

NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD) DENGAN ANTIBODI AQP4 POSITIF

Rima Febry Lesmana¹, Anak Agung Mas Putrawati Triningrat¹, Made Paramita Wijayati¹, I Made Agus Kusumadjaja¹, Ida Ayu Sri Indrayani², Gede Kambayana³

¹Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

²Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 1 Mei 2021

Disetujui 31 Mei 2021

Publikasi 31 Mei 2021

Korespondensi: rimafebry87@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Lesmana (et al). 2021.

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) dengan Antibodi AQP4 Positif. Callosum Neurology Journal 4(2): 61-65. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v4i2.138>

ABSTRAK

Latar Belakang: *Neuromyelitis Optica* (NMO) merupakan autoimun demielinasi inflamasi sistem saraf pusat mengenai saraf optik dan sumsum tulang belakang yang jarang ditemukan. Seropositif antiAQP4 dan adanya manifestasi area *postrema* atau *brainstem* memperluas spektrum menjadi *NMO Spectrum Disorder* (NMOSD).

Kasus: Laki-laki berusia 18 tahun awalnya didiagnosa sebagai *OS optic neuritis retrobulbar* dan diberikan *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) dan menunjukkan perbaikan. Lalu empat bulan kemudian didapatkan perburukan visus disertai paraparesis dengan mid-dilatasi kedua mata. Dilakukan pemeriksaan OCT RNFL, MRI

kepala dan *whole spine*, *Visual Evoked Potential* serta antiAQP4 menunjukkan suatu NMOSD.

Diskusi: Pertama kali datang pasien mengarah ke optik neuritis. Adanya serangan baru disertai paraparesis dengan hasil MRI serta seropositif AQP4 yang menunjukkan suatu NMOSD.

Simpulan: Penegakan diagnosa dan pemberian terapi secara cepat dan tepat dapat mengurangi tingkat keparahan dan resiko kekambuhan yang menyebabkan timbulnya kecacatan dan kebutaan yang lebih besar.

Kata kunci: Neuromyelitis Optica, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, AQP4

ABSTRACT

Background: *Neuromyelitis optica* (NMO) is an inflammatory demyelinating autoimmune of the central nervous system affects the optic nerve and spinal cord. Seropositive antiAQP4 and manifestation of *postrema*, or *brainstem* areas extend to *NMO Spectrum Disorder* (NMOSD).

Case: An 18 year old man was initially diagnosed as *retrobulbar optic neuritis OS* and was given the *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) and showed improvement. Then four months later, visual acuity worsened with paraparesis with mid-dilation of both eyes. OCT RNFL examination, MRI of the head and *whole spine*, *Visual Evoked Potential* and antiAQP4

showed an NMOSD.

Discussion: Patient first came with complain with suggesting an *retrobulbar optic neuritis*. The presence of a new attack with paraparesis, MRI results and seropositive AQP4 indicates an NMOSD.

Conclusion: Establishment of diagnosis and administration of therapy quickly and precisely can reduce the severity and risk of recurrence which leads to greater disability and blindness

Keywords: *Neuromyelitis Optica*, *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, AQP4

Latar Belakang

Neuromyelitis Optica (NMO) dahulu dikenal sebagai *Devic disease* merupakan suatu inflamasi demielinasi pada susunan saraf pusat yang sering mengenai saraf optika dan sumsum tulang belakang. Penyakit ini sering terdiagnosa sebagai *Multiple Sclerosis* (MS) walaupun terdapat perbedaan klinis, imunologi, radiologi dan patologi dari MS. Serum antibodi aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) yang terdeteksi pada NMO dapat digunakan untuk membedakan NMO dengan MS yang kemudian dimasukkan dalam kriteria diagnostik NMO. Adanya manifestasi pada area postrema atau batang otak memperluas spektrum NMO menjadi *NMO Spectrum Disorder* (NMOSD). Pengobatan pada NMOSD ini meliputi terapi pada fase akut dan terapi jangka panjang untuk mengurangi resiko kekambuhan. Terapi pada fase akut bertujuan untuk menekan respon inflamasi, meminimalisir kerusakan susunan saraf pusat, dan memperbaiki fungsi neurologis^{1,2,3}.

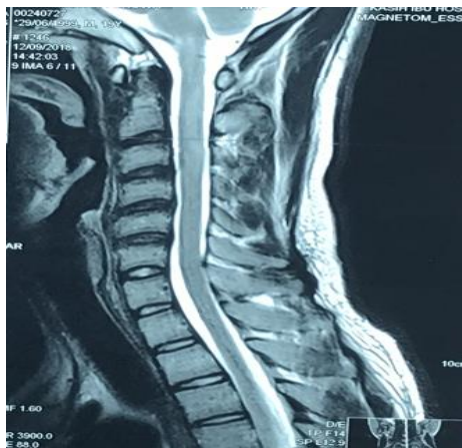
Ilustrasi Kasus

Pasien laki-laki, usia 18 tahun, mengeluh penglihatan mendadak kabur pada mata kiri sejak 2 minggu. Riwayat penyakit sebelumnya, pasien sempat dirawat inap selama 2 minggu dengan keluhan mual, muntah dan cegukan. Riwayat minum alkohol, menggunakan obat-obatan, trauma, penyakit sistemik dan penggunaan kacamata disangkal.

Pemeriksaan fisik awal tanda vital didapatkan dalam batas normal. Pemeriksaan oftalmologi didapatkan visus mata kanan 6/6 dan mata kiri *Light Perception Bad Projection*, tekanan intraokuler kedua mata dalam batas normal, gerak kedua bola mata baik tanpa ada nyeri, dari segmen anterior didapatkan *Relative Afferent Pupillary Defect* positif pada mata kiri. Funduskopi kedua mata dalam batas normal. Pemeriksaan sensitivitas kontras mata kanan log 1,65 dan mata kiri tidak dapat dievaluasi. Pemeriksaan Ishihara dan Fansworth mata kanan dalam batas normal dan mata kiri belum dapat dievaluasi. Pemeriksaan *Optical Coherence Tomography Retinal Nerve Fiber Layer* (OCT RNFL) mata kiri terdapat peningkatan ketebalan serabut saraf retina di kuadran temporal dan inferior. Hasil foto radiologi kepala fokus orbita dengan kontras mengarah ke optik neuritis. Pasien didiagnosa dengan OS Neuritis Retrobulbar dan diberikan terapi *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) selama tiga hari dengan pemberian metilprednisolon 4x250 mg intravena,

mecobalamin 3x500 mcg tablet, kalk 1x1 tablet, dan Ranitidin 2x1 tablet. Visus pasien menjadi 1/300 kemudian dilanjutkan dengan terapi rawat jalan menggunakan prednison oral 1x75 mg, Mecobalamin tablet 3x500 mcg dan Kalk 1x1 tablet dan kontrol setiap minggu ke poli mata. Pasien kontrol teratur dan penurunan dosis prednison 20% setiap minggu hingga selesai, kemudian dilanjutkan dengan pemberian RG Choline 1x1, lapibal 3x500mg dan disarankan untuk kontrol setiap bulan. Hasil pemeriksaan setiap kontrol didapatkan kondisi mata masih sama.

Empat bulan kemudian pasien mengeluhkan mata kanan buram mendadak sejak 3 hari disertai nyeri gerak bola mata. Pasien juga mengeluhkan kedua tangan gemetar dari bahu hingga jari. Pemeriksaan visus didapatkan mata kanan NLP dan mata kiri 1/300 dengan kedua pupil mid-dilatasi. Hasil funduskopi dan OCT RNFL mata kanan didapatkan pembengkakan papil segmental dan mata kiri atrofi. Dilakukan kembali pemeriksaan MRI kepala fokus orbita dengan kontras dengan hasil lesi hiperintens pada area batang otak dan *spinal cord cervical*, observasi *chronic inflammatory demyelinating disorder* dd/ *multiple sclerosis*; tidak tampak tanda-tanda *Space Occupying Lesions* (SOL). Hasil MRI *whole spine* menunjukkan lesi hiperintens T2FS intra batang otak sampai dengan medulla spinalis setinggi tulang servikal 7 dan pada area setinggi thorakal 4-5 (gambar 1), observasi lesi *chronic inflammatory demyelinating disorder* infra tentorial dd/edema spinal cord, myelomalacia. Pasien dilakukan pemeriksaan *Visual Evoked Potential* (VEP) dengan hasil lesi pada nervus optikus kedua mata (gambar 2), dan seropositif antiAquaporin 4. Pasien didiagnosis dengan ODS NMOSD dan mendapatkan terapi ONTT. Pasien juga diberikan terapi injeksi mecobalamin 2x500mcg dan siklofosfamid 500mg/drip. Hari ke tiga ONTT, visus mata kanan menjadi 1/300, pasien dilanjutkan terapi rawat jalan dengan prednison oral. Setelah pemberian siklofosfamid siklus ke-3 disertai steroid oral, visus mata kanan membaik 3/60 dan mata kiri 1/300.



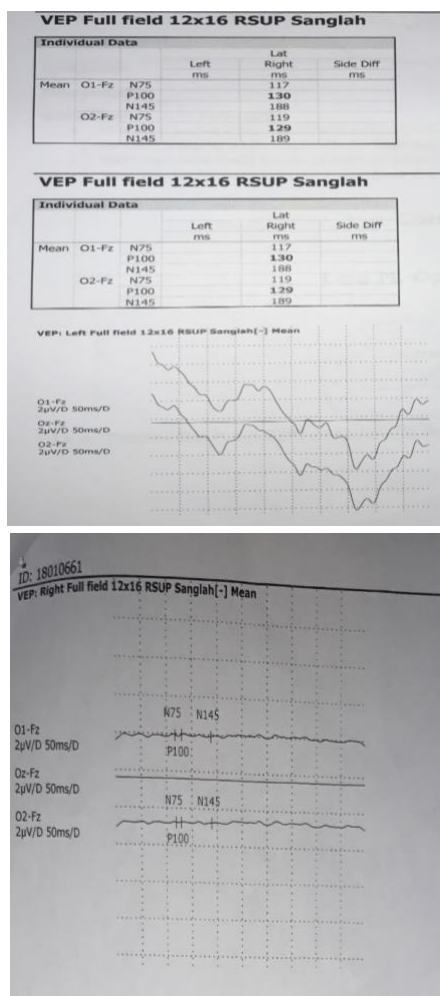
Gambar 1. MRI *Whole Spine* menunjukkan lesi hiperintens T2FS intra batang otak sampai dengan medula spinalis setinggi korpus vertebra C7 dan pada area setinggi korpus vertebra Th4-5

Neuromyelitis optica pada umumnya dengan karakteristik terjadinya *Optic Neuritis (ON)* dan *Transverse Myelitis (TM)*.⁴ Penyakit ini dapat dibedakan dari beberapa jenis penyakit sklerosis lainnya berdasarkan karakteristik klinis dan neuroimaging selain terdeteksinya NMO-IgG. Autoantibodi (NMO-IgG) terhadap aquaporin4 (AQP4) yang merupakan *water channel* diekspresikan oleh astrosit menjadi salah satu penyebab penyakit ini. *The International Panel for NMO Diagnosis (IPND)* pada tahun 2015 telah menetapkan kriteria diagnostik dengan mengelompokkan pasien berdasarkan status AQP4-IgG yaitu pasien dengan seropositif dan seronegatif AQP4-IgG atau mereka dengan status serologis tidak diketahui.¹

Pasien laki-laki dewasa muda dengan riwayat dirawat di rumah sakit karena keluhan mual dan muntah. Beberapa hari kemudian pasien mengeluhkan penglihatan mata kiri kabur secara mendadak. *Neuromyelitis optica* sendiri merupakan demielinisasi inflamasi dari susunan saraf pusat dengan gambaran klinis utama yaitu adanya neuritis optika akut dan mielitis transversa akut. *Myelitis transversa longitudinalis akut* yang luas atau *myelitis transversa terbatas pada cervical spine* sampai ke batang otak merupakan ciri khas dari NMO.

Neuritis optika pada NMO bisa bersifat unilateral atau bilateral. Lesi pada saraf optika pada umumnya luas dan longitudinal dengan predileksi pada segmen posterior dari saraf optika, terutama pada kiasma optika. Lesi ini dapat dilihat dengan pemeriksaan MRI kepala fokus orbita dengan kontras. Pasien dengan NMO 80% mengalami penurunan tajam penglihatan <20/200 selama serangan akut dibandingkan pada pasien MS. Pada ON bilateral didapatkan kehilangan tajam penglihatan yang hebat dengan pemulihan yang buruk (<6/60). Pasien ini di dapatkan keduamata neuritis optika dengan tajam penglihatan mata kanan 1/300 dan mata kiri LPBP dengan keluhan didahului pada mata kiri kemudian mata kanan. Pemeriksaan funduskopi menunjukkan papil optik pada mata kanan edema dan mata kiri atrofi.^{1,2,3}

Kadar serum antibodi AQP4 tidak hanya spesifik untuk mendiagnosa NMO, tetapi juga berkorelasi dengan tingkat aktivitas penyakit. Pengujian AQP4 direkomendasikan selama serangan akut dan sebelum memulai terapi immunosupresif.⁴ Kadar serum antibodi AQP4 yang diperiksa pada pasien ini menunjukkan hasil



Gambar 2. Test VEP menunjukkan lesi pada nervus optikus kedua mata, A. stimulasi pada mata kiri: latensi p100 O1,O2,Oz tidak ada respon, B. stimulasi pada mata kanan : latensi p100 O1,O2,Oz tidak ada respon

Diskusi

positif, sehingga diagnosis NMOSD dapat ditegakkan⁵.

Neuromyelitis optica dapat dibedakan dengan MS dimana MS merupakan penyakit demielinisasi yang mengenai serebelum, saraf optikus dan medulla spinalis (terutama mengenai traktus kortikospinalis dan kolumna posterior). Neuritis optika pada MS bersifat unilateral dan melibatkan sedikit bagian dari saraf optikus dengan sedikit perluasan ke kiasma optikum dibandingkan pada NMOSD. Mielitis pada MS paling sering mengenai satu atau dua bagian medulla spinalis segmen servikal dengan gambaran *patchy*, nodular, atau *ring-shaped*⁶.

Pengobatan pada NMOSD meliputi terapi pada fase akut dan terapi jangka panjang untuk mencegah kekambuhan. Terapi pada fase akut bertujuan untuk menekan respon inflamasi akut, meminimalisir kerusakan susunan saraf pusat, dan memperbaiki fungsi neurologis. Terapi pada tahap akut dengan menggunakan kortikosteroid dan atau plasmaferesis. Pada pasien yang tidak merespon dengan pemberian steroid maka dapat dilakukan plasmaferesis. Terapi jangka panjang dengan menggunakan imunosupresan antara lain mikofenolat mofetil, azatioprin, rituximab, siklofosfamid^{1,2,3}. Penatalaksanaan pada pasien ini yaitu dengan pemberian kortikosteroid dosis tinggi pada tahap akut yaitu dengan metilprednisolon 1gram/hari intravena selama 3-5 hari dilanjutkan dengan pemberian prednison 1mg/kgBB dengan dosis yang diturunkan secara bertahap. Siklofosfamid sebagai imunosupresan juga

diberikan pada pasien ini^{7,8,9}. Serangan akut pada pasien NMO biasanya parah dan menyebabkan morbiditas berat, sehingga pengobatan tidak hanya untuk mengurangi kekambuhan tetapi juga untuk mengurangi keparahan saat serangan akut, seringnya terjadi kekambuhan menyebabkan akumulasi kerusakan neurologi dan kecacatan^{9,10}.

Kesimpulan

Neuromyelitis optica merupakan penyakit inflamasi autoimun yang menyebabkan demielinisasi pada susunan saraf pusat dimana paling umum mengenai saraf optikus dan *spinal cord* yang pada umumnya jarang terjadi. Penyakit NMO dapat dibedakan dari beberapa jenis penyakit sklerosis lainnya berdasarkan karakteristik klinis dan neuroimaging selain terdeteksinya NMO-IgG sehingga diperlukannya pemeriksaan radiologi dan serologi untuk membantu penegakan diagnosa NMO. Serologi AQP4 positif pada pasien ini yang selanjutnya diberikan pengobatan yang sesuai sehingga didapatkan perbaikan tajam penglihatan. Penegakan diagnosa secara cepat dan penatalaksanaan yang tepat dapat mengurangi tingkat keparahan dan kerusakan neurologi serta resiko kekambuhan yang menyebabkan terjadinya kecacatan dan kebutaan yang lebih besar.

Konflik Kepentingan

Tidak ada

Daftar Rujukan

- Huda, S., Whittam, D., Bhojak, M., Chamberlain, J., Noonan, C., & Jacob, A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical medicine (London, England)*, 2019.19(2), 169–176. doi:10.7861/clinmedicine.19-2-169
- Pereira, W. L. de C. J., Reiche, E. M. V., Kallaur, A. P., & Kaimen-Maciel, D. R. *Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. Journal of the Neurological Sciences*, 2015.355(1-2), 7–17. doi:10.1016/j.jns.2015.05.034
- Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T. Weinshenker, B. G. *International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology*.2015.85(2), 177–189
- Jacob, A., McKeon, A., Nakashima, I., Sato, D. K., Elson, L., Fujihara, K., & de Seze, J. *Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2012. 84(8), 922–930. doi:10.1136/jnnp-2012-302310
- Chan, J.W., (ed.). *Optic Nerve Disorders: Neuromyelitis Optica. Optic Neuritis*. 2nd edition. New York: Springer. 2014. 20–27
- Dutra, B. G, José da Rocha, A., Nunes, R. H., & Martins Maia Júnior, A. C. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis—Erratum. RadioGraphics*, 2018. 38(2), 662–662. doi:10.1148/rg.2018184002

7. Bruscolini, A., Sacchetti, M., La Cava, M., Gharbiya, M., Ralli, M., Lambiase, A., & Greco, A. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders- An update. *Autoimmunity reviews*, 2018. 17(3), 195-200.
8. Huang, T. L., Lin, K. H., Wang, J. K., & Tsai, R. K. Treatment strategies for neuromyelitis optica. *Tzu-Chi Medical Journal*, .2018. 30(4), 204.
9. Romeo, A. R., & Segal, B. M. *Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. Current Opinion in Rheumatology*. 2019.31(3), 250–255. doi:10.1097/bor.0000000000000603
10. Kessler, R.A., Mealy, M.A., Levy, M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic. *Curr treat options neurol*. 2016.18:2