

ENSEFALITIS ANTIRESEPTOR NMDA: ENSEFALITIS DENGAN GEJALA AWAL PSIKOSIS

ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS: ENCEPHALITIS PRESENTING WITH EARLY PSYCHOSIS SYMPTOMS

Riwanti Estiasari,* Darma Imran,* Kartika Maharani,* David Pangeran,* Fitri Octaviana,* Dewi Wulandari**

ABSTRACT

Anti N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is seldom found in Indonesia. The atypical initial presentation of psychosis and cognitive disturbance results in underdiagnosed, or even undiagnosed case. This report described a 12-year-old girl presenting with initial psychiatric symptom followed by seizure and oropharyngeal dystonia. Anti-NMDA receptor antibody test carried out on both serum and cerebrospinal fluid (CSF) were positive and no other pathogen was detected in the CSF. Clinical improvement was seen following the third day of methylprednisolone administration. This case demonstrates the importance of considering anti-NMDA receptor encephalitis or the other autoimmune encephalitis as the differential of infective encephalitis. Anti-NMDA receptor antibody test, which can already be performed in Indonesia, will greatly guide to the definitive diagnosis.

Keywords: Encephalitis, NMDA, oropharyngeal dystonia, psychiatric

ABSTRAK

Ensefalitis antireseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) masih jarang ditemukan di Indonesia. Gejala awal yang tidak khas berupa psikosis dan gangguan kognitif menyebabkan keterlambatan diagnosis, atau bahkan tidak terdiagnosis, ensefalitis jenis ini. Berikut dilaporkan kasus seorang perempuan 12 tahun dengan gejala awal berupa gejala psikiatrik yang diikuti dengan kejang dan munculnya distonia orofaring. Pemeriksaan antibodi antireseptor NMDA pada serum dan cairan serebrospinal (CSS) positif dan tidak ditemukan patogen lain pada pemeriksaan CSS. Perbaikan klinis terlihat setelah pemberian metilprednisolon selama 3 hari. Kasus ini memperlihatkan pentingnya mempertimbangkan diagnosis ensefalitis antireseptor NMDA atau ensefalitis autoimun lainnya sebagai diagnosis banding pada kasus ensefalitis infeksi. Oleh karena itu, pemeriksaan antibodi antireseptor NMDA yang telah dapat dilakukan di Indonesia akan sangat membantu proses penegakan diagnosis.

Kata kunci: Distonia orofaring, ensefalitis, NMDA, psikiatrik

*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta; **Departemen Patologi Klinik FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. **Korespondensi:** riwanti.estiasari04@ui.ac.id.

PENDAHULUAN

Ensefalitis adalah inflamasi pada parenkim otak yang bersifat gawat darurat. Ketidaktepatan dalam mendiagnosis etiologi secara cepat dan tepat dapat berujung pada peningkatan morbiditas dan mortalitas. Etiologi yang sering dijumpai pada penyakit ini adalah infeksi, terutama infeksi virus.¹⁻² Sayangnya, masih terdapat dua pertiga kasus ensefalitis dengan etiologi yang tidak diketahui.¹ Etiologi noninfeksi, khususnya akibat autoimun, belakangan ini semakin banyak dijumpai sebagai penyebab ensefalitis dengan klinis yang serupa dengan ensefalitis infeksi.¹⁻²

Ensefalitis antireseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) adalah ensefalitis autoimun yang pertama kali dilaporkan pada tahun 2005 oleh Vitalini dkk dan pada tahun 2007 oleh Dalmau dkk.^{1,3} Dalmau melaporkan 12 kasus perempuan muda dengan

sindrom defisit memori, gejala psikiatrik, penurunan kesadaran, dan hipoventilasi yang kemudian terdeteksi antibodi antireseptor NMDA pada cairan serebrospinal (CSS). Pada ke-12 kasus ensefalitis antireseptor NMDA tersebut, juga ditemukan bukti adanya teratoma ovarium.^{2,4}

Meski prevalensi ensefalitis antireseptor NMDA belum diketahui, observasi lanjutan yang dilakukan oleh Dalmau dkk selama 3 tahun mendapatkan 419 pasien dengan penyakit ini. Selain itu, laporan kasus serupa juga semakin banyak bermunculan. Hal ini mencerminkan ensefalitis autoimun jenis ini merupakan penyebab ensefalitis autoimun tersering setelah ensefalitis diseminata akut (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM).⁵ Penyakit ini juga berkontribusi sebagai 4% penyebab ensefalitis secara umum.^{1,6} Belum banyak dikenalnya

penyakit ini menyebabkan diagnosis ensefalitis autoimun, khususnya ensefalitis antireseptor NMDA yang mencakup 20% di antaranya, menjadi tantangan tersendiri.⁶

Gejala psikosis dan kejang pada penyakit ini seringkali terdiagnosis di awal sebagai gangguan psikiatrik atau epilepsi simtomatik sehingga terjadi kesalahan diagnosis.^{3,6} Keterlambatan dalam mendiagnosis penyakit ini akan berdampak pada potensi gejala sisa pascaterapi serta peningkatan morbiditas dan mortalitas (25% kasus).^{4,5} Selain itu, pemeriksaan antibodi antireseptor NMDA sebagai pemeriksaan baku emas masih belum tersedia di Indonesia.

Berikut kami laporkan kasus ensefalitis antireseptor NMDA pada perempuan usia muda dengan gejala awal perubahan perilaku, beserta manifestasi klinis lain, penegakan diagnosis, dan tata laksana.

KASUS

Seorang perempuan berusia 12 tahun dirujuk ke RS rujukan tersier karena perubahan perilaku sejak 2 minggu. Pasien cenderung diam, mudah tersinggung, menangis, dan berbicara atau meracau tentang alam lain. Ia juga mendengar suara-suara yang berbicara padanya. Keluhan ini disertai dengan tremor pada tangan kanan dan gerakan seperti mengunyah.

Satu minggu setelah perubahan perilaku, terdapat nyeri kepala yang tidak disertai demam, diikuti dengan kejang kelojotan seluruh tubuh. Saat itu ditegakkan diagnosis ensefalitis viral dan gangguan psikotik. Kejang terkontrol dengan asam valproat 3x250mg, tetapi perubahan perilaku tidak mengalami perbaikan.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan skala koma Glasgow (SKG) E4M6V4 dan distonia orofaring berupa mulut mencucu dan lidah terjulur selama kurang lebih 5 menit. Tidak didapatkan defisit neurologis lainnya.

Pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) menunjukkan aktivitas epileptiform di frontal bilateral dan temporo-okspitoparietal kanan, disertai perlambatan fokal di frontotemporal bilateral. Gambaran MRI kepala tidak memperlihatkan adanya lesi patologis intrakranial. Analisis CSS menunjukkan peningkatan hitung sel (13sel/ μ L) dengan dominasi limfosit (80%), sedangkan protein

dalam batas normal (35mg/dL).

Dilakukan pemeriksaan pulasan Gram dan basil tahan asam (BTA) serta *polymerase chain reaction* (PCR) untuk HSV dan EBV pada CSS dengan hasil negatif. Pemeriksaan serologi pada darah memberikan hasil negatif pada IgM dan IgG antirubella, anti-HSV I, anti-HSV II, dan IgM anti-CMV, tetapi memberikan hasil positif pada IgM dan IgG antitoksoplasma (titer 5,520 dan 1743,6IU/mL berturut-turut) serta pada IgG anti-CMV (titer 160,6AU/mL). Dilakukan pemeriksaan antibodi antireseptor NMDA pada serum dan CSS di laboratorium Patologi Klinik RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta dengan metode *mosaic indirect immunofluorescence test* (IIFT) dari Euroimmun® dan didapatkan hasil positif baik pada serum maupun pada CSS.

Berdasarkan hasil tersebut, ditegakkan diagnosis ensefalitis antireseptor NMDA. Pasien mendapatkan terapi metilprednisolon 1x125mg IV selama 2 hari yang dilanjutkan dengan 3x64mg peroral. Untuk mengatasi gejala kejang dan gejala psikotik, pasien mendapatkan natrium valproat 3x250mg dan aripiprazol 1x2mL. Setelah 3 hari pengobatan, distonia orafaring tidak muncul kembali. Perubahan perilaku juga mengalami perbaikan dengan gejala sisa berupa perubahan *mood* yang fluktuatif. Pemeriksaan antibodi antireseptor NMDA diulang kembali setelah 2 minggu terapi dengan hasil masih positif. Hasil EEG ulang tidak menunjukkan gambaran epileptiform, namun masih terdapat kelainan berupa perlambatan fokal di temporoparietal kiri dan temporookspital kanan.

DISKUSI

Ensefalitis antireseptor NMDA adalah salah satu jenis ensefalitis autoimun yang menyerang subunit NR1 reseptor NMDA pada membran sel neuron.¹ Sekitar 70-80% pasien ensefalitis ini adalah perempuan, terutama anak (40%) atau remaja muda.¹ Etiologi tumor lebih sering ditemukan pada perempuan berusia lebih dari 18 tahun (50%).⁴ Pada kasus ini pasien adalah seorang perempuan berusia 12 tahun yang awalnya menunjukkan gejala psikosis akut berupa bicara meracau yang disertai halusinasi. Ditemukan juga gangguan neurologis berupa distonia orofaring.

Gejala psikotik yang diikuti dengan gejala neurologik merupakan salah satu ciri khas ensefalitis antireseptor NMDA. Secara umum gejala ini muncul dalam beberapa fase, yakni fase prodromal (awal), fase munculnya komplikasi neurologi, fase penyembuhan dan relaps, serta fase gejala sisa, baik kognitif maupun perilaku. Pada fase awal (1-3 minggu), gejala yang menonjol adalah gejala prodromal, gejala psikiatrik, dan gangguan kognisi. Pada fase lanjut, gejala yang menonjol adalah gejala neurologik cepat progresif berupa gangguan motorik dan instabilitas otonom.⁴

Gejala prodromal ditemukan pada 70% pasien, dapat berupa sefalgia, demam ringan, mual-muntah, diare, letargi, mialgia, dan/atau gejala infeksi saluran napas atas.^{1,4-5} Gejala psikiatrik berupa psikosis (agitasi dan ketakutan, paranoia, gangguan tidur, waham kebesaran, sifat terlalu religius, labilitas *mood*), serta gangguan bicara dan berbahasa berupa penurunan frekuensi bicara, ekolalia, dan/atau ekopraksia, hingga mutisme yang tidak berkaitan dengan afasia kortikal.^{1,4} Terdapat pula gejala penarikan diri dari kehidupan sosial dan perilaku stereotipik yang muncul dalam waktu beberapa hari (rerata 5 hari, umumnya kurang dari 2 minggu).^{4,5} Pada anak, gejala psikosis kurang dominan, sedangkan gejala gangguan bicara cukup sering ditemukan.²

Disfungsi lobus temporal dengan gejala amnesia dan kejang adalah gejala yang selanjutnya muncul. Gangguan kognitif berupa gangguan memori jangka pendek sering terjadi, tetapi sulit terdeteksi akibat gejala psikiatrik dan gangguan berbahasa. Penurunan fungsi kognitif yang cepat dan progresif tanpa disertai delirium dapat menjadi pertanda dugaan ensefalitis autoimun karena ensefalitis infeksi umumnya didahului oleh delirium. Kejang, baik kompleks maupun motorik, dapat menyerupai diskinesia, sehingga dapat terjadi tata laksana yang kurang ataupun berlebihan. Gejala kejang terjadi pada 80% kasus, berkurang seiring dengan perjalanan penyakit, tetapi dapat muncul secara episodik.⁴ Gejala kejang lebih sering ditemukan pada anak.²

Pada fase lanjut, dapat terjadi disfungsi motorik berupa penurunan respons dengan alterasi antara periode agitasi dan katatonia, gejala pergerakan

abnormal/diskinesia (koreoatetosis ekstremitas dan trunkus, peningkatan gerakan ekstremitas, krisis okologirus, distonia, rigiditas, dan opistotonus).⁴ Salah satu ciri khas penyakit ini adalah diskinesia oro-lingual-fasial (*fish mouthing*) seperti pada kasus ini, yang bisa disalahartikan sebagai kejang.⁵ Gejala tersebut lebih sering menjadi gejala awal yang terlihat pada anak.^{1,4}

Gejala lain yang dapat muncul adalah instabilitas otonom seperti hipertermia, takikardia, hipersalivasi, hipertensi, bradikardia, hipotensi, inkontinensia urin, dan disfungsi ereksi, baik secara simultan maupun episodik.⁴ Ancaman kematian timbul dari instabilitas hemodinamik dan respirasi.¹ Dapat terjadi pula respons disosiatif terhadap stimulus, seperti melawan bukaan mata tetapi tidak berespons atau berespons minimal pada rangsang nyeri.⁵

Aspek lain yang dapat menunjang diagnosis ensefalitis antireseptor NMDA adalah ditemukannya teratoma ovarium dan *testicular germ-cell tumor*, yaitu pada 45% dewasa dan 9% anak perempuan.^{3,5-6} Penemuan asosiasi tumor dan ensefalitis antireseptor NMDAR menyebabkan munculnya dua kategori pada penyakit ini, yakni *classic tumor-associated paraneoplastic disorder* (PND) dan kelainan tanpa tumor yang berhubungan dengan antibodi terhadap permukaan sel neuron atau reseptor sinaptik. Tumor menjadi sumber antigen tak dikenal pada kategori pertama, sedangkan infeksi seperti *Mycoplasma pneumonia* dan virus Epstein-Barr serta retrovirus endogen (1-8% genom manusia) menjadi kostimulator autoimunitas pada kategori kedua.⁶ Hingga saat ini, terdapat dugaan bahwa teratoma pada penyakit ini mungkin memiliki komponen saraf.⁸ Dengan demikian, deteksi tumor perlu dilakukan karena penatalaksanaan dan prognosis yang berbeda.

Terdapat laporan kasus ensefalitis ini dipicu oleh ensefalitis M. tuberculosis yang ditemukan pada kultur CSS, sehingga dapat terjadi kedua jenis ensefalitis tersebut secara bersamaan.¹ Demikian pula adanya laporan kejadian ensefalitis antireseptor NMDA beberapa minggu pascainfeksi HSV yang diduga akibat pajanan sistem saraf pusat terhadap stimulus infeksi yang kuat. Oleh karena itu, diagnosis ini dapat dipertimbangkan pada kasus perburukan pascaensefalitis infeksi.²

Seperti patogenesis autoimunitas lainnya, keberadaan antigen, baik tumor maupun nontumor, akan dideteksi *antigen presenting cell* (APC) yang kemudian merubah ekspresi CD80 dan CD86 serta meningkatkan regulasi reseptor *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I dan II. Selanjutnya, interaksi APC tersebut dan sel T akan berujung pada rusaknya mekanisme toleransi sel T dan pembentukan autoimunitas. Sel T autoreaktif menginduksi hipermutasi sel B melalui reaksi CD40 dan CD40L untuk merubah produksi rantai μ pada IgM menjadi rantai γ pada IgG1 dan IgG3 pada ensefalitis antireseptor NMDA.

Dengan bantuan sitokin yang diproduksi sistem imunitas alamiah dan ligan *Toll-like receptor* (TLR) serta produksi IL-17 dari sel Th17 autoreaktif, terjadi kerusakan sawar darah-otak sehingga sel B autoreaktif melakukan transmigrasi ke sistem saraf pusat. Reaksi silang autoantibodi IgG1 dan IgG3 pada subunit NR1 reseptor NMDA memicu internalisasi reseptor tersebut secara autofagi.⁶ Hal ini mengakibatkan penurunan inhibisi transmitter glutamat pascasinaps serta peningkatan kadar glutamat pada korteks dan subkorteks yang berkontribusi pada munculnya gejala skizofrenia dan gangguan gerak.⁸ Kadar autoantibodi berbanding lurus dengan gejala neuropsikiatrik yang muncul.⁶

Hasil analisis CSS pada kasus ini memperlihatkan pleositosis dengan dominansi limfosit. Laporan kasus terdahulu juga mendapatkan gambaran CSS abnormal berupa pleositosis limfosit, kadar protein yang normal atau meningkat (mencapai 50%), dan dapat terdeteksi *oligoclonal bands* (60% pasien).^{1,4-5} Kelainan CSS semakin nyata ditemukan sejalan dengan durasi perjalanan penyakitnya.¹

Gambaran EEG pada ensefalitis antireseptor NMDA seringkali abnormal tetapi nonspesifik (75%), yakni perlambatan atau disorganisasi aktivitas gelombang delta-teta secara umum atau hanya pada lobus frontotemporal pada fase katatonik, tanpa adanya cetusan epileptik dan tidak berhubungan dengan sebagian besar gerakan abnormal.^{1,4-5} Gambaran tersebut sering dijumpai, tetapi tidak spesifik pada penyakit ini.⁹ Schmitt dkk melaporkan gambaran *extreme delta brush* (letupan aktivitas cepat 30Hz yang bersamaan dengan abnormalitas

gelombang lambat) yang mungkin khas pada penyakit ini, berhubungan dengan derajat penyakit yang lebih berat, dan memiliki prognosis yang lebih buruk.¹⁰ Hal ini tidak ditemukan pada penyakit psikiatrik primer.⁵

Pada kasus ini, tidak terdapat *extreme delta brush*, namun terdapat gambaran epileptiform frontal bilateral temporoooksipitoparietal kanan yang kurang spesifik pada proses perjalanan penyakit. Namun pada evaluasi pascaterapi, gambaran EEG mengalami perbaikan. Gelombang epileptiform tidak dijumpai lagi akan tetapi masih terlihat fokal perlambatan di temporoparietal kiri dan temporoooksipital kanan.

MRI otak pada penyakit ini umumnya normal (50-70%) atau menunjukkan abnormalitas ringan seperti penyangatan pada FLAIR atau pascapemberian kontras (44%) di hipokampus, korteks serebrum atau serebelum, regio frontobasal dan insula, ganglia basalis, dan batang otak, serta lebih jarang pada medula spinalis.^{1,4-5,11} Pada penyakit ini, dapat ditemukan abnormalitas berupa penyangatan pada meningen atau gambaran lesi demielinisasi tanpa penyangatan yang bersifat transien.

Pemeriksaan antibodi antireseptor NMDA merupakan pemeriksaan baku emas untuk menegakkan diagnosis ensefalitis antireseptor NMDA. Bukti klinis dan laboratorium hingga saat ini menunjukkan bahwa antibodi antireseptor NMDA bersifat antigenik, yaitu tingginya kadar antibodi ini berkorelasi langsung dengan perburukan gejala klinis ensefalitis.⁵ Dapat terjadi destruksi neuron permanen akibat eksitotoksitas glutamat dan inflamasi berkepanjangan jika tidak segera diberikan terapi. Finke dkk melakukan kohort skala kecil pada pasien dewasa dengan ensefalitis antireseptor NMDA dan mendapatkan bahwa pasien yang mendapat terapi imunomodulator dalam 3 bulan menunjukkan luaran kognitif yang lebih baik dibandingkan mereka yang terlambat atau tidak mendapat terapi sama sekali.⁵

Diagnosis banding pada kasus ensefalitis antireseptor NMDA dapat beragam sesuai dengan fase penyakit. Sifat khas gejala berupa perubahan neurologis akut, pleositosis pada CSS, serta hipertermia yang muncul secara sporadik umumnya mengarahkan klinisi pada ensefalitis viral. Selain diagnosis banding infeksi akibat virus, gejala psikosis pada fase awal sering terdiagnosis sebagai psikosis

onset baru dan mendapat terapi antipsikotik seperti haloperidol. Setelah memasuki fase berikut dengan gejala pergerakan motorik abnormal seperti rigiditas, instabilitas otonom, peningkatan konsentrasi enzim otot, atau rhabdomyolisis, ensefalitis ini sering terdiagnosis sebagai sindrom neuroleptik maligna.⁵

Pada kasus ini, gejala psikiatrik (perubahan perilaku), demam, dan gangguan neurologis berupa kejang dan distonia orofaring mengarahkan pada ensefalitis antireseptor NMDA. Diagnosis ini ditunjang dengan pemeriksaan CSS berupa pleositosis ringan, pemeriksaan EEG yang menunjukkan aktivitas epileptiform dan perlambatan fokal, dan pemeriksaan antibodi antireseptor NMDA CSS dan serum yang positif. Diagnosis banding berupa ensefalitis viral telah disingkirkan dari hasil PCR HSV dan EBV serta hasil serologi IGM anti-CMV yang negatif. Diagnosis epilepsi dan psikosis juga dapat disingkirkan setelah ditemukannya gangguan organik berupa hasil antibodi antireseptor yang positif.

Hingga saat ini, belum ada panduan tata laksana ensefalitis antireseptor NMDA yang baku. Fokus utama dari tata laksana penyakit ini adalah (1) deteksi dan tata laksana tumor sebagai etiologi serta (2) imunoterapi (Bagan 1).⁵ Dari beberapa tinjauan pustaka dan laporan kasus, tata laksana lini pertama yang dianjurkan adalah metilprednisolon dengan dosis 1 gram per hari selama 5 hari dan *intravenous immunoglobulin* (IVIg) 0,4gram/kg/hari selama 5 hari atau plasmaferesis (Bagan 1).^{2,5,7-8}

Kortikosteroid akan berikatan dengan reseptor glukokortikoid untuk menghambat transkripsi seluruh sitokin proinflamasi sehingga menurunkan efek inflamasi pada kerusakan sawar darah-otak, menurunkan jumlah sel T, menghambat diferensiasi Th1, dan menginduksi apoptosis. Namun pengaruh terapi ini pada sel B tidak terlalu signifikan, sehingga produksi autoantibodi tak banyak menurun. Adapun plasmaferesis bertujuan untuk mengekskresi autoantibodi dari sirkulasi pembuluh darah.

IVIg berperan antara lain (1) berikatan secara langsung pada antibodi (dalam hal ini autoantibodi antireseptor NMDA), protein imunomodulasi seperti sitokin, atau superantigen dan patogen, (2) menghambat fiksasi komplemen pada target jaringan, (3) berikatan dengan reseptor Fc untuk menghambat jalur daur ulang autoantibodi, serta (4) menstimulasi

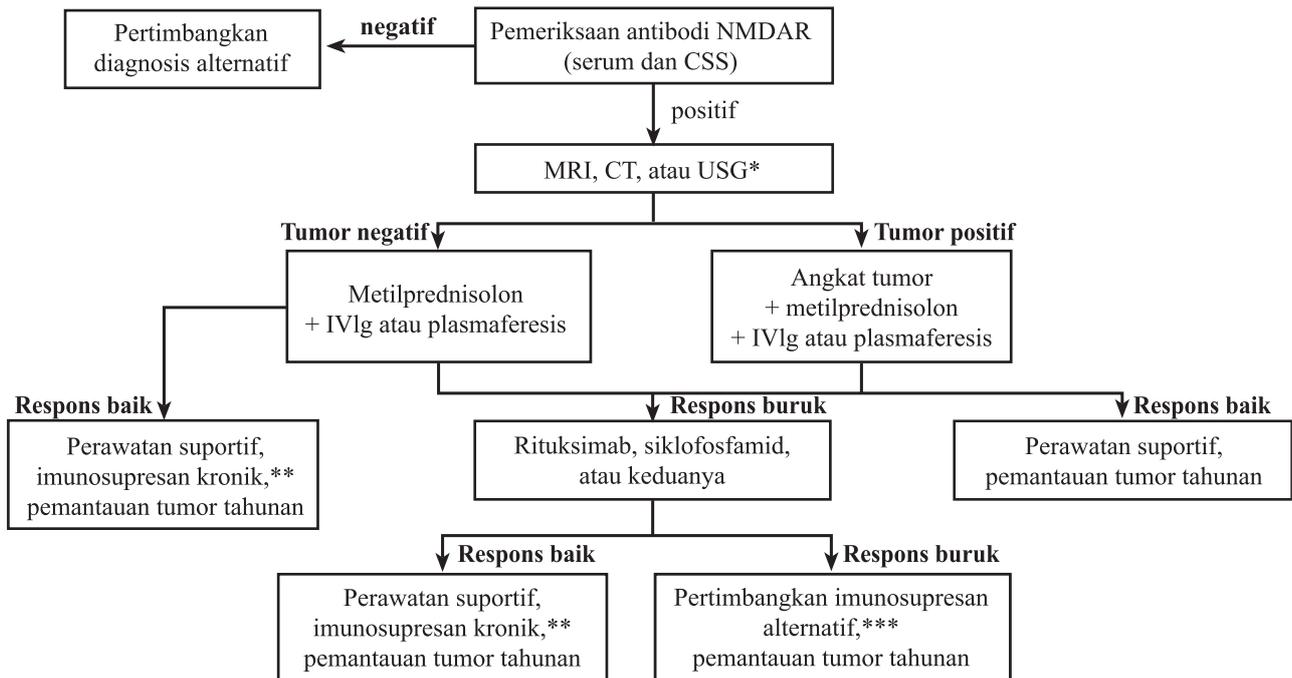
jalur antiinflamasi terkait reseptor Fc. Keseluruhan efek tersebut mencegah produksi autoantibodi dan menghambat ikatan autoantibodi pada reseptor.¹² Dengan demikian, terapi lini pertama memiliki efek antiinflamasi untuk mencegah kerusakan sawar darah-otak lanjutan, menurunkan kadar autoantibodi reseptor NMDA, dan menghambat interaksi autoantibodi tersebut dengan reseptor di otak.

Kelebihan IVIg adalah lebih tidak memperburuk kondisi ensefalitis infeksi pada kasus yang belum definitif.² Respons terapi lini pertama dianggap gagal apabila tidak dijumpai respons atau respons minimal setelah 10-14 hari.² Pada kondisi ini, dapat dimulai terapi lini kedua, yaitu rituksimab 375mg/m²/minggu selama 4 minggu dan/atau siklofosfamid 750mg/m²/minggu selama 4 minggu.⁴ Terapi ini dapat dimulai lebih cepat pada kondisi klinis yang sangat buruk.²

Rituximab adalah antibodi monoklonal dengan target CD20. Terapi tersebut akan menurunkan jumlah sel B CD19+/CD20+ dengan memicu sitotoksitas terkait komplemen, penghentian produksi, dan apoptosis sampai tak terdeteksi hingga 6-9 bulan pascaterapi. Dengan menurunnya jumlah sel B, produksi autoantibodi terhenti pula. Di lain pihak, siklofosfamid adalah agen alkilasi yang toksik terhadap seluruh sel manusia dengan sel hematopoetik menjadi salah satu sel yang paling sensitif.¹² Meski terdapat usulan perihal tata laksana penyakit ini seperti yang dijelaskan sebelumnya, penelitian lanjutan diperlukan untuk menilai efek farmakologi terapi tersebut secara spesifik pada ensefalitis antireseptor NMDA.

Pada ensefalitis antireseptor NMDA dengan etiologi tumor, efektivitas terapi dilaporkan lebih baik dibandingkan pada kasus tanpa tumor. Sebanyak 80% mengalami perbaikan bermakna dengan reseksi tumor dan imunoterapi lini pertama, sedangkan pada ensefalitis antireseptor NMDA tanpa tumor, perbaikan hanya 48% dengan imunoterapi lini pertama ($p=0,001$). Sebesar 70% tumor yang ditemukan pada wanita dengan penyakit ini bersifat jinak.^{1,5} Pada mereka yang tidak memiliki tumor atau mereka yang terlambat mendapatkan tata laksana, tata laksana imunoterapi lini kedua seringkali dibutuhkan.⁵

Belum ada studi yang menjelaskan alasan lebih baiknya respons terapi pada mereka yang memiliki



Bagan 1. Usulan Algoritma Tata Laksana Ensefalitis Antireseptor NMDA⁵

*USG yang disarankan pada wanita adalah USG abdomen dan pelvis atau USG transvaginal, sedangkan USG yang disarankan para pria adalah USG testis; ** Imunosupresan dapat berupa mikofenolat mofetil atau azatioprin selama 1 tahun; ***Pertimbangkan metotreksat oral atau intravena sebagai imunosupresan alternatif.⁴ NMDAR: *N-methyl-D-aspartat receptor*; CSS: cairan serebrospinal; MRI: *magnetic resonance imaging*; CT: *computed tomography*; USG: ultrasonografi; IVIg: *intravenous immunoglobulin*.

tumor. Salah satu hipotesis yang mungkin adalah telah dieksisinya tumor sebagai pemicu terbentuknya autoantibodi. Meski memiliki tumor, mereka yang terlambat mendapatkan tata laksana memiliki respons terapi yang lebih buruk akibat telah terbentuknya sel B memori yang mampu memproduksi autoantibodi tersebut secara rutin.

Terapi dapat berlangsung hingga hitungan bulan untuk mencapai efek terapi maksimal dan dapat dihentikan setelah terdapat perbaikan klinis yang bermakna yang biasanya diikuti dengan penurunan konsentrasi antibodi antireseptor NMDA pada CSS dan serum.² Pada kondisi ini terapi antiepilepsi juga dapat dihentikan.⁵

Terapi antipsikotik yang dianjurkan untuk gejala psikosis pada penyakit ini antara lain quetiapin (untuk agitasi dan gejala psikosis), *thorazine* (untuk kondisi akut yang membutuhkan terapi intravena), dan asam valproat (untuk gejala yang berkaitan dengan *mood*).⁴ Penggunaan haloperidol tidak disarankan karena dapat mengaburkan gejala ensefalitis antireseptor NMDA dengan sindrom

neuroleptik maligna. Demikian pula tidak dianjurkan penggunaan antagonis dopamin karena dapat menyebabkan eksaserbasi diskinesia dan distonia.⁴ Penggunaan benzodiazepin berupa lorazepam hingga 20-30mg atau *electroconvulsive therapy* (ECT) untuk mengatasi gejala katatonia, belum diketahui efikasinya.⁴ Untuk mengatasi gejala gangguan tidur, sering digunakan klonidin, trazadon, dan benzodiazepin.^{4,5}

Sekitar 75% pasien ensefalitis antireseptor NMDA mencapai kesembuhan sempurna atau kesembuhan dengan gejala sisa minimal, sedangkan 25% sisanya mengalami kecacatan yang berat atau meninggal (4%).^{4,5} Perbaikan gejala terlihat dari gejala yang terakhir kali muncul terlebih dahulu.⁴ Pada penelitian dengan jumlah subjek 360 orang dan pemantauan pascaterapi selama minimal 6 bulan, angka mortalitas pada ensefalitis antireseptor NMDA adalah 4% (15 orang) dengan median durasi dari onset hingga kematian adalah 3,5 bulan (rentang 1-8 bulan). Sebagian besar (14 orang) meninggal di ruang perawatan intensif dengan sepsis, henti

jantung mendadak, distres pernapasan akut akibat gagal ginjal, fibrilasi atrium, dan hiponatremia, status epileptikus refraktori, progresi tumor, penghentian dukungan medis, dan penyebab lain yang tidak diketahui. Satu orang meninggal di luar ruang intensif tanpa diketahui penyebabnya.⁴ Angka mortalitas sebesar 7% dilaporkan pada pemantauan 24 bulan.⁴ Morbiditas yang pernah dilaporkan adalah gangguan fungsi kognitif, terutama pada domain atensi, *working memory*, memori episodik, dan fungsi eksekutif, serta perubahan kepribadian.^{2,13}

Angka relaps pada ensefalitis antireseptor NMDA mencapai 20-25%, dengan angka yang lebih tinggi dijumpai pada pasien tanpa teratoma. Risiko relaps berkisar 12% dalam waktu 2 tahun dan lebih tinggi pada pasien tanpa terapi.^{2,4-5} Oleh karena itu, immunosupresan berupa mikofenolat mofetil atau azatioprin dianjurkan untuk diberikan selama minimal 1 tahun setelah imunoterapi inisial dihentikan.⁴ Selain immunosupresan, deteksi teratoma ovarium atau *testicular germ-cell tumor* dianjurkan dilakukan secara berkala setiap 2 tahun meskipun ensefalitis ini telah terobati.^{4,11} Deteksi terhadap kemungkinan tumor lain belum dianjurkan karena sangat kecilnya prevalensi penemuan tumor jenis lain pada ensefalitis ini. Gejala relaps cenderung lebih ringan, antara lain delirium, perburukan memori, perubahan perilaku, halusinasi, atau kejang baru.² Terapi relaps umumnya lebih panjang, tetapi belum ditemukan durasi terapi optimal.¹⁴⁻¹⁵

Pada kasus ini, pasien berespons dengan steroid saja selama 3 hari dengan hilangnya disfungsi motorik dan psikosis. Hanya saja pada kasus ini belum dilakukan eksplorasi untuk mencari adanya teratoma. Gambaran EEG juga mengalami perbaikan pascaterapi. Pasien belum mendapat terapi rumatan dan akan dipantau perihal kekambuhannya.

KESIMPULAN

Ensefalitis infeksi dan ensefalitis autoimun memiliki klinis yang serupa. Meski ensefalitis umumnya disebabkan oleh infeksi, ensefalitis autoimun dapat menjadi pertimbangan diagnosis alternatif terutama apabila pemeriksaan awal infeksi menunjukkan hasil negatif dan ditunjang dengan kesesuaian klinis pasien. Diagnosis ensefalitis antireseptor NMDA sebaiknya dipertimbangkan

pada pasien berusia kurang dari 50 tahun, terutama pada anak atau remaja, dengan gejala klinis berupa psikosis atau perubahan perilaku yang cepat, pergerakan atau postur abnormal, terutama distonia orofaring dan ekstremitas, kejang, dan instabilitas otonom. Tata laksana yang sedini mungkin akan memperbesar kemungkinan luaran yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wingfield T, McHugh C, Vas A, Richardson A, Wilkins E, Bonington A, dkk. Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of the literature. *Q J Med.* 2011;104(11):921-31.
2. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol.* 2016;12(1): 1-13.
3. Rypulak E, Borys M, Piwowarczyk P, Fijalkowska M, Potrec B, Sysiak J, dkk. Successful treatment of anti-NMDA receptor encephalitis with a prompt ovarian tumor removal and prolonged course of plasmapheresis: a case report. *Mol Clin Oncol.* 2016;5(6):845-9.
4. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev.* 2011;7(3):189-93.
5. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63-74.
6. Ding H, Jian Z, Stary CM, Yi W, Xiong X. Molecular pathogenesis of anti-NMDAR encephalitis. *BioMed Res Int.* 2015;2015:643409.
7. Barry H, Byrne S, Barreet E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull.* 2015;39(1):19-23.
8. Lian Z, Yang S, Sun X, Li B, Li W, Liu Z, dkk. Teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: two cases report and literature review. *Medicine.* 2017;96(49):e9177.
9. Osei-Lah A, Durrant E, Hussain M, Kirkham F. Focal EEG slowing and chorea: electroclinical clues to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. *Epileptic Disord.* 2014;16(4):482-5.
10. Di Capua D, Garcia-Ptacek S, Garcia-Garcia ME, Abarratequi B, Porta-Etessam J, Gracia-Morales I. Extreme delta brush in a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Epileptic Disord.* 2013;15(4):461-4.
11. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked

- diagnosis. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(6):1970-8.
12. Wiseman AC. Immunosuppressive medications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;2015:08570814.
 13. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology.* 2016;87(23):2471-82.
 14. Machado S, Pinto AN, Irani SR. What you should know about autoimmune encephalitis? *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(10):879-85.
 15. Ahmad J, Sohail MS, Khan A, Qavi AH, Gaudel P, Zahid M, dkk. Anti-n-methyl-d-aspartate-receptor (NMDAR) encephalitis in association with ovarian teratoma. *Cureus.* 2017;9(7):e1425.