

Plasmafaresis pada Pasien Status Epileptikus Akibat Ensefalitis Anti-NMDAR di Unit Perawatan Intensif

Olivia Des Vinca,¹Nurita Dian Kestriani,²Dhani Budipratama²

¹RS Tentara Tk.III Wirasakti, Kupang, ²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Sejak tahun 2007 penyebab lain ensefalitis diketahui adalah autoimun selain virus sebagai penyebab terbanyak (69%) dengan angka kematian di dunia 8–18,45%. Ensefalitis anti-NMDAR adalah ensefalitis autoimun akibat reaksi antibodi terhadap antigen membran ekstraseluler, subunit NR1, yaitu reseptor glutamat NMDA di sinapsis susunan saraf pusat. Kasus ensefalitis NMDAR sangat jarang dijumpai, berdasarkan penelitian yang teridentifikasi hanya 1% pasien usia 18–35 tahun yang dirawat di Unit Perawatan Intensif (UPI), namun dengan penatalaksanaan yang tepat dapat meningkatkan prognosis pasien. Pasien laki-laki, usia 36 tahun dikonsulkan ke UPI RSHS setelah 10 hari rawatan di *Neuro High Care* (NHC) pada bulan Agustus 2019 dengan penurunan kesadaran disertai riwayat kejang berulang dengan diagnosis ensefalitis anti-NMDAR. Kombinasi obat anti-viral, anti-epilepsi, dan metilprednisolon yang diberikan sebelumnya di ruangan tidak memberikan perbaikan klinis bermakna. Selama perawatan di UPI pasien diberikan terapi plasmafaresis dan menunjukkan perbaikan secara signifikan. Bangkitan kejang berulang dapat berupa kejang parsial, kejang generalisata dan status epileptikus. Manifestasi kejang diduga terjadi karena terbentuknya antibodi yang menyerang reseptor glutamat NMDA dengan target utama NR1. *The American Society for Apheresis* merekomendasikan plasmafaresis sebagai pilihan terapi utama. Simpulan, terapi plasmafaresis dalam tata laksana kasus ensefalitis anti- NMDAR merupakan pilihan tepat karena terbukti efektif dan efisien dalam perbaikan klinis pasien melalui mekanisme penurunan titer antibodi terhadap reseptor NMDA.

Kata kunci: Ensefalitis anti-NMDAR, imunoterapi, plasmafaresis

Plasmapheresis in Patients of Epilepticus Status Patients Due to Anti-NMDAR Encephalitis in Intensive Care Units

Abstract

Since 2007 another known cause of encephalitis is autoimmune other than viruses as the most common cause (69%) with a mortality rate in the world of 8-18.45%. Anti-NMDAR encephalitis (n-Methyl-D-Aspartate receptor) is an autoimmune encephalitis due to an antibody reaction to the extracellular membrane antigen, NR1 subunit, the NMDA glutamate receptor at the synapses of the central nervous system. Cases of NMDAR encephalitis are very rare, based on studies that identified only 1% of patients aged 18–35 years who were treated in the Intensive Care Unit (ICU), but with proper management could improve the patient's prognosis. Male patient, 36 years old, was admitted to ICU RSHS after 10 days of treatment at Neuro High Care (NHC) in August 2019 with decreased consciousness accompanied by a history of recurrent seizures with a diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. The combination of anti-viral, anti-epileptic, and methylprednisolone drugs given previously at NHC did not provide clinically meaningful improvement. During treatment at ICU, patients were given plasmapheresis therapy and showed significant improvement. Recurrent seizures can be partial seizures, generalized seizures and status epilepticus. Seizure manifestations are thought to occur due to the formation of antibodies that attack NMDA glutamate receptors with the main target NR1. *The American Society for Apheresis* recommends plasmapheresis as the main therapeutic choice. In conclusion, plasmapheresis therapy in the management of anti-NMDAR encephalitis cases is the right choice because it is proven effective and efficient in the clinical improvement of patients through the mechanism of decreasing antibody titers to NMDA receptors.

Key words: Anti-NMDAR encephalitis, immunotherapy, plasmapheresis

Korespondensi: dr. Olivia des Vinca, SpAn, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif RST Wirasakti Kupang, Jl. Mohammad Hatta No. 9-11, Kota Raja, Kupang NTT 85112, Tlpn 0380-824735, Email olivianapitupulu.on@gmail.com

Pendahuluan

Ensefalitis merupakan proses inflamasi atau peradangan yang terjadi pada parenkim otak dengan angka kejadian 32–75% dan angka kematian di seluruh dunia sekitar 8–18,45%. Karakteristik klinis ensefalitis dapat berupa demam, nyeri kepala dan penurunan kesadaran, disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme yaitu virus (69%), bakteri, parasit, dan komplikasi penyakit infeksi lain. Sejak tahun 2007 diketahui bahwa ensefalitis dapat disebabkan oleh proses non infeksi yaitu autoimun.^{1,2}

Ensefalitis anti NMDAR (*n-Methyl-D-Aspartate receptor*) adalah ensefalitis autoimun yang disebabkan oleh reaksi antibodi pada antigen membran ekstraseluler yaitu subunit NR1 yang merupakan bagian dari NMDAR, jenis reseptor glutamat di sinapsis susunan saraf pusat dengan manifestasi neuro-psikiatrik yang menonjol pada fase awal dan bila berlanjut akan timbul kejang, letargi, hipoventilasi dan penurunan kesadaran dengan kira-kira 75% pasien yang terdiagnosis dapat sembuh total atau dengan gejala ringan, 25% dengan gejala sangat berat, frekuensi relaps atau kekambuhan mencapai 20–25% dengan jangka waktu relaps sekitar 2 tahun, gejala sisa yang berat 18%, angka kematian 4% bahkan mencapai 7% dalam 24 bulan. Kasus ensefalitis NMDAR sangat jarang dijumpai bahkan pada penelitian para ahli dikatakan bahwa antibodi NMDAR teridentifikasi hanya pada 1% pasien dengan usia 18-35 tahun yang dirawat di unit perawatan intensif.^{3,4,5,6}

Ensefalitis anti-NMDAR harus dibedakan dengan ensefalitis yang disebabkan oleh etiologi lain karena manifestasi klinis yang berbeda. Pada ensefalitis yang positif terhadap anti reseptor NMDA didapatkan beberapa gejala yang jarang didapatkan pada ensefalitis oleh virus seperti halusinasi, psikosis, perubahan kepribadian dan iritabilitas, meskipun pada 70% kasus pasien awalnya memiliki gejala prodromal yang mirip dengan gejala virus seperti kelelahan, sakit kepala, gejala gangguan saluran nafas atas, mual, diare, mialgia. Pada ensefalitis

anti-NMDAR fokus pengobatan juga berbeda. Menurut *The American Society for Apheresis*, terapi imunoterapi dengan plasmafairesis direkomendasikan sebagai terapi lini kedua baik bersamaan ataupun setelah terapi lini pertama gagal dan memberikan hasil yang signifikan pada kasus ensefalitis anti-NMDAR. Plasmafairesis diberikan bila pemberian kortikosteroid dosis tinggi tidak memberikan respons.^{3,4,5,7,8,9,17,18}

Penyembuhan ensefalitis memerlukan waktu beberapa bulan dengan penanganan yang komprehensif dan multidisiplin ilmu. Prognosis ensefalitis anti-NMDAR bergantung pada ketepatan diagnosis, *guideline* terapi yang diberikan, pengetahuan yang cukup dalam melihat gejala yang muncul dan didukung oleh hasil evaluasi pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium, analisis cairan serebrospinalis, EEG, Foto toraks, CT-Scan, MRI, dan Immunoserologi agar pasien dapat memperoleh penanganan yang tepat sasaran. Penatalaksanaan yang tepat dan intervensi terapi secara dini sangat penting untuk meningkatkan prognosis pasien.^{10,11,12}

Laporan Kasus

Seorang laki-laki, usia 36 tahun, dikonsulkan ke ICU RSHS pada bulan Agustus 2019 dari ruang perawatan *Neuro High Care* (NHC) setelah perawatan 10 hari dengan keluhan utama penurunan kesadaran dan kejang berulang. Dari anamnesis diketahui sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS) kesadaran pasien menurun secara perlahan, awalnya gelisah, diajak berbicara tidak nyambung, namun bila dipanggil namanya masih bisa membuka mata tetapi bicara melantur. Kejang yang dialami sejak 5 hari SMRS dengan frekuensi $\pm 2-3x$ per hari berkisar 30 detik sampai 2 menit dengan interval >24 jam. Kejang dirasakan makin sering dengan durasi $\pm 1-2$ menit dan interval 5 menit sampai 2 jam, kejang dapat berulang $>3x$ dalam 1 jam. Bentuk kejang dengan kepala di tengah, mata melihat ke atas diikuti keempat anggota gerak kaku dan disertai pasien berteriak, mulut berbusa, lidah tergigit. Sebelum kejang pertama pasien masih sadar,

namun setelah kejang berhenti pasien menjadi melantur. Sesaat setelah pasien mengalami kejang yang kedua kesadaran pasien makin menurun. Pasien sempat dibawa ke RS namun dibawa kembali pulang setelah sadar. Lalu saat di rumah pasien kembali kejang $\pm 2-3$ x/ hari dengan bentuk kejang yang sama.

Sejak 7 hari SMRS, setelah kejang pertama, pasien juga mengalami demam, nyeri kepala. Sejak 21 hari SMRS, pasien tampak mulai berubah perilakunya, awalnya tertawa sendiri lama kelamaan tampak tidak acuh dengan lingkungan sekitar dan gelisah. Nafsu makan pasien menurun, namun penurunan berat badan tidak diketahui dengan pasti. Keluhan lemah anggota gerak pada satu sisi, kebas atau baal pada anggota gerak sisi, bicara rero, dan mulut mencong disangkal. Keluhan pandangan ganda, pandangan gelap sesaat, baal seputar mulut, pusing berputar, telinga berdenging, sulit menelan, dan bicara sengau tidak dijumpai. Riwayat pernah tersedak disangkal. Menurut keluarga pasien selama 7 hari SMRS terlihat seperti kebingungan, merasa ketakutan, halusinasi seperti melihat dan diikuti oleh hantu. Riwayat penyakit terdahulu tidak didapatkan riwayat Hipertensi, TBC, Diabetes Mellitus, ataupun trauma. Riwayat pengobatan terdahulu diberikan Diazepam 10 mg per oral, Phenytoin 3x100 mg per oral. Selama perawatan di ruangan NHC mendapat Asiklovir 5x800 mg per NGT, Haloperidol 2x0,5 mg per NGT sebab pada awal rawatan di ruangan diduga sebagai suatu ensefalitis virus dan suspek skizofrenia dengan gejala psikosis serta mendapat terapi injeksi Methylprednisolon 1 gram per hari selama 5 hari.

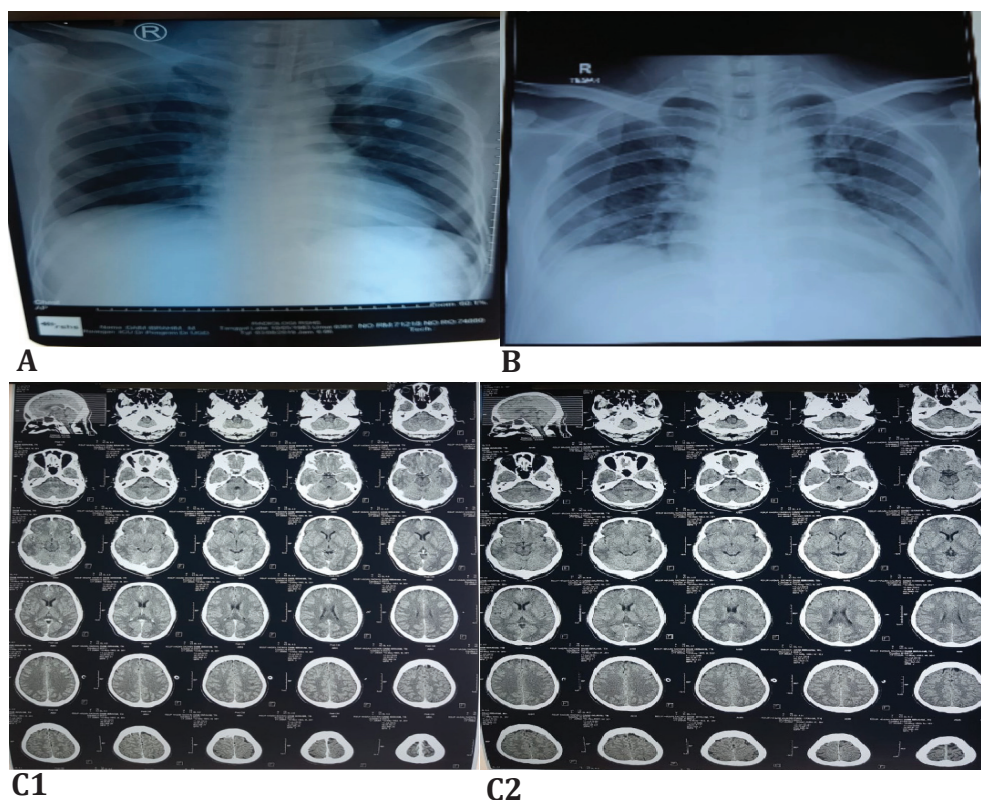
Pemeriksaan fisik pasien saat dikonsulkan ke ICU dengan kesadaran somnolen, tekanan darah 130/90 mmHg, nadi 96 x/ menit, respirasi 24 x/menit, temperatur 36,9°C, saturasi oksigen 94% dengan udara bebas. Status neurologi, tidak didapatkan tanda-tanda rangsang meningeal, kaku kuduk, *Laseque*, dan *Brudzinski*. Pemeriksaan saraf kranial menunjukkan hasil normal. Pemeriksaan motorik pasien tidak dijumpai lateralisasi. Pemeriksaan refleks fisiologis dalam batas

normal dan refleks patologis tidak ditemukan gangguan. Pemeriksaan penunjang foto toraks didapatkan kesan Bronkopneumoni kanan dengan jantung tidak tampak kardiomegali (Gambar 1).

Pemeriksaan CT scan kepala dengan kontras tidak didapatkan lesi iskemik, SOL, massa malformasi vaskuler ataupun kelainan lain dan tidak dijumpai gambaran *meningeal enhancement* (Gambar 1). Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan leukositosis, peningkatan SGOT, SGPT, peningkatan kreatinin, dan anti HIV negatif, non reaktif. Pemeriksaan lumbal punksi dilakukan di hari perawatan hari ke-10 di ruangan NHC dengan hasil analisis cairan serebrospinalis didapatkan *pleocytosis* dengan dominasi mononuklear, peningkatan protein (154), penurunan rasio glukosa (96) dan IgG HSV 1 & 2 Non reaktif. (Tabel 1). Pemeriksaan EEG didapatkan gambaran *delta brush* di regio frontopolar kanan (Gambar 2). Immunoserologi anti NMDA diperiksa dari cairan serebrospinal, dikirim ke rumah sakit Pusat Otak Nasional (PON) Jakarta dengan hasil dijumpai antibodi NMDA. Hasil kultur sputum selama di ruangan dijumpai *Klebsiella Pnemonia*.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dan penunjang tersebut maka ditegakkan diagnosis penurunan kesadaran et causa status epileptikus et causa ensefalitis autoimun anti-NMDAR disertai dengan *hospital acquired pneumonia* (HAP). Tatalaksana pasien di ICU dilakukan intubasi dengan bantuan ventilasi mekanik modus CPAP, antibiotik cefepime 2x1 gram iv kombinasi Levofloxacin 1x750 mg iv, sedasi midazolam 7,5 mg per jam kontinu, anti epilepsi levetiracetam 2x500 mg per NGT, parasetamol 1 gram per 6 jam drips, metilprednisolon 4x12,5 mg iv, dan Omeprazole 40 mg per 12 jam iv. Terapi Metilprednisolon dosis tinggi (1 gram per hari selama 5 hari) secara iv dan antiviral Asiklovir 5x800 mg per NGT selama di ruangan NHC tidak menunjukkan respons perbaikan, maka dilakukan terapi immunoterapi dengan plasmafaresis sebanyak 6 kali sebagai terapi lanjutan dilakukan selama perawatan di ICU.

Setelah plasmafaresis yang pertama



Gambar 1 Hasil Pemeriksaan Penunjang

Ket.: A. Foto toraks antero posterior perawatan hari ke-10 di NHC (19/07/19 Bronkopneumonia kanan tanpa kardiomegali)

B. Foto toraks antero posterior perawatan hari ke-24 di NHC (03/08/19 tidak tampak bronkopneumonia /kardiomegali)

C1, C2. CT scan kepala dengan kontras dalam batas normal

Sumber: Dokumen pribadi

pasien mengalami perbaikan klinis dengan frekuensi kejang berkurang menjadi satu kali per hari dengan lama kejang di bawah 2 menit, namun pasien masih menggunakan bantuan ventilasi mekanik modus CPAP dengan sedasi midazolam, terapi antibiotik, anti kejang, dan parasetamol. Setelah pemberian plasmaforesis kedua tidak terjadi kejang selama 24 jam, pasien direncanakan untuk penyapihan ventilator mekanik, dosis sedasi midazolam diturunkan menjadi 5 mg per jam kontinu, terapi lain tetap dilanjutkan seperti hari sebelumnya. Setelah pemberian plasmaforesis yang ketiga, yaitu pada hari keempat perawatan di ICU pola pernafasan pasien semakin membaik dengan napas spontan adekuat, tidak timbul kejang baik general maupun kejang lokal berupa *twitching* pada wajah dan lengan selama 24 jam. Dilakukan pemeriksaan foto toraks pada hari keempat di ICU dengan hasil

tidak dijumpai bronkopneumoni, sehingga diputuskan untuk dilakukan ekstubasi dan secara simultan pada hari yang sama dilakukan pemeriksaan sputum. Pengobatan pneumonia tetap dilanjutkan sambil menunggu hasil pemeriksaan sputum dan pemberian terapi kejang juga mulai diturunkan secara bertahap (*tapering off*).

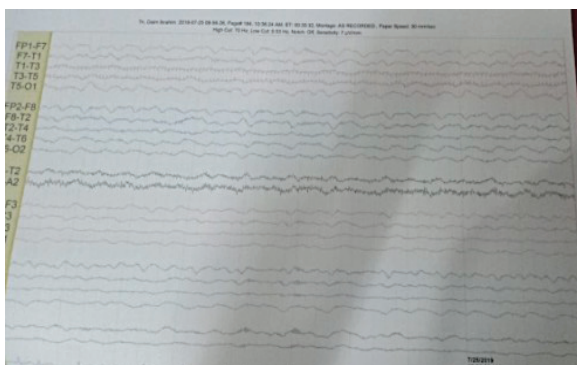
Selama seminggu perawatan di ICU kondisi pasien berangsur-angsur pulih, pasien sadar penuh, tidak ada demam, kejang lokal dan general tidak dijumpai. Setelah plasmaforesis keenam selesai dikerjakan pasien diperbolehkan pindah ke ruangan NHC dengan keadaan sadar dan bebas kejang.

Pembahasan

Diagnosis pasien ini ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan laboratorium,

Tabel 1 Pemeriksaan Penunjang Laboratorium

LAB	9/7/2019	19/7/2019	2/8/2019	3/8/2019	4/8/2019	5/8/2019	6/8/2019	7/8/2019	8/8/2019
Hb (g/dL)	11,7	10,6			12,8	13,1	10,9	11,7	10,6
Ht (%)	34,7	31,6			3,7	39,2	31,4	34,7	31,6
L (10 ³ /µl)	11.840	9,620			10,130	13,830	6,670	11,840	9,620
TR (10 ³ /µl)	158,000	199,000			161,00	151,00	168,000	158,000	199.000
ALB (g/L)		2,8				2,43			2,8
GDS (mg/dL)		126	96	91					126
Na (mmol/L)		139	135	135	135	130	134		139
K (mmol/L)		3,9	3,8	3,6	3,6	3,9	4,1		3,9
Cl (mmol/L)		102	101	101	101	100	99		102
Ca (mmol/L)		4,9	4,65	4,85	4,85	4,5	4,2		4,9
Mg (mmol/L)		2,3	2,1	2,0	2,0		2,0		2,3
PH		7,53	7,476	7,423					7,53
PCO2 (mmHg)		31	30	34,3					31
PO2 (mmHg)		177,2	189,5	201					177,2
HCO3(mEq/L)		26,5	22,3	26,7					26,5
BE		4,3	0,1	0,3					4,3
SaO2 (%)		99,9	99,9	99,9					99,9
FiO2 (%)		50	50	40					50
P/F ratio		354,4	379	502,5					354,4
PT (detik)		10,9							10,9
APTT (detik)		23,7							23,7
INR		0,97							0,97
BIL TOT (mg/dL)		0,584							0,584
BIL DIR (mg/dL)		0,166							0,166
BIL IND (mg/dL)		0,418							0,418
Parameter									
Glukosa Cairan LCS (mg/dL)	110	96							
Protein Total (mg/dL)	38	154							
Warna	Tidak berwarna	Tidak berwarna							
Kejernihan	Jernih	Jerni							
Jumlah Sel (sel/uL)	96	11							
Hitung Jenis									
PMN (%)	1	0							
MN (%)	99	100							
GDS	114								
IgG HSV-1		Nonreaktif							
IgG HSV-2		Nonreaktif							

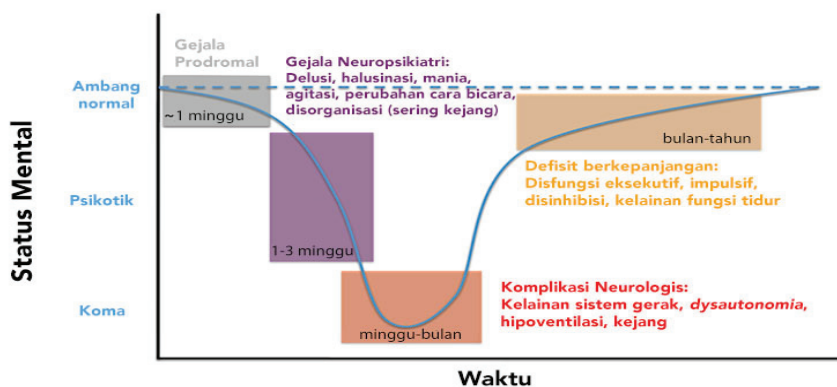


Gambar 2 Gambaran EEG
 Ekspertisi: Gamban delta brush pada frontopolar kanan
 Sumber: Dokumen pribadi

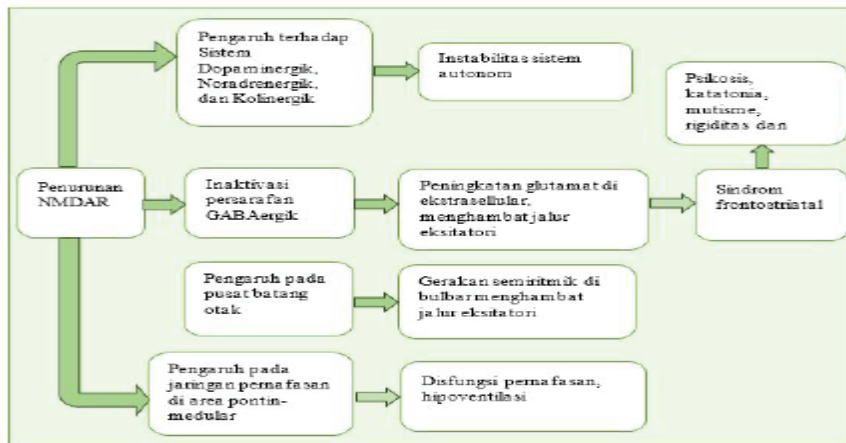
dan pemeriksaan penunjang sebagai status epileptikus *et causa* ensefalitis anti-NMDAR. Kasus ensefalitis anti-NMDAR dipublikasikan pertama kali oleh Dalmau dkk. sebagai salah satu penyebab ensefalitis non-infeksi sejak tahun 2007 yaitu pada kasus seorang wanita dengan teratoma ovarium yang memiliki sindrom gangguan neurologi berupa defisit memori, kejang, penurunan kesadaran, gangguan bicara yang berlanjut menjadi keadaan yang tidak responsif seperti katatonia (gerakan tubuh yang abnormal), disertai gangguan pernapasan hingga hipoventilasi. Setelah diteliti lebih lanjut, ditemukan bahwa terdapat antibodi spesifik pada otak yang menyerang reseptor NMDA. Antibodi inilah yang diduga menyebabkan sindrom tersebut. Secara definisi dalam literatur dikatakan bahwa ensefalitis anti-NMDAR adalah ensefalitis yang disebabkan oleh reaksi autoimun yang

merupakan reaksi antibodi terhadap antigen membran ekstraseluler yaitu subunit NR1, suatu reseptor glutamat NMDA di sinapsis susunan saraf pusat sehingga mengakibatkan jumlah reseptor NMDA menurun akibat reaksi tersebut. Manifestasi gejala pada ensefalitis anti-NMDAR bergantung pada progresivitas dari penurunan jumlah NMDA yang tersedia. Makin sedikit jumlah reseptor NMDA yang mampu berfungsi dengan normal, maka gejala ensefalitis anti-NMDAR yang diderita akan bertambah parah.^{3,7,11}

Penegakan diagnosis ensefalitis anti-NMDAR tidaklah seperti ensefalitis yang disebabkan oleh etiologi lainnya, oleh karena manifestasi klinisnya yang berbeda. Grauss dkk membuat suatu panel kriteria diagnostik dimana diagnosa dapat ditegakkan apabila tiga dari kriteria dipenuhi (1) Onset gejala cepat (<3 bulan) minimal 4 dari 6 gejala mayor yaitu (a) Perilaku abnormal (psikiatrik) atau disfungsi kognitif (b) Disfungsi bicara (penekanan kata-kata, pengurangan verbal, mutisme) (c) Kejang (d) Gangguan gerak : diskinesia atau rigiditas / postur yang tidak normal (e) Penurunan tingkat kesadaran (f) Disfungsi autonom atau hipoventilasi sentral, (2) Minimal 1 dari 2 hasil pemeriksaan laboratorium yaitu (a) Abnormal EEG (fokal atau difus lambat atau aktivitas yang tidak teratur, gambaran aktivitas epilepsi, atau gambaran ekstrim *delta brush*) (b) CSF dengan pleositosis atau pita oligoclonal (*oligoclonal bands*), dan (3) Pengecualian yang wajar dari gangguan lain. Diagnosis



Gambar 3 Fase Perjalanan Penyakit Ensefalitis anti – NMDAR
 Dikutip dari: Kayser MR, Dalmau J. Curr Psychiatry Rev. 2011



Gambar 4 Korelasi Klinis Penurunan NMDAR Akibat Reaksi Antibodi

Dikutip dari: Dalmau J dkk. *Lancet Neurol*. January 2011

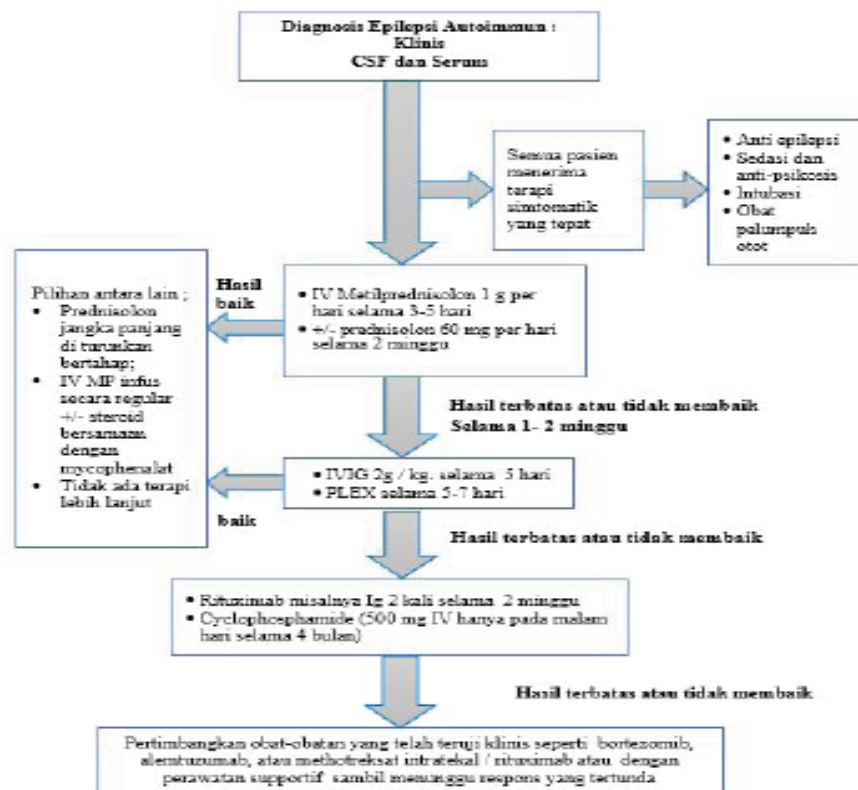
juga dapat ditegakkan apabila dijumpai suatu teratoma sistemik. Diagnosa pasti ensefalitis reseptor anti-NMDA ditegakkan dengan memenuhi kriteria diagnosis pertama dengan dijumpainya satu atau lebih dari 6 gejala kelompok mayor dan hasil reaktif dari antibodi IgG anti-GluN1 setelah pengecualian yang wajar dari gangguan lain.¹⁰

Manifestasi klinis pada ensefalitis anti-NMDAR adalah berbeda bila dibandingkan dengan ensefalitis yang disebabkan oleh etiologi lain. Hal ini akibat dari antibodi yang menyerang protein sinaptik sehingga manifestasi yang muncul adalah neurologis dan psikiatrik (68%-80% kasus) yang menonjol pada fase awal dengan presentasi klinis diawali gejala prodromal sebelumnya (70% kasus), seperti malaise, *flu like syndrome*, dengan atau tanpa disertai demam, kejang (76% kasus), baik kejang fokal, generalisata, maupun status epileptikus, gangguan neurologis seperti diskinesia (86% kasus) kasus disfungsi autonom seperti hiper/hipotermi, takibradikardi, retensi urin, hiper/hipotensi (86% kasus), bahkan bila berlanjut menjadi kasus yang berat. Dengan 60% kasus terjadi hipoventilasi hingga memerlukan perawatan intensif dan intubasi. Berdasarkan gejala yang ditimbulkan diduga proses auto imun pada ensefalitis anti-NMDAR lebih banyak ditemukan di area hipokampus dan kortikal, diduga hampir tidak terjadi reaksi imun pada

serebelum.^{3,8,9,12,15}

Berdasarkan pembahasan literatur di atas, manifestasi gejala psikiatrik dan gejala prodromal juga dialami pada kasus pasien ini. Saat pasien mendapat rawatan di ruang NHC tampak pasien mengalami perubahan perilaku setelah sadar dari kejang pertama, selain itu berdasarkan anamnesis keluarga mengatakan pasien sering mengalami halusinasi seperti melihat dan diikuti oleh hantu, mudah gelisah dan bicara melantur sehingga pasien diduga sebagai skizofrenia dan diberikan terapi haloperidol 2x 0.5 mg per NGT, selain itu pada 7 hari SMRS, sebelum kejang pertama muncul, pasien mengalami demam, sakit kepala, lemas, dan malaise, sehingga pada awal pasien dirawat di rumah sakit pasien dianggap sebagai suatu viral ensefalitis dan diberikan terapi asiklovir 5x800 mg per NGT. Gejala klinis yang tampak pada pada kasus pasien ini sesuai dengan teori bahwa ensefalitis autoimun memiliki manifestasi klinis berbeda. Gejala yang timbul pada ensefalitis anti-NMDAR dapat bervariasi sesuai dengan fase perjalanan penyakitnya, sehingga hal ini menimbulkan tantangan bagi seorang dokter dalam mendiagnosis kelainan neurologis, ataupun psikologis yang ditimbulkan.

Fase klinis ensefalitis anti -NMDAR terbagi menjadi 4 gejala (Gambar 3) yaitu:¹³ (1) Gejala prodromal. 70% dari pasien ensefalitis anti NMDAR mengalami fase prodromal.



Gambar 5 Pilihan Eskalasi Immunoterapi pada Onset Akut / Epilepsi Autoimun
Dikutip dari: Bakpa, dkk. Seizure Journal Reiview 2016.

Gejala prodromal yang dialami adalah *flu like syndrome*, seperti demam, nyeri kepala, malaise, rhinitis, mual, muntah dan diare. Gejala ini biasanya berlangsung 5-7 hari, bahkan dapat berlangsung hingga lebih dari 2 minggu sebelum gejala pada fase selanjutnya muncul. Pada pasien ini, tujuh hari sebelum masuk rumah sakit menderita demam, nyeri kepala, dan malaise sebagai gejala prodromal ensefalitis anti-NMDAR, (2) Gejala neuropsikiatrik (psikosis/ kejang). Dalam kurun waktu 2-3 minggu, pasien dengan ensefalitis anti-NMDAR mulai menunjukkan gejala psikiatri, seperti cemas, paranoia, ketakutan, psikosis, mania dan insomnia. Pada fase psikotik ini biasanya pasien memeriksakan diri ke psikiater dan terdiagnosis sebagai psikosis akut atau skizofrenia. Gejala diregulasi *mood* dan depresi dapat berkembang ke gangguan perilaku dan kepribadian, delusi atau gangguan berpikir, ide paranoid, dan halusinasi. Berdasarkan literatur, 85% pasien dewasa dengan ensefalitis anti-NMDAR

awalnya berobat ke psikiater untuk keluhan seperti kecemasan, agitasi, dan halusinasi auditori dan visual. Pasien ini dilaporkan 21 hari SMRS mengalami gangguan perilaku, halusinasi seperti melihat hantu, gelisah dan bicara melantur, (3) Gejala neurologi/*unresponsive*. Gejala ini biasanya muncul sesudah onset 1 bulan. Gejala neurologi utama yang bisa muncul pada ensefalitis anti-NMDAR dewasa adalah gangguan motorik seperti kejang, bisa kejang fokal, generalisata maupun status epileptikus, gerakan diskinetik, termasuk diskinesia orofasial (meringis, mengunyah, menggigit lidah atau menampar bibir), gangguan gerak seperti ataksia, katatonia, gangguan kognitif berupa kehilangan memori jangka pendek, penurunan kemampuan berbicara, dan ekolalia dimana gangguan kognitif sering juga diikuti dengan penurunan kesadaran dan periode agitasi dan katatonik. Pada beberapa kasus ditemukan pula keadaan rigiditas, opistotonus, distonia dan krisis okulogirus yang berhubungan

dengan takikardi dan hipertensi. Gangguan disfungsi autonom seperti hipertermi, hipotermi, takikardi, bradikardi, hipersalivasi, inkontinensia urin, dan hipoventilasi dapat terjadi. Pada tahapan ini gejala yang bisa timbul berupa pasien diam (mutisme) atau hanya bergumam kata-kata yang tidak jelas, membuka mata namun tidak responsif pada rangsangan visual. Pada kasus ini, pasien mengalami gangguan motorik berupa kejang berulang, gangguan kognitif seperti tidak acuh dengan lingkungannya, penurunan kesadaran, hipoventilasi dan akhirnya dirujuk ke ICU. (4) Gejala hiperkinetik/defisit prolong. Gejala muncul setelah berbulan-bulan hingga hitungan tahun, menimbulkan gejala sisa ringan, sedang ataupun berat. Gejala yang timbul salah satunya bisa terjadi gangguan tidur, insomnia. Pada kasus ini, setelah 7 hari perawatan di ICU dan mendapat terapi plasmaforesis sebanyak 6 kali, pasien menunjukkan perbaikan klinis, saat pindah ruangan tidak lagi dijumpai gangguan motorik maupun gejala neurologis yang bermakna.

Selain anamnesis, pemeriksaan penunjang sangat diperlukan untuk membantu penegakan diagnosis yang sempurna pada ensefalitis anti-NMDAR. Pemeriksaan neuroimaging berupa pencitraan saraf tidak ada karakteristik tertentu, baik pada *computed tomography* (CT scan) maupun *magnetic resonance imaging* (MRI). Pada pemeriksaan CT scan kepala tidak terlalu bermanfaat karena sensitivitas yang rendah. Pada 50% kasus ensefalitis anti reseptor NMDA, pemeriksaan MRI otak menunjukkan hipersensitivitas pada hipokampus, serebelum, frontobasal, ganglia basalis, medulla oblongata dan medulla spinalis. Pemeriksaan MRI berkala pada ensefalitis anti reseptor NMDA biasanya tidak menunjukkan perubahan signifikan dan tetap dalam keadaan normal atau hanya menunjukkan sedikit perubahan.³ Bahkan didapatkan mayoritas pasien ensefalitis anti reseptor NMDA memiliki hasil pencitraan saraf yang normal. Dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan pencitraan memiliki sensitivitas yang rendah dalam mendiagnosis ensefalitis anti reseptor NMDA.^{6,10,12,15} Pada kasus ini

dilaporkan hasil CT scan kontras masih dalam batas normal.

Pemeriksaan EEG (*Electroencephalograms*) sebagai pemeriksaan penunjang pada pasien dengan ensefalitis anti-NMDAR biasanya menunjukkan gelombang yang abnormal, dengan perlambatan difus yang tidak spesifik. Pada fase katatonik terjadi perlambatan aktivitas pada gelombang delta-theta. Keadaan ini tidak berhubungan dengan gerakan abnormal dan tidak membaik dengan pemberian obat antiepilepsi. Pada beberapa studi dilaporkan adanya gelombang "*diffuse delta/theta*" dan *extreme delta brush*". EEG sangat membantu jika mencoba untuk membedakan antara ensefalitis dan gangguan kejiwaan primer, karena mayoritas pasien (90%) yang mengalami ensefalitis anti-NMDAR memiliki bukti perlambatan non-spesifik pada pemeriksaan EEG dalam beberapa tahap selama sakit.^{3,7,11} Pada pasien dilaporkan pemeriksaan EEG terdapat gambaran *delta brush* pada regio frontopolar kanan (Gambar 2).

Selain dari gejala klinis, ketika pasien diduga sebagai ensefalitis anti-NMDAR maka pemeriksaan serum dan cairan serebrospinalis (CSS) untuk analisis antibodi anti-NMDAR harus dilakukan untuk penegakan diagnosis. Antibodi pada CSS dapat meningkat sampai 10 kali bila dibandingkan antibodi di serum, namun kadar antibodi serum dapat dipakai sebagai pertanda perbaikan klinis. Kadar yang negatif pada serum tidak mengeksklusi diagnosis, sedangkan hasil antibodi biasanya lebih sering terdeteksi pada pemeriksaan CSS, selain itu pada analisis CSS pada pasien yang diduga ensefalitis anti-NMDAR dapat dijumpai limfositik pleositosis, peningkatan kadar protein, *oligoclonal band* (+), namun glukosa biasanya dalam batas normal.^{3,8,9,11} Pada hasil analisis CSS pasien ini dijumpai *pleocytosis* dengan dominasi mononuklear, peningkatan protein (154), penurunan rasio glukosa (96) dan IgG HSV 1 & 2 Non reaktif.

Dalam perjalanan penyakitnya, pasien mengalami kejang berulang sehingga menyebabkan status epileptikus dan akhirnya mengalami penurunan kesadaran. Pada

kasus ensefalitis anti-NMDAR dalam literatur dikatakan kejang yang terjadi dapat berupa kejang parsial, kejang generalisata, dan status epileptikus. Namun diantara bangkitan ini, kejang parsial merupakan bangkitan yang sering terjadi.⁷ Secara patofisiologi bangkitan kejang dapat terjadi diduga oleh karena adanya penurunan jumlah reseptor anti NMDA. Korelasi klinis antara penurunan reseptor anti-NMDAR dengan bangkitan kejang yang terjadi dapat dijelaskan pada Gambar 4.³

Reseptor NMDA adalah merupakan reseptor glutamat, suatu *neurotransmitter* otak yang bersifat eksitatori, sehingga penurunan jumlah reseptor NMDA akan mengakibatkan gangguan *neurotransmitter* berupa inhibisi oleh *neurotransmitter* GABA dan sinaps glutamat yang selanjutnya akan mengakibatkan disinhibisi dari jalur eksitatori dan peningkatan kadar glutamat di ekstraseluler. Keadaan ini menyebabkan kerja frontostriatal terganggu dan menyebabkan munculnya gejala psikosis, katatonia, rigiditas, distonia, dan mutisme (Gambar 4). Apabila keadaan ini terjadi pada batang otak maka akan muncul gejala berupa gangguan gerak yang kompleks dan gangguan pernapasan yang bisa menimbulkan disfungsi respirasi.^{3,7} Penatalaksanaan ensefalitis anti-NMDAR berbeda dari ensefalitis lainnya oleh karena manifestasi klinis yang berbeda. Menurut *The American Society for Apheresis*, terapi imunoterapi dengan plasmaferesis direkomendasikan sebagai terapi pada kasus ensefalitis anti NMDAR. Imunoterapi pada awal ensefalitis anti-NMDAR menunjukkan penyembuhan yang lebih cepat dan menurunkan morbiditas. Imunoterapi sebagai lini pertama yang digunakan saat ini adalah kortikosteroid, plasmaferesis, atau IVIG. Kombinasi pengobatan yang bisa digunakan misalnya, IVIG 0,4g/kgBB selama 5 hari dan methylprednisolone 1g/hari selama 5 hari (Gambar 5).^{7,17,18}

Walaupun plasmaferesis dapat menurunkan titer antibodi terhadap reseptor NMDA dalam beberapa minggu, namun pelaksanaannya lebih sulit, terutama pada pasien anak, yang kurang kooperatif ataupun

pasien dengan instabilitas otonom. Pada pasien yang sudah menjalani pengangkatan tumor maka efektivitas terapi lini pertama akan meningkat. Pasien tanpa tumor, terlambat didiagnosis, ataupun pasien yang tidak menunjukkan respon, setelah 10 hari diterapi dengan lini pertama memerlukan imunoterapi lini kedua seperti rituximab, cyclophosphamide atau keduanya^{3,5,9,17,19}.

Tata laksana pasien pada laporan kasus ini terbukti sudah mengikuti algoritme terapi. Pasien sebelumnya sudah mendapat kortikosteroid dosis tinggi 1 gram per hari selama 5 hari namun tidak menunjukkan perbaikan klinis, namun setelah pemberian plasmaferesis di ruang ICU sebanyak 6 kali, menunjukkan respons klinis yang signifikan. Pada hari rawatan keempat di ICU yaitu setelah plasmaferesis ketiga diberikan pasien dapat diekstubasi dan pada hari ketujuh rawatan pasien dipindahkan ke ruang NHC dengan bebas kejang dan tanpa gejala sisa.

Simpulan

Ensefalitis anti-NMDAR merupakan ensefalitis autoimun yang menyerang sistem saraf pusat yang menyebabkan inflamasi pada parenkim otak di area hipokampus dan kortikal akibat terbentuk autoantibodi yang diduga karena kerusakan pada sawar darah otak. Antibodi menyerang reseptor glutamat NMDA yaitu NR1 (subunit dari NMDA) yang berfungsi dalam proses plastisitas sinaptik yaitu berperan untuk mekanisme kognitif, belajar dan memori.

Terapi plasmaferesis dalam tatalaksana terapi ensefalitis anti-NMDAR merupakan pilihan yang tepat ketika kombinasi obat anti viral, anti epilepsi, dan metil prednisolon tidak memberikan perbaikan klinis yang bermakna, efektif dan cepat dalam memperbaiki kondisi klinis, serta membantu sesegera mungkin untuk lepas dari ventilator mekanik sehingga mencegah komplikasi yang mungkin ditimbulkan lebih lanjut akibat penggunaan ventilator.

Prognosis penyakit berkaitan dengan kecepatan penegakkan diagnosis dan

ketepatan dalam memberikan terapi. Namun apabila tidak memperoleh pengobatan yang tepat, maka pasien bias meninggal ataupun mengalami kecacatan.

Daftar Pustaka

1. Tunkel A.R, Glaser C.A, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, dkk. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47:303–27.
2. Gu Y, Zhong M, He L, Li w, Huang Y Liu J, dkk. epidemiologi of antibody-positive autoimmune encephalitis in southwest china: a multicenter study. *Frontiers in Immunology* 10:2611 [Online Jurnal] November 2019 [diunduh 10 Januari 2020]
3. Dalmau J, Lancaster E, Hernandez EM, Rosenfeld MR, Gordon RB. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti- NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63–74.
4. Ferdinand P. Mitchell L. Anti NMDA receptor encephalitis. *J Clin Cell Immunol*. 2012;S10:007.
5. Kayser MR, Dalmau J. Anti NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011;7(3):189–93.
6. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dwyer L, dkk. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28:1421–9.
7. Jones KC, Benseler SM, Moharir M. Anti-NMDA receptor encephalitis. *neuroimaging Clin N Am*. 2013;23:309–20.
8. Mann A, Machado NM, Mazin AH, Silver K, Afzal KI. A Multidisciplinary approach to the treatment of Anti NMDA Receptor antibody encephalitis: a case and review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:2.
9. Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody associated epilepsy: clinical features, evidence for immunotherapies and future research question. *Seizure*. 2016;41:26–41.
10. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, dkk. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neuro*. 2016;15(4):391–404.
11. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy K.C, Cotter D.R. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJ Psych Bulletin*. 2015;39:19–23.
12. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Prüss H, De Souza C, dkk. Anti-NMDA receptor encephalitis. the disorder, the diagnosis, and the immunobiology. *Autoimmunity review*. 2012;11(12):863-72.
13. Ford B, Macdonald A, Srinivasan S. Review anti-NMDA receptor encephalitis: a case study and illness overview. *Drugs In Context*. 2019;8:212589.
14. Lennox BR, Coles AJ, dan Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *BJ Psych*. 2012;200:92–4.
15. Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Boku S, Ito W, Tokunaga J, dkk. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry*. 2012; 12:37.
16. Frیده JL, Kaplan AA. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): indications and technology. Dalam: Silvergleid AJ, Tirnauer JS, penyunting. 2017. Tersedia dari: www.uptodate.com/contents/therapeutic-apheresis-plasma-exchange-or-cytapheresis-indications-and-technology.
17. Kerridge I, Collins C, Isbister JP. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin immunomodulatory therapy. Dalam, Oh's intensive Care Manual. Edisi ke-7. 2014. hlm. 993.
18. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqil N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, dkk. Guideline on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence based approach from the writing committee of the American society for apheresis : the seventh special issue. *J Clin Apher*. 2016;31:149–338.