

## Laporan Kasus

# Tantangan Diagnostik Dan Penatalaksanaan Neuromyelitis Optic Spectrum Disorder: Sebuah Serial Kasus

*Challenge In Diagnostic And Treatment Of Neuromyelitis Optic Spectrum Disorder: A Case Series*

Audiza Luthffia<sup>1</sup>, Ahmad Asmedi<sup>2</sup>, Yudyanta<sup>2</sup>, Indra Sari Kusuma Harahap<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Spesialis Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Audiza Luthffia; audiza.luthffia@gmail.com

Editor Akademik: Prof. Dr. dr. Kiking Ritarwan, Sp.N (K), MKT

Hak Cipta © 2025 Audiza Luthffia dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah *Creative Commons Attribution License*, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apapun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

### ABSTRACT

**Introduction:** *Neuromyelitis optic spectrum disease (NMOSD) is a rare inflammatory CNS disorder consisting of simultaneous optic neuritis and transverse myelitis. The diagnosis requires combinations of clinical characteristics, serologic testing of Aquaporin-4 (AQP4) antibody, and neuroimaging. Treatment includes steroids, plasma exchanges and immunosuppressants. Despite treatment, NMOSD can lead to devastating sequelae and complications in unresponsive cases.*

**Case Report:** *We report three cases of adult women with AQP4-antibody positive NMOSD. First case was referral from a regional hospital with bilateral visual loss preceded by tetraparesis with relapse and remitting period since 4 years before admission. The second case was a referral from a regional hospital with persistent right eye visual loss 3 years before admission with acute left eye visual loss and paraparesis. Third case directly admitted to Dr. Sardjito Hospital with acute unilateral visual loss and tetraparesis. Plain head CT scan was performed in the first two cases with normal result and spinal cord MRI in all patients showed long extensive transverse myelitis. All patients received high dose IV Methylprednisolone with immunosuppressant either azathioprine or mycophenolic acid, and continued with plasma exchange for the first two patients. There was no significant improvement in all patients following therapy.*

**Conclusion:** *All three cases had manifestations of optic neuritis and transverse myelitis, and two of them was referred from regional hospitals. Limited access to AQP4-antibody testing and MRI remains a challenge in NMOSD diagnosis, which can lead to delayed diagnosis. Clinicians should suspect NMOSD in the presence of optic neuritis and myelitis manifestations.*

**Keywords:** *Aquaporin-4 antibody, neuromyelitis optic, optic neuritis, transverse myelitis*

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Neuromyelitis Optic Spectrum Disorder (NMOSD) merupakan penyakit inflamasi sistem saraf pusat langka yang terdiri dari neuritis optik dan myelitis transversa. Diagnosis ditegakkan dengan kombinasi manifestasi klinis, pemeriksaan serologi antibody Aquaporin-4, dan pencitraan. Penatalaksanaan meliputi steroid, plasma exchange, dan agen immunosupresan. Meskipun sudah diterapi, NMOSD dapat menyebabkan sekuel dan komplikasi berat pada kasus yang tidak responsif.*

**Laporan Kasus:** *Kami melaporkan tiga pasien wanita dewasa dengan NMOSD antibody AQP4 positif. Kasus pertama rujukan dari Rumah Sakit Daerah dengan kebutaan kedua mata dan tetraparesis dengan periode kekambuhan dan remisi sejak 4 tahun sebelumnya. Kasus kedua rujukan dari Rumah Sakit Daerah dengan kebutaan mata kanan menetap sejak 3 tahun disertai penurunan penglihatan mata kiri dan paraparesis onset akut. Kasus ketiga datang langsung ke RSUP Dr. Sardjito dengan penurunan penglihatan unilateral dan tetraparesis onset akut. Pemeriksaan CT scan kepala dilakukan pada kasus pertama dan kedua dengan hasil normal, sementara gambaran MRI medulla spinalis pada ketiga kasus menunjukkan long extensive transverse myelitis. Ketiga pasien mendapat terapi metilprednisolon intravena, immunosupresan berupa azatioprin atau asam mikofenolat, dan dilanjutkan dengan plasma exchange pada kasus pertama dan kedua. Tidak didapatkan perbaikan klinis yang signifikan pada ketiga kasus setelah mendapat terapi.*

**Kesimpulan:** *Ketiga kasus memiliki manifestasi neuritis optik dan myelitis transversa, dua diantaranya merupakan rujukan dari Rumah Sakit Daerah. Terbatasnya akses pemeriksaan antibody AQP4 dan MRI masih menjadi tantangan dalam mendiagnosis NMOSD yang dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis. Klinisi harus mencurigai NMOSD pada kasus dengan manifestasi neuritis optik dan myelitis.*

**Kata Kunci:** *Antibodi aquaporin-4, myelitis transversa, neuritis optik, neuromyelitis optik*

## 1. Pendahuluan

*Neuromyelitis Optic Spectrum Disorder* (NMOSD) merupakan penyakit autoimun langka yang menyerang sistem saraf pusat, menyebabkan inflamasi dan demyelinisasi dengan predilaksi pada saraf optik dan medulla spinalis. Autoantibodi terhadap aquaporin 4 (AQP4) terdeteksi pada lebih dari 80% pasien NMOSD dan berperan penting dalam pathogenesis penyakit tersebut. AQP4 merupakan protein transmembrane yang paling banyak diekspresikan di otak, medulla spinalis, dan saraf optik. Lesi pada pasien NMOSD dengan antibodi AQP4 positif memiliki ciri khas infiltrasi sel imun campuran serta deposisi IgG dan komplemen di sekitar pembuluh darah yang berhubungan dengan infiltrasi makrofag, neutrofil, dan eosinofil. Inflamasi lokal yang dimediasi komplemen dan sitotoksitas merupakan elemen kunci dalam proses penyakit.<sup>[1,2]</sup>

Tergolong sebagai penyakit yang langka, prevalensi global NMOSD adalah kurang dari 10/100.000 dan berkisar antara 0.8-1.5/100.000 pada populasi Asia Tenggara, Australia, dan Pasifik.<sup>[1]</sup> Insidensi NMOSD ditemukan lebih tinggi pada wanita dibandingkan laki-laki dan insidensi terbesar terjadi pada kelompok usia 40-59 tahun. Beberapa laporan kasus di Eropa melaporkan kejadian NMOSD pada populasi anak dibawah 18 tahun serta pada populasi lanjut usia lebih dari 60 tahun. Spesifik pada NMOSD dengan antibodi-AQP4 positif jumlah penderita perempuan jauh lebih tinggi dibanding laki-laki (9:1), dengan usia rata-rata saat onset adalah 40 tahun. Satu dari empat pasien NMOSD dengan AQP4 positif memiliki penyakit autoimun lain seperti myasthenia gravis, *systemic lupus erythematosus* (SLE), penyakit Sjorgen dan coeliac.

Manifestasi klinis NMOSD diakibatkan oleh kelainan pada sistem saraf pusat yang banyak mengekspresikan AQP4 yaitu medulla spinalis dengan manifestasi myelitis tranversata, saraf optik dengan manifestasi neuritis optik, dorsal medulla dengan manifestasi sindrom area postrema, batang otak, serta thalamus atau hypothalamus. Episode serangan seringkali muncul dengan manifestasi klinis yang berat dan mencapai titik nadir dalam 1 minggu.<sup>[3,4]</sup>

Pilihan penatalaksanaan utama pada serangan akut adalah imunoterapi dengan metilprednisolon atau plasmaferesis. Selanjutnya dapat diberikan terapi immunosupresan rumatan untuk mencegah relaps. Tanpa penanganan yang optimal, NMOSD dapat menyebabkan morbiditas dan disabilitas jangka panjang yang signifikan akibat serangan berulang atau pemulihan yang tidak sempurna pasca episode serangan yang berat. Sampai saat ini, terapi kuratif yang definitive untuk NMOSD masih belum sepenuhnya diketahui, sehingga penatalaksanaan NMOSD berfokus pada inisiasi imunoterapi sesegera mungkin setelah diagnosis ditegakkan untuk penanganan serangan akut yang efektif serta mencegah relaps.<sup>[3,5]</sup>

## 2. Laporan Kasus

### Kasus I

Pasien perempuan usia 29 tahun, rujukan dari Rumah Sakit (RS) Daerah dengan gejala kelemahan keempat ekstremitas dan kebas dari dada hingga ujung kaki sejak 4 tahun sebelum masuk RS, gangguan penglihatan sejak 2 tahun sebelum masuk RS, serta tidak dapat merasakan miksi dan defekasi sejak 2 minggu sebelum masuk RS sehingga dirujuk ke RSUP Dr. Sardjito dengan kecurigaan ileus paralitik. Pasien berobat rutin di RS setempat sejak awal muncul keluhan, tidak didapatkan informasi rinci terkait diagnosis penyakit serta riwayat pengobatan, namun tidak pernah ada perbaikan gejala yang signifikan.

Pemeriksaan di RS Sardjito didapatkan visus mata kanan 1/300 dan mata kiri *no light perception* (NLP), atrofi papil bilateral, tetraparesis spastik, hipestesi segmental pada segmen medulla spinalis torakal V ke bawah, inkontinensia urin dan alvi. Selama perawatan dilakukan pemeriksaan computed tomography (CT) scan kepala tanpa kontras dengan hasil normal, pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) segmen cervical menunjukkan lesi patologis memanjang pada medulla spinalis

setinggi vertebra cervical (VC) 1 hingga vertebra thoracal (VTh) 2 yang memberikan intensitas sinyal hipointense di T1W, hiperintense di T2W dan tak menyengat pasca pemberian kontras sesuai dengan myelitis transversata. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan defisiensi vitamin D (6,32 ng/ml) dan panel antibodi antinuklear (ANA IF) positif. Terdapat peningkatan protein yaitu 50 mg/dl dan antibodi IgG AQP4 positif pada cairan serebrospinal (CSS).

Imunoterapi yang diberikan antara lain metilprednisolon (MP) intravena 250 mg/6 jam diberikan, yang dilanjutkan dengan 3 siklus plasmaferesis karena belum didapatkan perbaikan klinis setelah 4 hari pemberian, dan azathioprine 2x50 mg. Pasien juga mendapat suplementasi vitamin D 1x5000 IU, B complex 2x1 tablet, dan fisioterapi. Setelah 14 hari perawatan di RS kekuatan motorik meningkat dari 1 menjadi 2, sementara visus, hipestesi, dan retensi urin menetap.

### Kasus II

Pasien perempuan usia 33 tahun, rujukan dari Rumah Sakit Daerah dengan keluhan awal kebutaan mendadak pada mata kanan sejak 3 tahun sebelum masuk RS, saat itu pasien sudah dirujuk ke RSUP Dr. Sardjito terdiagnosis neuritis optik, mendapat terapi steroid namun tidak ada perbaikan. 10 bulan sebelum masuk RS pasien mulai merasakan kebas dan nyeri neuropatik perut sampai ujung kaki dan kelemahan pada keempat anggota gerak terutama tungkai. Pasien berobat ke RS setempat, dilakukan pemeriksaan laboratorium dan MRI cervical kemudian terdiagnosis sebagai *hernia nucleus pulposus* (HNP) dan hipokalemia, keluhan sempat dirasakan membaik dan pasien dapat berjalan setelah dilakukan fisioterapi. 5 hari sebelum masuk RS pasien kembali mengalami serangan kebutaan mendadak pada sisi mata kiri. Saat itu pasien langsung dirujuk ke RSUP Dr. Sardjito karena dicurigai autoimun.

Pemeriksaan mata menunjukkan dilatasi pupil dengan diameter 5mm bilateral, refleks cahaya negatif, atrofi papil, dengan visus kedua mata NLP. Defisit neurologis yang didapatkan antara lain paraparesis spastik (kekuatan otot 2), hipestesia segmental pada medulla spinalis segmen torakal 10 ke bawah, dan retensi urin. Saat masuk RS dilakukan pemeriksaan CT scan kepala untuk menyingkirkan etiologi vaskuler, pada hasil tidak ditemukan adanya kelainan. Kemudian dilakukan pembacaan ulang MRI cervical oleh ahli radiologi dengan hasil lesi patologi hipointense pada sekuens T1W dan hiperintense pada T2W yang memanjang dari segmen VC2 hingga VTh yang tervisualisasi sesuai gambaran myelitis transversata. Hasil laboratorium abnormal pada pasien antara lain trombositopenia (149.000/microliter), peningkatan D-dimer (3777 ng/ml), peningkatan SGOT (157 U/L) dan SGPT (87 U/L), ANA IF positif lemah, dan defisiensi vitamin D (12 ng/ml). Hasil analisis CSS didapatkan peningkatan jumlah sel (18 sel/microliter), peningkatan protein (675 mg/dl), dan antibodi AQP4 positif.

Pasien mendapat MP intravena 250 mg/6 jam selama 6 hari, kemudian dilanjutkan dengan 3 kali plasmapheresis. Diberikan terapi suportif vitamin D 1x5000 IU, gabapentin 2x300 mg, dan fisioterapi. Pada perawatan hari ke 13 pasien dipulangkan dengan perbaikan pada visus mata kiri menjadi 1/300 sementara defisit neurologis lain menetap.

Bulan ke-2 pasca rawat inap pertama pasien kembali mendapat perawatan di RS terkait adanya pemberatan defisit neurologis yaitu tetraparesis dan perburukan kondisi metabolik antara lain anemia, hipoalbuminemia berat, deep vein thrombosis, infeksi saluran kemih, dan efusi pleura. Berdasarkan hasil diskusi dengan departemen imunologi penyakit dalam, dicurigai kondisi tersebut merupakan manifestasi dari SLE serta komplikasi dari tirah baring lama. Pasien meninggal pada bulan ketiga pasca perawatan.

### Kasus III

Perempuan usia 43 tahun datang langsung ke RSUP Dr Sardjito dengan keluhan kelemahan keempat anggota gerak dan pandangan kabur yang pertama kali dirasakan sejak 2 bulan sebelum MRS. Saat itu pasien berobat dan rawat inap di RS

setempat namun tidak ada perubahan, informasi rinci terkait pengobatan tidak diketahui. Pemeriksaan fisik didapatkan visus mata kanan 1/300 dan mata kiri 3/60, atrofi papil, tetraparesis spastik dengan kekuatan otot 3, dan hipestesia segmental pada medulla spinalis segmen cervical 2 ke bawah. Pemeriksaan neuroimaging yang dilakukan saat itu adalah MRI cervical dengan hasil lesi patologis isointense pada sekuens T1W, hyperintense pada T2W setinggi medulla oblongata hingga medulla spinalis VC1-4. Tidak dilakukan pencitraan otak pada pasien ini. Hasil laboratorium darah rutin dan kimia darah dalam batas normal, hanya terdapat defisiensi vitamin D (8.26 ng/ml). Analisis CSS menunjukkan peningkatan jumlah sel (6/microliter) dan peningkatan protein (96 mg/dl). Terapi yang diberikan adalah metilprednisolon intravena 125 mg/6 jam dan tidak dilakukan plasmaferesis pada pasien karena saat perawatan terdapat perdarahan saluran cerna dan keluarga menolak plasmaferesis. Defisit neurologis menetap setelah perawatan di RS.

### 3. Pembahasan

Ketiga kasus di atas merupakan wanita yang memenuhi kriteria diagnosis NMOSD. Sesuai epidemiologi, NMOSD memang lebih sering terjadi pada perempuan dibanding laki-laki.<sup>[1]</sup> Pasien dengan antibodi AQP4 positif harus memenuhi setidaknya 1 dari 6 kriteria klinis mayor yaitu neuritis optic, myelitis akut, sindrom area postrema, narkolepsi simptomatik atau sindrom diensefalik akut, dan sindrom serebral simptomatik dengan lesi otak tipikal NMOSD. Pada kasus dengan antibodi AQP4 negatif atau tidak diketahui, diagnosis NMOSD dapat ditegakkan bila memenuhi minimal 2 dari kriteria berikut 1) minimal salah satu dari neuritis optik, LETM, atau sindrom area postrema, 2) dissemination in space (minimal 2 dari kriteria klinis mayor yang sudah dijelaskan di atas), 3) memenuhi kriteria gambaran MRI yang sesuai NMOSD. Pasien dengan klinis neuritis optik dapat memiliki gambaran MRI kepala yang normal atau muncul kelainan berupa lesi non spesifik pada substansia alba, atau lesi hiperintens nervus optikus pada sekuens T2 atau lesi yang menyekat paska kontras pada setidaknya setengah atau lebih dari panjang nervus optikus atau melibatkan kiasma optikus. Untuk pasien dengan klinis myelitis akut, Gambaran MRI yang memenuhi kriteria diagnosis adalah gambaran yaitu lesi patologis intramedulla atau atrofi pada minimal 3 segmen medulla spinalis berdekatan. Klinis sindrom area postrema dan sindrom batang otak harus dibuktikan dengan lesi patologis pada area tersebut.<sup>[3,4]</sup>

Ketiga pasien sudah melakukan pemeriksaan dan pengobatan di RS setempat sebelum datang ke RSUP Dr. Sardjito, namun diagnosis NMOSD belum ditegakkan sampai beberapa kali periode eksaserbasi akut. Bila dilihat dari perjalanan klinisnya, ketiga pasien menunjukkan manifestasi optik neuritis dan myelitis sejak sebelum dirujuk sehingga pelacakan NMOSD sejarahnya bisa dilakukan lebih dini. Namun, keterbatasan sarana penunjang memang menjadi tantangan dalam diagnosis NMOSD. Pada ketiga kasus, pemeriksaan antibodi AQP juga dilakukan di Jakarta dengan mengirimkan sampel CSS karena pemeriksaan tersebut belum dapat dilakukan di Yogyakarta. Kondisi serupa juga dilaporkan dalam sebuah serial kasus oleh Sokhi et al. di Afrika yang memaparkan sulitnya akses terhadap pemeriksaan penunjang (MRI dan antibodi AQP) sehingga berhubungan dengan luaran fungsional yang buruk.<sup>[6]</sup> Secara global, aksesibilitas dan ketersediaan pemeriksaan antibodi AQP bervariasi, namun pemeriksaan tersebut memang lebih sulit diakses pada negara berpenghasilan rendah hingga menengah. Harga pemeriksaan yang cenderung mahal juga menyebabkan kendala pembiayaan di negara berpenghasilan rendah. Keterbatasan dalam pemeriksaan antibodi masih merupakan hambatan utama dalam diagnosis dan tatalaksana NMOSD di negara berkembang.<sup>[7]</sup> Terlepas dari keterbatasan dalam pemeriksaan antibodi, presentasi klinis yang atipikal dan perjalanan penyakit yang bervariasi juga berkontribusi dalam misdiagnosis atau underdiagnosis dari NMOSD.<sup>[8]</sup>

Temuan pleocytosis dan peningkatan protein pada CSS juga mendukung NMOSD meskipun tidak termasuk pada kriteria diagnosis karena tidak spesifik.<sup>[2]</sup> Defisiensi vitamin D dengan

kadar yang cukup rendah (dibawah 15 mg/dl) terjadi pada ketiga pasien dan mungkin berhubungan dengan insidensi dan severitas NMOSD. Beberapa studi telah menyebutkan bahwa kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan berbagai penyakit autoimun, termasuk NMOSD, baik sebagai faktor predisposisi maupun sebagai faktor yang mempengaruhi severitas serangan. Vitamin D mensupresi proliferasi dan diferensiasi sel B untuk menurunkan sekresi immunoglobulin. Selain itu, vitamin D juga menginduksi sel T regulator untuk menekan produksi sitokin proinflamasi. Mekanisme tersebut yang mendasari hubungan defisiensi vitamin D dengan kejadian penyakit autoimun.<sup>[9,10]</sup>

Tidak ada perbaikan klinis yang signifikan meskipun telah mendapat imunoterapi yang adekuat pada ketiga pasien. Salah satu faktor yang mungkin berpengaruh adalah keterlambatan diagnosis yang menyebabkan keterlambatan penanganan. Durasi yang lebih lama sejak awal onset NMOSD sampai diberikan imunoterapi merupakan predictor disabilitas berat.<sup>[11]</sup> Selain keterlambatan terapi, faktor seperti usia dan severitas serangan juga mempengaruhi prognosis dan luaran jangka panjang.<sup>[2,3]</sup>

### 4. Kesimpulan

Diagnosis NMOSD ditegakkan pada pasien dengan serangan akut yang memenuhi kriteria klinis mayor yang didukung dengan antibodi AQP4 atau MRI. Terbatasnya akses pemeriksaan antibodi dan MRI berpotensi menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis dan inisiasi imunoterapi sehingga berdampak pada luaran klinis yang buruk. Perlu dilakukan pelacakan NMOSD pada pasien dengan manifestasi neuritis optik dan myelitis, terutama pada pasien wanita.

### 5. Daftar Pustaka

- [1] Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
- [2] Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders Case vignette. Vol. 19, *Clinical Medicine*. 2019.
- [3] Kümpfel T, Giehlhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. Vol. 271, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 141–76.
- [4] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. VIEWS & REVIEWS International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. 2015.
- [5] Shi M, Chu F, Jin T, Zhu J. Progress in treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Novel insights into therapeutic possibilities in NMOSD. Vol. 28, *CNS Neuroscience and Therapeutics*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 981–91.
- [6] Sokhi D, Suleiman A, Manji S, Hooker J, Mativo P. Cases of neuromyelitis optica spectrum disorder from the East Africa region, highlighting challenges in diagnostics and healthcare access. *eNeurologicalSci*. 2021 Mar 1;22.
- [7] Holroyd K, Vogel A, Lynch K, Gazdag B, Voghel M, Alakel N, et al. Neuromyelitis optica testing and treatment: Availability and affordability in 60 countries. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug 1;33:44–50.
- [8] Szcwyczyk AK, Papuć E, Mitosek-Szcwyczyk K, Woś M, Rejda K. NMOSD—Diagnostic Dilemmas Leading towards Final Diagnosis. *Brain Sci*. 2022 Jul 1;12(7).
- [9] Min JH, Waters P, Vincent A, Cho HJ, Joo BE, Woo SY, et al. Low Levels of Vitamin D in neuromyelitis optica spectrum disorder: Association with disease disability.

PLoS One. 2014 Sep 1;9(9).

- [10] Bivona G, Gambino CM, Sasso B Lo, Scazzone C, Giglio RV, Agnello L, et al. Serum Vitamin D as a Biomarker in Autoimmune, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. Vol. 12, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022.
- [11] Drulovic J, Martinovic V, Basuroski ID, Mesaros S, Mader S, Weinshenker B, et al. Long-term outcome and prognosis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from Serbia. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov;36:101413.