secara dominan. Ekstremitas, otot aksial, atau keduanya dapat memiliki keterlibatan yang lebih rendah atau dalam tingkatan yang sama.

Kelas IV: Melibatkan kelemahan dalam tingkat *severe* pada otot yang terkena. Kelemahan otot mata dengan tingkat keparahan apa pun dapat terjadi.

Kelas IVa: Melibatkan ekstremitas, otot aksial, atau keduanya secara dominan. Otot orofaringeal dapat terlibat pada tingkat yang lebih rendah.

Kelas IVb: Melibatkan orofaringeal, otot pernapasan, atau keduanya secara dominan. Ekstremitas, otot aksial, atau keduanya dapat memiliki keterlibatan yang lebih rendah atau dalam tingkat yang sama. Mencakup juga terhadap pasien yang membutuhkan NGT tanpa intubasi.

Kelas V: Melibatkan intubasi dengan atau tanpa ventilasi mekanis, kecuali jika digunakan selama manajemen rutin pascaoperasi.

Diagnosis Miastenia Gravis Juvenil

Diagnosis miastenia gravis juvenil paling utama didasarkan pada gambaran klinis, tetapi antibodi positif dan neurofisiologi abnormal menjadi pendukung dari kesan klinis.

Serologi

Tes serologi berguna sebagai tes tambahan dalam penegakkan diagnosis miastenia gravis juvenil. Autoantibodi yang menargetkan AChR adalah yang paling umum, terdapat juga sejumlah tes yang tersedia secara komersial seperti menggunakan *radioimmunoprecipitation assay* (RAI) atau *enzyme linked immunosorbent assay techniques* ([Vecchio et al., 2020](#) ; [Popperud et al., 2017](#) ; [Heckmann et al., 2012](#) ; [Huang et al., 2018](#)). Antibodi lebih mungkin terlihat pada miastenia gravis juvenil generalisata jika dibandingkan dengan miastenia gravis juvenil okular murni. Biasanya, miastenia gravis juvenil okular kemungkinan akan menyumbang tingkat kasus seronegatif yang lebih tinggi ([Vecchio et al., 2020](#) ; [Huang et al., 2018](#)). Hal ini penting untuk menguji ulang pasien dengan seronegatif pada interval 6 bulanan sebagai serokonversi tertunda yang dapat dilihat hingga 5 tahun setelah onset dan terutama pada anak-anak pra-pubertas ([Connell et al., 2020](#)). Pasien yang negatif untuk antibodi AChR juga dapat diuji untuk antibodi MuSK yang mencakup 5-8% dari semua pasien dengan miastenia gravis dan muncul dengan fenotipe yang berbeda ([Evoli et al., 2018](#)).

Neurofisiologi

Neurofisiologi dapat memainkan peran penting dalam diagnosis disfungsi neuromuskular, tetapi secara teknis dapat menjadi tantangan pada kasus miastenia gravis juvenile dan hasilnya akan bergantung pada teknik yang tersedia serta keterampilan operator ([Pitt, 2017](#)). Tes *repetitive nerve stimulation* (RNS) dan *single fiber electromyography* (SFEMG) adalah tes skrining untuk miastenia gravis. Sensitivitas SFEMG mendekati 95%, tetapi membutuhkan aktivasi otot sadar yang seringkali tidak mungkin atau tidak konsisten pada kasus anak. Meskipun lebih sensitif, spesifitas SFEMG ternyata lebih rendah daripada RNS ([Connell et al., 2020](#)). *Stimulated potential analysis using concentric needle electrodes* (SPACE) ialah teknik alternatif di mana saraf dirangsang dan aktivisasi sinyal direkam, teknik ini tidak membutuhkan kooperatif dengan anak sehingga berguna pada kasus miastenia gravis juvenil. Sensitivitas SPACE menunjukkan 92% dicapai pada pasien dengan miastenia gravis juvenil ([Pitt et al., 2017](#)).

Tes Edrophonium

Edrophonium adalah inhibitor antikolinesterase yang bekerja secara cepat dan tahan lama. Pemberiannya dapat diberikan secara intravena sebagai tes diagnostik untuk miastenia gravis juvenil dengan adanya perbaikan gejala sementara setelah pemberian tes edrophonium. Tes ini paling berguna pada gejala ptosis, oftalmoplegia atau disartria, karena gejala-gejala ini dapat dengan mudah dinilai secara cepat. Penggunaannya dalam praktik klinis saat ini sudah terbatas, karena potensi efek sampingnya seperti bradikardia. Sehingga, pada kasus anak saat tes endrophonium dilaksanakan juga perlu adanya pemantauan jantung secara berkala dan ketersediaan peralatan resusitasi yang tersedia ([Connell et al., 2020](#)).

Ice-pack Test

Ketika tes edrophonium dikontraindikasikan pada pasien, *ice pack test* dapat dilakukan. Tes ini dilakukan dengan kompres es yang ditempatkan di atas mata selama 2-5 menit. Kemudian, dilakukan penilaian terhadap adanya perbaikan ptosis ([Suresh & Asuncion, 2021](#)).

Pencitraan

Chest computed tomography (CT) atau *magnetic resonance imaging* (MRI) perlu dilakukan pada pasien yang didiagnosis dengan miastenia gravis untuk menilai timoma. Dalam kasus miastenia gravis okular murni, MRI orbita dan otak perlu dipertimbangkan untuk mengevaluasi setiap lesi massa lokal ([Suresh & Asuncion, 2021](#)).

Tes Laboratorium Lainnya

Miastenia gravis biasanya dapat terjadi bersamaan dengan gangguan autoimun lainnya, sehingga perlu dipertimbangkan untuk dilakukan pengujian terhadap *anti-nuclear antibodies* (ANA), *rheumatoid factor* (RF), dan fungsi tiroid yang direkomendasikan ([Suresh & Asuncion, 2021](#)).

Tatalaksana Miastenia Gravis Juvenil

Penatalaksanaan miastenia gravis juvenil sebaiknya dilakukan oleh tim multidisiplin yang mencakup neurologi pediatrik, oftalmologi, fisioterapi, terapi wicara dan bahasa, serta psikologi. Pengobatan melibatkan kombinasi terapi simptomatik dan immunosupresif, dengan timektomi pada kasus yang sesuai ([Connell et al., 2020](#)).

Terapi Suportif

Manajemen suportif perlu dimulai sejak awal perjalanan penyakit, untuk mengelola dampak dari miastenia gravis terhadap kesehatan fisik dan mental, mengurangi potensi efek samping pengobatan terutama dari kortikosteroid. Pada anak-anak maupun dewasa perlu diperhatikan untuk menghindari kenaikan berat badan yang berlebihan, dengan diet dan pola gaya hidup. Disarankan untuk makan-makanan ringan yang sehat dengan peningkatan asupan buah dan sayuran. Manfaat aktivitas fisik dalam program latihan ialah untuk menghindari kelemahan yang berlebihan. Pada anak-anak, komunikasi dan kerjasama dengan pihak sekolah mungkin dapat menjadi hal penting sebagai rencana pengasuhan pendidikan untuk memastikan bahwa anak-anak yang mengalami miastenia gravis juvenil tidak mengalami keteringgalan dalam akses kurikulum pendidikan ([Connell et al., 2020](#)).

Terapi Simptomatik

Pengobatan simptomatik lini pertama adalah dengan inhibitor kolinesterase (ChE-I) yang paling sering direkomendasikan ialah piridostigmin dimulai dengan dosis 0,5-1 mg/kg, diminum 3-4 kali sehari, dan dosis dapat ditingkatkan hingga 1,5 mg/kg, 5 kali sehari (maksimum 450 mg/hari). Piridostigmin adalah ChE-I non selektif dan yang paling banyak digunakan. Obat ini bekerja pada *neuromuscular junction* dengan mengganggu pemecahan asetilkolin (ACh) meningkatkan ketersediaannya untuk mengikat reseptor nikotinat pasca- sinaptik. Dosis dan waktu dapat disesuaikan dengan jadwal masing-masing anak, seperti 30-60 menit sebelum aktivitas fisik yang signifikan.

Kegagalan untuk menekan gejala dengan dosis sekitar 1 mg/kg, 4 kali per hari, harus mengarah pada pertimbangan terapi immunosupresif, dengan mempertimbangkan tingkat keparahan gejala. Keputusan untuk memulai immunosupresi, tidak boleh ditunda selama beberapa bulan dengan meningkatkan piridostigmin hingga dosis maksimal yang dapat ditoleransi. Hal ini dapat menyebabkan keterlambatan dalam resolusi kelemahan, berdampak pada kegiatan sosial serta pendidikan anak ([Mehndiratta et al., 2014](#)). Efek samping piridostigmin berhubungan dengan stimulasi kolinergik yang berlebihan, termasuk kram perut, diare, hipersalivasi, berkeringat, penglihatan kabur, bradikardia, hipotensi, serta bronkokonstriksi. Respon yang lebih buruk terhadap ChE-I telah terlihat pada pasien MuSK miastenia gravis dengan tingkat efek samping yang lebih tinggi pada dosis standar dan dalam beberapa kasus terjadi perburukan klinis ([Evoli et al., 2018](#)).

Terapi Imunosupresif

Pada setiap anak dengan kelemahan yang signifikan atau gejala bulbar yang berobat ke rumah sakit, pengobatan cepat dengan steroid mungkin perlu dipertimbangkan. Prednisolon digunakan sebagai terapi imunosupresif lini pertama di miastenia gravis juvenil ([Finnis et al., 2011](#)). Dosis awal yang direkomendasikan adalah 0,5 mg/kg setiap hari. Dosis yang lebih tinggi dapat dikaitkan dengan memburuknya gejala miastenia gravis dan hanya dapat diterapkan di rumah sakit pada kasus rawat inap. Dosis dinaikkan secara bertahap, dengan menilai respon hingga maksimum 1,5 mg/kg setiap hari (maksimum: 100 mg) atau 1 mg/kg/hari (maksimum: 60 mg). Dosis yang lebih rendah mungkin diperlukan pada miastenia gravis juvenil okular murni, meskipun hasil pada pasien dengan oftalmoparesis lebih baik jika pasien diobati lebih awal dengan steroid dosis tinggi ([Europa et al., 2018](#)). Manfaat dari pengobatan biasanya akan terlihat dalam beberapa minggu hingga 6 bulan atau lebih lama untuk mendapatkan efek penuh dari dosis pengobatan. Tujuan terapi adalah untuk menginduksi remisi dengan mengurangi kortikosteroid secara bertahap setiap bulan ke dosis pemeliharaan efektif yang paling rendah. Pengurangan dosis (*tapering off*) dapat dimulai dengan mengurangi 5 mg setiap bulan menjadi 15-20 mg per hari bergantian dan kemudian mengurangi 1 mg per bulan untuk penghentian dosis. Terdapat banyak efek samping yang terkait dengan penggunaan steroid, termasuk gangguan mood dan perilaku, gangguan tidur, kenaikan berat badan, pembatasan pertumbuhan, hipertensi, diabetes, osteoporosis, infeksi serta GERD. Dalam upaya mengurangi efek samping yang ditimbulkan, pengobatan pada anak perlu dimulai dengan pemberian vitamin D sesuai dengan pedoman untuk kesehatan tulang dan perlindungan lambung ([Connell et al., 2020](#)).

Terapi lini kedua dapat diberikan jika tidak ada respon terhadap steroid, ketidakmampuan untuk menghentikan steroid sampai dosis efektif minimum, atau timbul efek samping dari penggunaan steroid. Pilihan obat lini kedua ini termasuk azathioprine, mycophenolate mofetil, tacrolimus, rituximab, cyclosporine, serta cyclophosphamide. *Intravenous immunoglobulin* (IVIG) dan *plasma exchange* (PLEX) juga telah digunakan sebagai terapi pemeliharaan ([Liew et al., 2014](#)).

Penggunaan azathioprine dapat diberikan pada miastenia gravis juvenil generalisata ataupun okular murni. Azathioprine adalah analog purin yang bekerja dengan mensupresi proliferasi sel B dan sel T, terjadi konversi menjadi *active metabolite 6 mercaptopurine* oleh *enzyme thiopurine methyltransferase* (TPMT). Dosis azathioprine dimulai dari 1 mg/kg, 1-2 kali sehari dan dapat ditingkatkan 0,5 mg/kg setiap 2-4 minggu menjadi 2,5 mg/kg/hari ([Munot et al., 2020](#)). Azathioprine biasanya dikombinasikan dengan steroid dalam penggunaannya dan telah ditunjukkan dalam uji klinis pasien miastenia gravis dewasa dengan waktu hingga 12 bulan untuk mencapai penggunaan yang efektif ([Connell et al., 2020](#)). Tetapi, penggunaan azathioprine juga memungkinkan pengurangan dosis atau penghentian penggunaan prednisolon. Efek samping dari azathioprine termasuk gangguan gastrointestinal, disfungsi hati serta mielosupresi. Sehingga pasien perlu dilakukan pemantauan terhadap hitung darah lengkap dan tes fungsi hati setiap minggu, hingga mencapai dosis pemeliharaan selama 8 minggu, kemudian dapat dilakukan pemantauan setiap 3 bulan jika parameter tes tetap stabil. Azathioprine aman digunakan pada kehamilan dan anak-anak di semua usia ([Alami et al., 2018](#)).

Mycophenolate mofetil bekerja secara selektif untuk menghambat proliferasi sel B dan sel T, dengan menargetkan sel-sel yang berperan pada jalur sintesis purin ([Connell et al., 2020](#)). Penggunaan mycophenolate mofetil ini dijadikan sebagai agen lini kedua jika pasien tidak toleran atau gagal merespons azathioprine. Efek samping umum yang dapat muncul ialah mual, muntah, diare serta leukopenia pada kasus yang lebih jarang. Mycophenolate telah terbukti teratogenik dan penggunaannya dihindari pada wanita usia subur sebagai pilihan pengobatan jangka panjang ([Coscia et al., 2015](#)).

Tacrolimus adalah inhibitor kalsineurin yang memberikan efek imunosupresif dengan modulasi aktivitas sel T dan mendukung produksi antibodi dalam sel B. Pada tinjauan sistematis dari studi prospektif pada miastenia gravis dewasa menunjukkan efek menguntungkan pada gejala miastenia

gravis dan penggunaannya memberikan efek pengurangan dosis steroid ([Cruz et al., 2015](#)). Studi pada pasien dengan miastenia gravis okular, berusia 7-13 tahun dan durasi penyakit rata-rata 42 bulan. Penggunaan tacrolimus pada follow up 12 bulan, menunjukkan 10 pasien dapat menghentikan penggunaan steroid dan terjadi peningkatan kualitas hidup pasien ([Tozawa et al., 2018](#) ; [Mori et al., 2013](#) ; [Armenti et al., 2013](#)). Efek samping tacrolimus termasuk hipertensi, sakit kepala, tremor, gangguan ginjal, diabetes mellitus onset baru, diare serta keganasan seperti limfoma ataupun peningkatan risiko infeksi ([Connell et al., 2020](#)).

Rituximab adalah antibodi *chimeric monoclonal*, yang bekerja dengan mengikat CD20 pada sel B dan memicu kematian sel. Pemberian rituximab diberikan secara intravena, dengan dosis 375 mg/m²/minggu selama 4 minggu atau dua dosis 750 mg/m² (maksimum 1 g) dengan selang waktu 2 minggu. Jika diperlukan, dosis berulang dapat diberikan, biasanya ketika sel CD19+, CD20+ B mulai meningkat yaitu sekitar 6 bulan. Rituximab dapat digunakan untuk pengobatan kasus refrakter. Pada tinjauan sistematis baru-baru ini, mengidentifikasi 108 pasien miastenia gravis dewasa yang diobati dengan rituximab, menyimpulkan bahwa semua penelitian menunjukkan perbaikan gejala miastenia gravis dan sebagian besar pasien dapat mengurangi penggunaan obat immunosupresif secara bersamaan ([Kaegi et al., 2019](#)). Laporan kasus pediatrik, umumnya menunjukkan hasil yang baik dalam pengobatan miastenia gravis juvenil refrakter ([Barraud et al., 2018](#) ; [Weger et al., 2019](#) ; [Koul et al., 2018](#) ; [Govindarajan et al., 2015](#)). Dilaporkan pada sebuah studi, bahwa penggunaan rituximab pada 5 anak dengan miastenia gravis juvenil refrakter, 3 AChR-Ab positif dan 2 MuSK-Ab positif menunjukkan toleransi yang baik serta pada 2 anak memiliki peningkatan perbaikan yang signifikan, sementara sisanya merespons secara parsial ([Barraud et al., 2018](#)). Remisi lengkap telah dilaporkan dalam 1 kasus MuSK miastenia gravis juvenil ([Govindarajan et al., 2015](#)). Efek samping tidak dilaporkan, tetapi rituximab telah dikaitkan dengan tingkat infeksi yang lebih tinggi termasuk infeksi oportunistik seperti leukoensefalopati multifokal progresif yang dapat menyebabkan penipisan sel B jangka panjang serta hipogammaglobulinemia ([Connell et al., 2020](#)).

Cyclosporine, methotrexate dan cyclophosphamide dapat digunakan sebagai agen immunosupresif alternatif pada miastenia gravis tetapi biasanya dipilih dalam pengobatan kasus refrakter. Cyclosporine telah terbukti efektif sebagai agen hemat steroid pada pasien miastenia gravis dewasa tetapi tingginya tingkat efek samping, terutama toksisitas ginjal membatasi penggunaannya ([Connell et al., 2020](#)). Cyclophosphamide telah terbukti efektif dalam menginduksi remisi pada pengobatan pasien miastenia gravis dewasa kasus refrakter, tetapi dikaitkan dengan kasus kekambuhan yang tinggi kecuali jika digunakan bersamaan dengan terapi immunomodulasi lainnya ([Buzzard et al., 2015](#) ; [Gomez et al., 2020](#)). Efek samping dari penggunaan cyclophosphamide, seperti kanker kandung kemih, keganasan hematologi serta kemungkinan gangguan kesuburan. Risiko ditentukan berdasarkan dosis kumulatif dari waktu ke waktu, sehingga semua pasien perlu diberikan konseling mengenai risiko ini sebelum memulai terapi ([Connell et al., 2020](#)).

Intravenous immunoglobulin (IVIG) digunakan di beberapa kasus neurologis karena mekanisme kerjanya yang beragam ([Connell et al., 2020](#)). Mekanisme kerja IVIG telah terbukti menghambat pengikatan komplemen, menetralkan sitokin patogen, menurunkan regulasi produksi antibodi, meningkatkan remielinasi dan memodulasi fagositosis yang dimediasi reseptor Fc, serta fungsi sel T. Penggunaan IVIG diterapkan dalam kasus eksaserbasi miastenia gravis atau untuk mengoptimalkan fungsi sebelum dilakukan timektomi . IVIG juga efektif sebagai terapi pemeliharaan, tetapi dikarenakan ketersediaannya yang kurang dan biayanya yang mahal perlu dipertimbangkan dalam penggunaannya ([Liew et al., 2014](#)). Dosis tipikal IVIG ialah 1 g/kg yang diberikan secara intravena dan diulang pemberiannya selama 2 hari. Sedangkan dosis pemeliharaan IVIG adalah 1 g/kg yang diulang dengan interval 4-6 minggu bergantung pada respon pasien. Efek samping yang dapat muncul termasuk reaksi infus, ruam, hipertensi, sakit kepala, peningkatan risiko trombotik serta meningitis aseptik ([Connell et al., 2020](#)).

Plasma exchange (PLEX) memiliki mekanisme utama berupa eliminasi autoantibodi patogen dari sirkulasi darah ([Reeves et al., 2014](#)). Mekanisme kerja lainnya adalah mempengaruhi proliferasi

dan fungsi limfosit. Indikasi penggunaannya mirip dengan IVIG, terutama dalam pengobatan eksaserbasi dan induksi stabilitas pra-operasi. Meskipun penelitian pada miastenia gravis dewasa, tidak menunjukkan perbedaan hasil klinis antara IVIG dengan PLEX. Namun telah dilaporkan, penggunaan PLEX mungkin lebih efektif pada kebanyakan pasien dan bekerja lebih cepat dibandingkan dengan IVIG ([Barth et al., 2011](#)). Pada studi multisenter, dari 110 pasien menunjukkan 93% pasien mengalami perbaikan dengan PLEX dibandingkan 61% pasien yang menerima terapi IVIG ([Guptill et al., 2011](#)). Faktor pembatas utama pada anak-anak adalah akses vena yang kurang memadai sehingga penggunaan IVIG mungkin lebih praktis dalam penerapannya ([Connell et al., 2020](#)).

Timektomi

Peran timus dalam patogenesis miastenia gravis didukung oleh sejumlah faktor, termasuk tingginya tingkat patologi timus yang ditunjukkan pada pasien miastenia gravis, korelasi antara kadar antibodi anti AChR dan derajat hiperplasia folikel serta hasil yang menunjukkan perbaikan pasca timektomi ([Berrih, 2016](#)). Hiperplasia timus tidak jarang terjadi pada miastenia gravis juvenil, tetapi timoma jarang terjadi seperti yang dilaporkan di beberapa penelitian kohort ([Gui et al., 2015](#) ; [Castro et al., 2013](#) ; [Chou et al., 2019](#)). Setiap anak perlu memiliki pencitraan timus (CT atau MRI) terlepas dari presentasi klinis. Timoma merupakan indikasi mutlak untuk timektomi, tetapi perannya dalam miastenia gravis *non-thymomatous* tergantung pada status antibodi, usia dan durasi penyakit, serta subtype miastenia gravis. Meskipun belum terdapat uji coba pada pasien anak, tinjauan sistematis baru-baru ini yang mencakup 488 pasien timektomi menunjukkan bahwa sekitar 77% terdapat perbaikan gejala setelah operasi dan 29% pasien mengalami remisi ([Madenci et al., 2017](#)). Namun, sebuah studi melaporkan bahwa prosedur timektomi tidak mengurangi konversi miastenia gravis juvenil okular murni menjadi miastenia gravis generalisata ([Gui et al., 2015](#)).

Meskipun kurangnya studi prospektif yang mengevaluasi timektomi di miastenia gravis juvenil, secara umum diterima bahwa timektomi dianggap sebagai bagian dari manajemen awal pada semua pasien miastenia gravis juvenil generalisata dengan AChR-Ab positif. Peran timektomi kurang jelas pada anak-anak dengan derajat miastenia gravis yang lebih ringan dikarenakan tingkat remisi spontan yang lebih tinggi. Timektomi juga perlu dipertimbangkan pada pasien miastenia gravis juvenil okular dengan AChR-Ab positif yang gagal merespon dengan pengobatan immunosupresif untuk menghindari gejala sisa jangka panjang ([Connell et al., 2020](#)).

Pasien dengan miastenia gravis memiliki peningkatan risiko dalam mengembangkan penyakit autoimun lainnya, seperti *autoimmune rheumatological disease* (ARD) termasuk *rheumatoid arthritis* (RA) dan *systemic lupus erythematosus* (SLE) ([Chang et al., 2019](#)). Studi penelitian di Taiwan yang mengamati 6478 pasien miastenia gravis memiliki risiko berkembangnya ISPA 6 kali lipat lebih tinggi daripada kontrol yang disesuaikan dengan usia dan jenis kelamin. Diketahui tidak terdapat indikasi untuk timektomi pada MuSK miastenia gravis juvenil dan kasus seronegatif dikarenakan perannya yang belum jelas ([Connell et al., 2020](#)).

Manajemen Krisis Miastenia

Krisis miastenia diakibatkan oleh adanya kelemahan neuromuskular yang terjadi secara signifikan sehingga menyebabkan gagal napas dan membutuhkan bantuan pernapasan pada perawatan intensif ([Munot et al., 2020](#) ; [Finnis et al., 2011](#)). Frekuensi krisis miastenia pada miastenia gravis juvenil tidak diketahui dengan jelas tetapi diduga telah menyumbang sekitar 10% kasus yang dilaporkan ([Popperud et al., 2017](#)). Gambaran klinis dari krisis miastenia adalah terjadinya disfungsi bulbar yang memburuk, dispnea serta kelemahan global yang nyata. Anak dengan miastenia gravis juvenil yang menunjukkan tanda-tanda krisis miastenia perlu segera dinilai, dipantau dan pastikan ketersediaan ventilasi jika diperlukan. Pada fase awal gagal napas, ventilasi non-invasif dapat menjadi pilihan. Tetapi, mungkin perlu dipertimbangkan untuk dilakukan intubasi endotrakeal jika terdapat infeksi dan ateletaksis ([Connell et al., 2020](#)).

Langkah pertama, ialah mengidentifikasi pemicu potensial. Skrining dapat dilakukan untuk mengetahui infeksi yang mendasarinya termasuk pneumonia aspirasi. Setiap adanya perubahan

pengobatan atau perburukan kondisi pada pasien perlu dicatat. Perlu diingat bahwa, sejumlah obat yang umum digunakan termasuk beberapa antibiotik juga dapat memperburuk gejala miastenia gravis. Penyesuaian terhadap dosis dan kepatuhan terapi perlu dinilai dikarenakan titrasi dan penghentian pengobatan yang cepat dapat memicu perburukan gejala. IVIG dan PLEX dapat digunakan pada kondisi akut, sedangkan inhibitor kolinesterase dapat dihentikan sementara selama ventilasi. Steroid dapat diberikan, dimulai dengan dosis tertinggi untuk membantu masalah pernapasan pada krisis miastenia ([Connell et al., 2020](#)).

3. Metode Penelitian

Jurnal ini merupakan jenis laporan kasus (*case report*) di bagian Anak RSUD Dr.H. Abdoel Moeloek Lampung pada bulan April 2021. Subjek kasus mencakup satu orang pasien berusia 3 tahun dengan miastenia gravis okular juvenil yang di rawat inap di Bangsal Anak Ruang Alamanda. Laporan kasus ini memberikan rincian kasus seperti deskripsi pasien, riwayat gejala dan tanda, hasil pemeriksaan fisik, hasil pemeriksaan tes konfirmasi serta rencana pengobatan.

4. Hasil dan Pembahasan

Presentasi Kasus

Seorang anak perempuan berusia 3 tahun, pasien rawat inap Bangsal Anak di Ruang Alamanda RSUD Dr.H. Abdoel Moeloek dengan keluhan penurunan kelopak mata atas kiri sejak 3 bulan yang lalu. Orang tuanya melaporkan bahwa, awalnya pada bulan Februari 2021 keluhan yang pertama kali muncul ialah penurunan kelopak mata atas kanan terutama saat kelelahan sehabis bermain pada sore hari dan membaik setelah istirahat, sehingga pasien dibawa berobat ke dokter spesialis mata. 1 bulan kemudian, pada bulan Maret 2021 pasien dibawa kontrol kembali ke dokter spesialis mata dengan keluhan yang bertambah menjadi penurunan kelopak mata kanan dan kiri. Bulan April 2021, Pasien dibawa berobat ke Poliklinik Mata RS Mardi Waluyo dengan keluhan penurunan kelopak mata atas kiri dan kelopak mata atas kanan yang sudah membaik, dokter mendiagnosis Miastenia Gravis Okular, namun dikarenakan tidak ada ketersediaan obat. Pasien dirujuk ke Poliklinik Anak RSUD Dr.H. Abdoel Moeloek dan masuk ke Ruang rawat inap selama 4 hari. Tidak terdapat keluhan seperti sesak napas, suara serak, sulit menelan (disfagia), kesulitan berbicara (disartria) ataupun kelemahan anggota gerak.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan berat badan pasien 16 kg, tinggi badan 96 cm. Tanda vital ; tekanan darah 100/80 , denyut nadi 109 x/menit, laju pernapasan 26 x/menit dan suhu aksila 36,7 C. Pemeriksaan mata ; ptosis pada palpebra superior sinistra, gerakan mata normal. Pemeriksaan neurologis ; nervus facialis dalam batas normal. Pemeriksaan eksremitas superior inferior ; refleks fisiologis +/+, kekuatan motorik 5/5/5 / 5/5/5, tonus baik.

Tes Prostigmin (neostigmin) dilakukan pada hari perawatan ke 2 pada pasien dengan hasil tes positif ; ptosis membaik. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan konfirmasi, pasien di diagnosis klinis dengan “Miastenia Gravis Okular Juvenil”. Tatalaksana pada pasien selama perawatan yaitu injeksi metilprednisolon 10 mg/12 jam dan neostigmin per oral 2,5 mg/8 jam.



Gambar 1. Ptosis palpebra superior sinistra pada pasien

Pembahasan

Kasus yang dijelaskan di atas adalah presentasi yang sangat langka pada kasus anak, meskipun miastenia gravis adalah gangguan *neuromuscular junction* yang paling umum terjadi. Kasus ini menyoroti tentang gejala okular pada miastenia gravis okular juvenil pada pasien anak berusia 3 tahun, dengan ptosis tanpa kelemahan umum lainnya. Kelemahan pada miastenia gravis disebabkan oleh gangguan potensial aksi yang disebabkan oleh kerusakan reseptor asetilkolin pasca-sinaptik karena otot tidak mengalami depolarisasi ([Asgar et al., 2019](#)).

Studi penelitian oleh [Vanikieti et al tahun 2018](#), terhadap rekam medis dari 62 subjek yang berusia kurang dari 15 tahun dengan miastenia gravis okular juvenil, ditinjau secara retrospektif memiliki hasil yang menunjukkan bahwa rasio prevalensi miastenia gravis antara perempuan:laki-laki adalah 1,5:1, ptosis ditemukan pada 60 subjek (96,8%) dan oftalmoparesis total pada 28 subjek (45,2%). Piridostigmin ialah obat yang paling umum digunakan (48,4%) dan paling responsif terhadap gejala ptosis dibandingkan oftalmoparesis. Konversi miastenia gravis okular menjadi generalisata terjadi pada 19,4% subjek, dengan interval waktu rata-rata sekitar 9 bulan dari onset gejala. Sebagian konversi (91,7%) terjadi dalam 2 tahun pertama ([Vanikieti et al., 2018](#)).

Studi penelitian oleh [Fisher & Shah tahun 2019](#), meninjau pengobatan miastenia gravis okular juvenil. Hasil menyajikan bahwa pilihan pengobatan untuk miastenia gravis okular juvenil ialah *steroid sparing agents* termasuk azathioprine, cyclosporine, dan mycophenolate mofetil. Tacrolimus dapat juga digunakan untuk memperbaiki miastenia gravis juvenil termasuk miastenia gravis jenis okular yang refrakter terhadap prednison. Terdapat bukti, bahwa timektomi efektif dalam mengendalikan miastenia gravis okular juvenil termasuk untuk mencegah miastenia gravis generalisata, mengurangi dosis prednison, serta meningkatkan resolusi atau remisi. Pengobatan lain yang dapat digunakan untuk miastenia gravis ialah IVIG, plasmapheresis, dan rituximab, tetapi saat ini belum ada laporan tentang penggunaannya untuk miastenia gravis okular juvenil. Dalam stabilisasi gejala, miastenia gravis juvenil okular dapat menggunakan piridostigmin atau piridostigmin dalam kombinasi dengan prednison oral. Sekitar 25% pasien miastenia gravis juvenil okular dapat mengalami remisi lengkap ([Fisher & Shah, 2019](#)).

5. Kesimpulan

Tantangan utama pada kasus anak dalam membuat diagnosis miastenia gravis okular juvenil ialah memastikan gejala dan tanda yang muncul pada pasien merupakan jenis okular murni atau adanya konversi gejala ke generalisata dengan hanya adanya gejala ptosis saja dan menyingkirkan adanya gejala kelemahan umum lainnya. Ketepatan waktu pengobatan ke fasilitas kesehatan atau rujukan pasien miastenia gravis akan menentukan derajat, menghindari perburukan gejala, adanya gejala *sequele* serta prognosis dari pasien. Pengobatan pada pasien dengan miastenia gravis juvenil, perlu dilakukan evaluasi untuk menghindari kondisi krisis miastenia ataupun terhadap kasus yang sulit diatasi dengan pengobatan awal sebagai kasus refrakter. Prevalensi kasus miastenia gravis okular juvenil yang sangat langka menjadikan alasan utama penulis tertarik untuk membuat laporan kasus ini dalam melatih keterampilan penilaian klinis. Penulis menyarankan agar penulis lain menyusun laporan kasus miastenia gravis juvenil generalisata untuk dapat juga dijadikan sebagai media pembelajaran dan informasi.

Referensi

- Alami, Z., Agier, M.S., Ahid, S., Vial, T., Dautriche, A., Lagarce, L., et al. (2018). Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: a French comparative observational study. *Therapie*, 73:199–207. 10.1016/j.therap.2017.06.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Armenti, V.T., Moritz, M.J., Davison, J.M. (2013). Breastfeeding and tacrolimus: is it a reasonable approach? *Expert Rev Clin Immunol*, 9:623–6. 10.1586/1744666X.2013.811042 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Asgar, H., Sheikh, F.N., Dev, H., Lazarevic, M.B., Hassan, S.A. (2019). An atypical presentation of myasthenia gravis: A Case Report. *Cureus*, 11(4): e4563. doi: 10.7759/cureus.4563

- Barraud, C., Desguerre, I., Barnerias, C., Gitiaux, C., Boulay, C., Chabrol, B. (2018). Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. *Muscle Nerve*, 57:603–9. 10.1002/mus.25965 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Barth, D., Nabavi, N.M., Ng, E., Nwe, P., Bril, V. (2011). Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 76:2017–23. 10.1212/WNL.0b013e31821e5505 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Berrih, A.S. (2016). Role of the thymus in autoimmune myasthenia gravis. *Clin Exp Neuroimmunol*, 7:226–37. 10.1111/cen3.12319 [CrossRef] [Google Scholar]
- Buzzard, K.A., Meyer, N.J., Hardy, T.A., Riminton, D.S., Reddel, S.W. (2015). Induction intravenous cyclophosphamide followed by maintenance oral immunosuppression in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 52:204–10. 10.1002/mus.24536 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Castro, D., Derisavifard, S., Anderson, M., Greene, M., Iannaccone, S. (2013). Juvenile myasthenia gravis: a twenty-year experience. *J Clin Neuromuscul Dis*, 14:95–102. 10.1097/CND.0b013e318253a48e [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Chang, C.C., Lin, T.M., Chang, Y.S., Chen, W.S., Sheu, J.J., Chen, Y.H., et al. (2019). Thymectomy in patients with myasthenia gravis increases the risk of autoimmune rheumatic diseases: a nationwide cohort study. *Rheumatology*, 58:135–43. 10.1093/rheumatology/key236 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Chou, C.C., Su, I.C., Chou, I.J., Lin, J.J., Lan, S.Y., Wang, Y.S., et al. (2019). Correlation of anti-acetylcholine receptor antibody levels and long-term outcomes of juvenile myasthenia gravis in Taiwan: a case control study. *BMC Neurol*, 19:170. 10.1186/s12883-019-1397-0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Connell, K.O., Ramdas, S., Palace, J. (2020). Management of juvenile myasthenia gravis. *Front Neurol*, 11:743. doi: 10.3389/fneur.2020.00743
- Coscia, L.A., Armenti, D.P., King, R.W., Sifontis, N.M., Constantinescu, S., Moritz, M.J. (2015). Update on the teratogenicity of maternal mycophenolate mofetil. *J Pediatr Genet*, 4:42–55. 10.1055/s-0035-1556743 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cruz, J.L., Wolff, M.L., Vanderman, A.J., Brown, J.N. (2015). The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*, 8:92–103. 10.1177/1756285615571873 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Europa, T.A., Nel, M., Heckmann, J.M. (2018). Myasthenic ophthalmoparesis: time to resolution after initiating immune therapies. *Muscle Nerve*, 58:542–9. 10.1002/mus.26172 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Evoli, A., Alboini, P.E., Damato, V., Iorio, R., Provenzano, C., Bartoccioni, E., et al. (2018). Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci*, 1412:82–89. 10.1111/nyas.13518 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Finnis, M.F., Jayawant, S. (2011). Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis*, 2011:404101. 10.4061/2011/404101 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Fisher, K., & Shah, V. (2019). Pediatric ocular myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol*, 26:21(10):46. doi: 10.1007/s11940-019-0593-y
- Gilhus, N.E., Owe, J.F., Hoff, J.M., Romi, F., Skeie, G.O., Aarli, J.A. (2011). Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis*, 2011:847393. [PMC free article] [PubMed]
- Gilhus, N.E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T.M., Verschuuren, J. (2019). Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*, 5:30. 10.1038/s41572-019-0079-y [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gomez, F.E., Garcia, T.S., Bazan, R.L., Cervantes, U.R., Chac, L.G., Lopez, H.J.C., et al. (2020). Intravenous cyclophosphamide monthly pulses in refractory myasthenia gravis. *J Neuro*, 267:674–8. 10.1007/s00415-019-09622-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Govindarajan, R., Iyadurai, S.J., Connolly, A., Zaidman, C. (2015). Selective response to rituximab in a young child with MuSK-associated myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*, 25:651–2. 10.1016/j.nmd.2015.03.014 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Gui, M., Luo, X., Lin, J., Li, Y., Zhang, M., Zhang, X., et al. (2015). Long-term outcome of 424 childhood-onset myasthenia gravis patients. *J Neurol*, 262:823–30. 10.1007/s00415-015-7638-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Guptill, J.T., Sanders, D.B., Evoli, A. (2011). Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*, 44:36–40. 10.1002/mus.22006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Hacohen, Y., Jacobson, L.W., Byrne, S., Norwood, F., Lall, A., Robb, S., et al. (2015). Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome: a myopathy due to maternal antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2:e57. 10.1212/NXI.000000000000057 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Hamel, J., Ciafaloni, E. (2018). An update: myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin*, 36:355–65. 10.1016/j.ncl.2018.01.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Heckmann, J.M., Hansen, P., Van, T.R., Lubbe, E., Janse, V.R.E., Wilmshurst, J.M. (2012). The characteristics of juvenile myasthenia gravis among South Africans. *S Afr Med J*, 102:532–6. 10.7196/SAMJ.5390 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Huang, X., Li, Y., Feng, H., Chen, P., Liu, W. (2018). Clinical characteristics of juvenile myasthenia gravis in southern China. *Front Neurol*, 9:77. 10.3389/fneur.2018.00077 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Huang, X., Liu, W.B., Men, L.N., Feng, H.Y., Li, Y., Luo, C.M., et al. (2013). Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. *Neurol Sci*, 34:911–7. 10.1007/s10072-012-1157-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Kaegi, C., Wuest, B., Schreiner, J., Steiner, U.C., Vultaggio, A., Matucci, A., et al. (2019). Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*, 10:1990. 10.3389/fimmu.2019.01990 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Koul, R., Al-Futaisi, A., Abdelrahim, R., Mani, R., Abdwani, R., Al-Asmi, A. (2018). Rituximab treatment in myasthenia gravis: report of two paediatric cases. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 18:e223–7. 10.18295/squmj.2018.18.02.018 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Lee, H.N., Kang, H.C., Lee, J.S., Kim, H.D., Shin, H.Y., Kim, S.M., et al. (2016). Juvenile myasthenia gravis in Korea: subgroup analysis according to sex and onset age. *J Child Neurol*, 31:1561–8. 10.1177/0883073816666206 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Li, L., Xiong, W.C., Mei, L. (2018). Neuromuscular junction formation, aging, and disorders. *Annu Rev Physiol*, 10;80:159-188. [PubMed]
- Liew, W.K., Powell, C.A., Sloan, S.R., Shamberger, R.C., Weldon, C.B., Darras, B.T., et al. (2014). Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol*, 71:575–80. 10.1001/jamaneurol.2014.17 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Madenci, A.L., Li, G.Z., Weil, B.R., Zurakowski, D., Kang, P.B., Weldon, C.B. (2017). The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. *Pediatr Surg Int*, 33:683–94. 10.1007/s00383-017-4086-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mansukhani, S.A., Bothun, E.D., Diehl, N.N., Mohny, B.G. (2019). Incidence and ocular features of pediatric myasthenias. *Am J Ophthalmol*, 200:242–9. 10.1016/j.ajo.2019.01.004 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mehndiratta, M.M., Pandey, S., Kuntzer, T. (2014). Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*, 13:CD006986 10.1002/14651858.CD006986.pub3 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mombaur, B., Lesosky, M.R., Liebenberg, L., Vreede, H., Heckmann, J.M. (2015). Incidence of acetylcholine receptor-antibody-positive myasthenia gravis in South Africa. *Muscle Nerve*, 51:533–7. 10.1002/mus.24348 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mori, T., Mori, K., Suzue, M., Ito, H., Kagami, S. (2013). Effective treatment of a 13-year-old boy with steroid-dependent ocular myasthenia gravis using tacrolimus. *Brain Dev*, 35:445–8. 10.1016/j.braindev.2012.06.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Munot, P., Robb, S.A., Niks, E.H., Palace, J., EWSC workshop study group. (2020). 242nd ENMC international diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. *Neuromuscul Disord*, 30:254–64. 10.1016/j.nmd.2020.02.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Murai, H., Yamashita, N., Watanabe, M., Nomura, Y., Motomura, M., Yoshikawa, H., et al. (2011). Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci*, 305:97–102. 10.1016/j.jns.2011.03.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Murthy, J.M.K. (2020). Myasthenia gravis: Do the subtypes matter?. *Ann Indian Acad Neurol*, Jan-Feb;23(1):2. [PMC free article] [PubMed]
- Parr, J. R., Andrew, M.J., Finnis, M., Beeson, D., Vincent, A., Jayawant, S. (2014). How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child*, 99:539–42. 10.1136/archdischild-2013-304788 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Pedersen, E.G., Hallas, J., Hansen, K., Jensen, P.E., Gaist, D. (2013). Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996–2009. *Eur J Neurol*, 20:309–14. 10.1111/j.1468-1331.2012.03850.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Pitt, M.C. (2017). Use of stimulated electromyography in the analysis of the neuromuscular junction in children. *Muscle Nerve*, 56:841–7. 10.1002/mus.25685 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Pitt, M.C., McHugh, J.C., Deeb, J., Smith, R.A. (2017). Assessing neuromuscular junction stability from stimulated EMG in children. *Clin Neurophysiol*, 128:290–6. 10.1016/j.clinph.2016.11.020 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Popperud, T.H., Boldingh, M.I., Brunborg, C., Faiz, K.W., Heldal, A.T., Maniaol, A.H., et al. (2017). Juvenile myasthenia gravis in Norway: a nationwide epidemiological study. *Eur J Paediatr Neurol*, 21:312–17. 10.1016/j.ejpn.2016.09.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Reeves, H.M., Winters, J.L. (2014). The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*, 164:342–51. 10.1111/bjh.12629 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Skjei, K.L., Lennon, V.A., Kuntz, N.L. (2013). Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: a case series. *Neuromuscul Disord*, 23:874–82. 10.1016/j.nmd.2013.07.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Suresh, A.B., & Asuncion, R.M.D. (2021). Myasthenia gravis. StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>
- Tozawa, T., Nishimura, A., Ueno, T., Kaneda, D., Miyamae, Y., Chiyonobu, T., et al. (2018). A 5-Year follow-up of triple-seronegative myasthenia gravis successfully treated with tacrolimus therapy. *Neuropediatrics*, 49:200–3. 10.1055/s-0037-1618591 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Vanikieti, K., Lowwongngam, K., Padungkiatsagul, T., Visudtibhan, A., Poonyathalang, A. (2018). Juvenile ocular myasthenia gravis: Presentation and outcome of a large cohort. *Pediatr Neurol*, 87:36-41. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.06.007
- Vecchio, D., Ramdas, S., Munot, P., Pitt, M., Beeson, D., Knight, R., et al. (2020). Paediatric myasthenia gravis: prognostic factors for drug free remission. *Neuromuscul Disord*, 30:120–7. 10.1016/j.nmd.2019.11.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Weger, S., Appendino, J.P., Clark, I.H. (2019). Longstanding and refractory anti-muscle specific tyrosine kinase antibody-associated myasthenia gravis (Anti-MuSK-MG) in a child successfully treated with rituximab. *J Binocul Vis Ocul Motil*, 69:26–29. 10.1080/2576117X.2019.1578164 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].