

NEUROMIELITIS OPTIK DENGAN ANTIBODI IGG-AQP4 SERONEGATIF

NEUROMYELITIS OPTICA WITH SERONEGATIVE IGG-AQP4 ANTIBODY

Astra Dea Simanungkalit,* Vivien Puspitasari*

ABSTRACT

Optic neuromyelitis (NMO), also known as Devic's disease, is an autoimmune disease that results in recurrent demyelination of the central nervous system, particularly the optic nerve and spinal cord. The IgG antibody is an antibody that has high specificity for NMO-SD and plays an important role in the disease course. However, in a minority of cases, there are patients with NMO-SD with seronegative results. This article reports a case of a woman with an NMO-SD diagnosis without IgG-AQP4 antibodies.

Keywords: Devic's disease, IgG-AQP4, neuromyelitis optic, seronegative NMO

ABSTRAK

Neuromielitis optik (NMO), atau yang dikenal juga dengan penyakit Devic, adalah penyakit autoimun yang mengakibatkan demielinasi rekuren pada sistem saraf pusat, khususnya saraf optikus dan medula spinalis. Antibodi IgG-AQP4 merupakan antibodi yang memiliki spesifisitas tinggi pada NMO-SD dan berperan penting dalam perjalanan penyakit. Meskipun demikian pada sebagian kecil kasus, didapatkan pasien dengan NMO-SD dengan hasil seronegatif. Artikel ini melaporkan kasus seorang wanita dengan diagnosis NMO-SD tanpa adanya antibodi IgG-AQP4.

Kata Kunci: IgG-AQP4, neuromielitis optik, penyakit Devic, seronegatif.

*Departemen Neurologi, Universitas Pelita Harapan-Siloam Hospitals Lippo Village, Banten, Indonesia. **Korespondensi:** simanungkalit.astra@gmail.com

PENDAHULUAN

Neuromielitis optik (NMO), atau yang dikenal juga dengan penyakit Devic, adalah penyakit autoimun yang mengakibatkan demielinasi rekuren pada sistem saraf pusat, khususnya saraf optikus dan medula spinalis. Pada awalnya, NMO dipikirkan merupakan suatu varian dari multipel sklerosis, dimana keduanya berhubungan dengan inflamasi dan demielinasi sistem saraf pusat, namun kemudian dalam perkembangannya, diketahui perjalanan penyakit ini bersifat lebih berat, sehingga lebih banyak menimbulkan disabilitas. Kematian pada penyakit ini disebabkan oleh mielitis pada daerah servikal atau keterlibatan batang otak yang mengakibatkan gangguan pernapasan.^{1,2}

Prevalensi NMO adalah 2-4 per 100.000 individu dan 6-8 kali lebih sering pada wanita dibanding pria. Insidens NMO lebih tinggi pada ras asia dan kulit hitam dibandingkan dengan kaukasia. Median onset adalah 39 tahun, dan 80-90% pasien NMO mengalami neuritis optik mielitis yang hilang timbul.^{1,3} Penemuan besar terkait NMO terjadi pada tahun 2004 dengan ditemukannya antibodi IgG-AQP4 pada 60-90% pasien dengan NMO (NMO

seropositif). AQP4 adalah protein yang diekspresikan pada membrane plasma astrosit di seluruh sistem saraf pusat. Pada pasien NMO, dipikirkan adanya IgG-AQP4 yang berikatan dengan AQP4 pada astrosit yang mengakibatkan sitotoksitas dan kemudian menyebabkan infiltrasi leukosit, pelepasan sitokin dan kerusakan sawar darah-otak. Hal-hal ini pada akhirnya akan mengakibatkan kematian oligodendrosit, hilangnya mielin dan kematian neuron.^{1,3}

Antibodi IgG-AQP4 diketahui memiliki spesifisitas yang tinggi pada kasus dengan diagnosis klinis NMO dan karenanya dimasukkan dalam kriteria diagnosis NMO pada tahun 2002. Kriteria diagnosis NMO adalah adanya karakteristik inti berupa neuritis optik dan mielitis, serta terdapat dua dari tiga kriteria pendukung yaitu gambaran MRI kepala yang tidak sesuai dengan multiple sklerosis saat pasien datang; adanya lesi medulla spinalis yang melibatkan tiga atau lebih segmen; dan terdeteksinya antibodi IgG-AQP4.^{1,2,4} Pada tahun 2007 diperkenalkan istilah *neuromyelitis optica spectrum disorders* (NMO-SD) untuk mengikutsertakan pasien seropositif IgG-AQP4 dengan gejala klinis hanya salah satu dari 2 karakteristik inti (mielitis atau neuritis optik); pasien

tipikal NMO dengan adanya gambaran lesi pada area serebri, diensefalon dan batang otak; pasien seropositif IgG-AQP4 dengan penyakit autoimun lain; dan pasien yang didiagnosis dengan multipel sklerosis optikospinal dan fenotipe MS yang banyak ditemukan di Asia.^{2,4} Meskipun memiliki peranan yang sangat signifikan dalam diagnosis NMO-SD, pada perkembangan selanjutnya, ditemukan pasien dengan klinis NMO-SD dengan hasil seronegatif pada pemeriksaan antibodi IgG-AQP4, sehingga kemudian International Panel for NMO Diagnosis merevisi kriteria diagnosis NMO-SD menjadi NMO-SD dengan antibodi IgG-AQP4 dan NMO-SD tanpa antibodi IgG-AQP4 atau NMO-SD dengan status antibodi IgG-AQP4 tidak diketahui. Dari berbagai studi dilaporkan bahwa NMO-SD tanpa antibodi IgG-AQP4 didapatkan pada 10-50% dari seluruh pasien dengan NMO-SD, dan pada pasien-pasien ini dipikirkan adanya peranan autoantibodi lain seperti *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG).^{1-2,4-5}

Laporan kasus ini membahas penegakkan diagnosis, tatalaksana dan prognosis pada seorang pasien NMO-SD dengan hasil IgG-AQP4 seronegatif.

KASUS

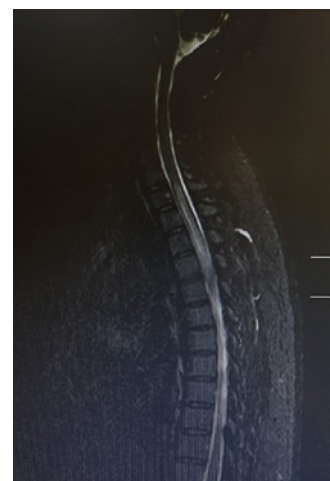
Wanita usia 37 tahun datang dengan keluhan kelemahan kedua tungkai yang semakin memberat sejak 2 hari sebelumnya. Keluhan ini disertai dengan adanya rasa baal dan kesulitan buang air kecil maupun buang air besar. Pasien menyangkal adanya riwayat trauma maupun demam. Enam tahun yang lalu, pasien mengeluhkan gangguan penglihatan yang diawali dengan bintik hitam dan kemudian meluas pada mata sebelah kiri. Untuk keluhan ini pasien didiagnosis mengalami neuritis optik, mendapat terapi metilprednisolon oral, dan keluhan mata sedikit membaik namun penglihatan pasien masih buram. Saat ini tidak ada keluhan baru pada mata pasien.

Pada pemeriksaan neurologis, pasien sadar penuh, ditemukan kelemahan motorik ekstremitas bawah, dengan kekuatan motorik 2 pada tungkai kanan dan 3 pada tungkai kiri, dengan peningkatan tonus kedua ekstremitas bawah. Refleks fisiologis dalam batas normal dan tidak ditemukan refleks patologis. Pada pemeriksaan sensorik ditemukan

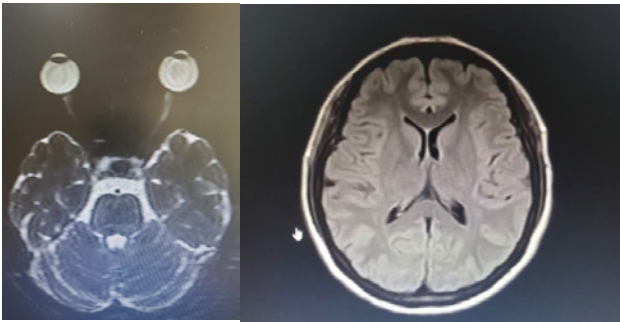
adanya hipestesia setinggi medula spinalis torakal 6 ke bawah. Pasien didiagnosis mengalami mielitis torakal dan kemudian direncanakan untuk dilakukan pemeriksaan penunjang *magnetic resonance imaging* (MRI) *whole spine* dengan kontras dan analisis *liquocerebrospinal* (LCS).

Pada pemeriksaan MRI *whole spine* dengan kontras ditemukan lesi intensitas patologis pada medula spinalis setinggi C7-T6 yang menyangat dengan pemberian kontras terutama pada segmen T2-T3 (Gambar 1). Hasil analisa LCS menunjukkan jumlah sel normal, kadar protein tidak meningkat dan rasio glukosa cairan serebrospinal:serum dalam batas normal. Hasil MRI yang menunjukkan adanya mielitis yang ekstensif ditambah dengan riwayat gangguan penglihatan mengakibatkan kecurigaan pasien mengalami suatu NMO-SD, sehingga direncanakan untuk dilakukan pemeriksaan lanjutan MRI kepala dengan kontras dan antibodi IgG-AQP4. Pada pemeriksaan MRI kepala ditemukan gambaran neuritis optik bilateral (terutama kiri), dan tidak ditemukan adanya lesi intrakranial (Gambar 2). Pada pemeriksaan antibodi IgG-AQP4 didapatkan hasil negatif.

Pasien kemudian diberikan tatalaksana berupa metilprednisolon satu gram per hari selama lima hari. Paska pemberian terapi kortikosteroid, didapatkan perbaikan motorik, dimana kekuatan tungkai bilateral menjadi 3, dan pasien kemudian dipulangkan dengan terapi azathioprine.



Gambar 1. MRI *Whole Spine* dengan Kontras Menunjukkan Gambaran Mielitis Ekstensif pada Medulla Spinalis Setinggi C7-T6.



Gambar 2. Potong Axial MRI Kepala dengan Kontras Menunjukkan Neuritis Bilateral.

PEMBAHASAN

IgG-AQP4 merupakan antibodi yang memiliki spesifisitas tinggi. Dari beberapa studi didapatkan spesifisitas imunoglobulin ini berkisar antara 98,69% hingga 100%. Selain itu kadarnya dalam serum juga berhubungan dengan aktivitas penyakit NMO-SD, dimana terdapat peningkatan sesaat sebelum terjadinya relaps, dan penurunan selama pemulihan. Antibodi ini juga memiliki nilai prognostik, dimana pasien NMO-SD dengan hasil seronegatif IgG-AQP4 memiliki perjalanan penyakit yang lebih ringan dan lebih bersifat monofasik.^{1-2,5-6} Antibodi IgG-AQP4 utamanya diproduksi oleh sel plasma yang terdapat pada darah perifer. Hingga saat ini, belum ditemukan pemicu yang spesifik bagi produksi antibodi ini. Antibodi ini memiliki target primer AQP4, suatu kanal air transmembran dua arah yang banyak terdapat pada kaki astrosit. Antibodi ini memasuki sistem saraf pusat secara difusi pasif pada tempat dimana tidak terdapat sawar darah otak seperti pada area postrema maupun saat terjadi gangguan sawar darah otak akibat infeksi.^{1,2}

Sejak pertama kali dilaporkan dalam publikasi oleh Eugène Devic dan Fernand Gault pada tahun 1894, Neuromielitis Optika atau *Devic's Disease* telah mengalami beberapa kali perubahan kriteria diagnosis. Kriteria diagnostik yang dikeluarkan oleh *International Panel for NMO Diagnosis* (IPND) pada tahun 2015 membuat kategori khusus untuk NMO-SD pada pasien dengan hasil IgG-AQP4 seronegatif atau status antibodi IgG-AQP4 tidak diketahui, yang menyumbang 10-50% dari seluruh pasien NMO-SD. Kriteria diagnosis tersebut adalah:^{1,3,5} [1] Adanya 2 karakteristik inti yang memenuhi kriteria berikut:

a) Setidaknya 1 karakteristik klinis inti neuritis optik, mielitis akut dengan lesi *longitudinally extensive transverse myelitis* (LETM), atau sindrom area postrema. b) Diseminasi waktu (2 atau lebih karakteristik klinis inti yang berbeda). c) Gambaran MRI yang sesuai. [2] Hasil negatif antibodi IgG-AQP4 dengan menggunakan metode deteksi terbaik atau pemeriksaan tidak tersedia. [3] Eksklusi diagnosis banding.

Patofisiologi NMO-SD dengan hasil seronegatif pada pemeriksaan antibodi IgG-AQP4 masih banyak diteliti. Sensitivitas alat yang suboptimal dan rendahnya konsentrasi atau bahkan tidak adanya antibodi IgG-AQP4 pada beberapa saat dalam perjalanan penyakit NMO-SD diduga menjadi alasan. Kemungkinan lain adalah adanya antibodi lain yang memiliki peranan pada patogenesis NMO-SD.⁵ Pasien ini memenuhi kriteria diagnostik NMO-SD tanpa antibodi IgG-AQP4 dimana terdapat karakteristik klinis inti berupa adanya neuritis optik dan mielitis akut dengan lesi LETM yang dibuktikan dengan pemeriksaan MRI, adanya diseminasi waktu, yaitu enam tahun yang lalu dan dua hari sebelum perawatan. Pada kasus ini, beberapa diagnosis banding seperti multipel sklerosis dan infeksi sistem saraf pusat perlu disingkirkan sebelum penegakkan diagnosis NMO-SD tanpa antibodi IgG-AQP4.^{5,6}

Pada pasien ini diagnosis banding MS dapat disingkirkan karena tidak ditemukannya gambaran lesi pada area khas MS pada MRI kepala, yaitu *dawson fingers*, lokasi pada *juxtacortical*, periventrikular dan infratentorial. Selain MS, diagnosis banding infeksi susunan saraf pusat juga harus disingkirkan, terutama sebelum dilakukan pemberian terapi steroid dosis tinggi. Pada pasien diagnosis banding infeksi disingkirkan berdasarkan tidak adanya riwayat demam maupun fokus infeksi di tempat lain seperti tuberkulosis paru. Selain itu, hasil LCS yang tidak menunjukkan peningkatan kadar protein maupun penurunan rasio glukosa serebrospinal:serum, serta tidak adanya gambaran fokus infeksi seperti abses di struktur sekitar medulla spinalis pada MRI juga menyingkirkan kemungkinan diagnosis banding infeksi.

Hingga saat ini, NMO masih merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan. Tatalaksana yang diberikan bertujuan untuk memperbaiki gejala, mengembalikan fungsi neurologis yang terganggu saat terjadi serangan/relaps, serta mencegah terjadinya relaps dengan immunosupresi jangka panjang.¹ Tatalaksana saat terjadi relaps meliputi pemberian metilprednisolon intravena dosis 1g/hari selama 3-5 hari, terapi tukar plasma (*plasma exchange*) sebanyak 5-7 siklus, immunoglobulin intravena 0,4g/kgbb/hari selama 5 hari dan terapi immunoabsorpsi.

Pada pasien ini diberikan Metilprednisolon 1g/hari secara intravena selama lima hari dan didapatkan perbaikan pada kekuatan motorik pasien. Pada pasien yang tidak mengalami perbaikan klinis, dapat dipertimbangkan terapi *plasma exchange*. Bila pada serangan/relaps sebelumnya didapatkan hasil yang baik dengan terapi *plasma exchange*, terapi ini dapat dipertimbangkan menjadi terapi inisial pada relaps berikutnya. Pada pasien yang tidak mengalami perbaikan dengan pemberian steroid dan terapi *plasma exchange*, pemberian immunoglobulin intravena (IVIg) atau terapi immunoabsorpsi dapat dipertimbangkan.^{1,7}

Tahapan terapi berikutnya adalah terapi pemeliharaan untuk mencegah relaps. Pada tahap ini dapat digunakan immunosupresan non-selektif seperti azathioprin, methotrexat, maupun siklofosfamid, baik secara monoterapi maupun secara kombinasi dengan kortikosterid dosis rendah. Pemberian obat-obatan dengan target imun spesifik yang bekerja pada depleksi sel B (rituximab), blokade IL-6 (tocilizumab) dan inhibisi komplemen (eculizumab) juga dapat dipertimbangkan dan berdasarkan penelitian saat ini memberikan hasil yang lebih baik.⁸

Hasil seronegatif IgG-AQP4 pada pasien memberikan prognosis yang lebih baik, dibandingkan pasien yang memiliki antibodi IgG-AQP4. Studi tentang NMOSD menunjukkan bahwa pada pasien seronegatif, gejala NMO seringkali hanya monofasik dengan gejala yang lebih ringan, meskipun demikian pemantauan jangka panjang tetap diperlukan pada semua pasien NMO-SD. Pada pasien ini, follow up hingga 1 tahun kemudian menunjukkan tidak adanya defisit neurologis baru, meskipun demikian

pasien masih disarankan untuk meneruskan terapi azathioprine.¹

Evaluasi dengan pemeriksaan MRI kepala dan medula spinalis dengan kontras perlu dilakukan bila ditemukan adanya defisit neurologis baru. Pemeriksaan antibodi IgG-AQP4 dapat diulang bila di kemudian hari pasien mengalami relaps, karena pada beberapa studi, didapatkan pasien tanpa antibodi IgG-AQP4 yang kemudian berkembang menjadi seropositif.^{2,5}

KESIMPULAN

NMO-SD tanpa antibodi IgG-AQP4 merupakan suatu kelompok dari keseluruhan NMO-SD yang membutuhkan perhatian khusus dalam penegakan diagnosis. Adanya karakteristik inti dan penyingkiran diagnosis banding merupakan kunci penegakan diagnosis. Tatalaksana yang diberikan tidak berbeda antara status serologi seropositif maupun negatif, namun perjalanan penyakit yang lebih ringan dan bersifat monofasik, serta prognosis yang lebih baik umumnya didapatkan pada kasus dengan seronegatif antibodi IgG-AQP4.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014; 176: 149–64.
2. Lana-Peixoto MA, Callegaro D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica – evidences for a new definition. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2012; 70(10): 807-13.
3. Ratelade J, Verkman A.S. Neuromyelitis Optica: Aquaporin-4 Based Pathogenesis Mechanism and New Therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012 September; 44(9): 1519–1530.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, dkk. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85:177–89.
5. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Nakashima I, Fujihara K. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum-The challenges on disease definition and Pathogenesis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014; 72(6):445-50.
6. Badria N, Teleb M, Syed S, Wardi M, Porres-Aguilara M, Cruz-Flores S. Seronegative Neuromyelitis Optica: A Case Report of a Hispanic Male. *Case Report in Neurology*. 2016; 8:102–7.

7. Waliszewska-Prośół M, Chojdak-Łukasiewicz J, Budrewicz S, dkk. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treatment—Current and Future Prospects. *International Journal of Molecular Science*. 2021; 22, 2801.
8. Wallach A, Tremblay M, Kister I. Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurologic Clinics* 39. 2021; 35–49.