

## Diagnosis dan Tatalaksana Ensefalitis Autoimun Antibodi-Negatif di ICU

Dewi Ramadhani Hosen,<sup>1,2</sup> Osmond Muftilov Pison<sup>2</sup>

<sup>1</sup>RSUD Bandung Kiwari, Kota Bandung

<sup>2</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

### Abstrak

Ensefalitis autoimun merupakan penyebab utama ensefalitis non-infeksi. Kasus ensefalitis autoimun antibodi-negatif yang dicurigai secara klinis sulit dikonfirmasi. Pada kasus ini dihadapkan pasien laki-laki 27 tahun dirawat dengan demam, penurunan kesadaran, kejang, dan perubahan perilaku sejak 1 bulan yang lalu. Gambaran EEG menunjukkan gelombang *epileptiform*. Pemeriksaan LCS tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi. Pencitraan CT-Scan tidak menunjukkan gambaran khas ensefalitis. Pemeriksaan imunologis IgG dan IgM HSV non-reaktif. Pemeriksaan anti-NMDAR didapatkan hasil negatif. Pasien dirawat di ICU dengan ventilasi mekanik, disertai pemberian midazolam dan levetiracetam sebagai sedasi dan pengontrol kejang. Acyclovir diberikan sesuai pedoman tatalaksana ensefalitis selama 10 hari namun tidak menunjukkan perbaikan klinis. Setelah pemberian kortikosteroid, pasien tidak menunjukkan perbaikan neurologis. Pengobatan dilanjutkan dengan rituximab setiap minggu selama 2 minggu. Pada pemberian minggu pertama pasien menunjukkan perbaikan status neurologis dengan pemulihan derajat kesadaran. Laporan kasus ini mempertimbangkan penegakan diagnosis ensefalitis autoimun antibodi-negatif berdasarkan tanda klinis dan setelah menyingkirkan kemungkinan etiologi lain. Rituximab memainkan peran penting dalam mengendalikan efek merugikan dari ensefalitis autoimun. Di samping itu, ensefalitis autoimun mungkin memerlukan tindak lanjut rutin untuk mengevaluasi adanya gejala atau penyakit lain yang dapat mengubah strategi tatalaksana.

**Kata kunci:** Antibodi-negatif; ensefalitis autoimun; immunosupresan; rituximab

## Diagnosis and Management of Antibody-Negative Autoimmune Encephalitis in ICU

### Abstract

Autoimmune encephalitis is a major cause of non-infectious encephalitis. Clinically suspected antibody negative autoimmune encephalitis cases are difficult to confirm. This case presents a 27-year-old male patient admitted with fever, decreased consciousness, seizures, and behavioral changes in the past month. EEG showed epileptiform waves. LCS examination did not suggest infection. CT scan imaging did not show typical features of encephalitis. HSV IgG and IgM immunological examination was non-reactive. Anti-NMDAR examination was negative. The patient was admitted to the ICU for mechanical ventilation with midazolam and levetiracetam as sedation and seizure control. Acyclovir was given according to encephalitis management guidelines for 10 days but showed no clinical improvement. Corticosteroid administration did not result in any neurological improvement. Treatment was continued with rituximab every week for 2 weeks. In the first week of administration, the patient showed improvement in neurological status with recovery of consciousness. This case report considers the establishment of a diagnosis of antibody negative autoimmune encephalitis based on clinical signs and after ruling out other possible etiologies. Rituximab plays an important role in controlling the adverse effects of autoimmune encephalitis. In addition, autoimmune encephalitis may require regular follow-up to evaluate the presence of other symptoms or diseases that may alter the management strategy.

**Keywords:** Antibody negative; autoimmune encephalitis; immunosuppressants; rituximab

**Korespondensi:** Dewi Ramadhani Hosen, dr., SpAn-TI., Subsp.T.I.(K), Rumah Sakit Bandung Kiwari Bandung Indonesia, Jl. Raya Kopo No. 311, Bandung, Indonesia. Tlpn. 022-86037777, E-mail:dwsolian@gmail.com

## Pendahuluan

Ensefalitis autoimun adalah penyebab utama ensefalitis non-infeksius.<sup>1</sup> Ensefalitis autoimun adalah kondisi yang jarang terjadi, dengan insiden kumulatif sekitar 3 hingga 9 per juta orang per tahun.<sup>2</sup> Ensefalitis autoimun sulit didiagnosis hanya dengan presentasi klinis. Meskipun metode diagnostik ensefalitis autoimun telah berkembang, pengetahuan tentang pemeriksaan berbasis antibodi masih terbatas.<sup>1,3</sup> Selain itu, kasus ensefalitis autoimun yang dicurigai secara klinis dengan antibodi-negatif sulit untuk dikonfirmasi.

Diagnosis berbasis presentasi klinis lebih kuat ketika dipertimbangkan dengan temuan cairan serebrospinal (LCS), elektroensefalografi (EEG), serta pencitraan untuk memandu diagnosis dan pengobatan ensefalitis autoimun antibodi-negatif dan memastikan respons yang baik dengan imunoterapi.<sup>4</sup> Karena gambaran klinis yang tumpang tindih, menyingkirkan diagnosis banding dengan presentasi klinis yang mirip dengan ensefalitis autoimun pada pasien dengan defisit neurologis berat sangat penting sebelum memulai imunoterapi. Lebih dari separuh kasus ensefalitis autoimun adalah antibodi-negatif; meskipun demikian, untuk mencapai diagnosis ensefalitis autoimun antibodi-negatif membutuhkan kecermatan tersendiri dan manajemen yang cepat diperlukan untuk mengobati kondisi yang berpotensi tidak dapat dipulihkan.<sup>4</sup>

Terapi yang tepat dapat mengobati fenomena autoimun terhadap membran sel, sinapsis, atau antigen intraselular di otak, mirip dengan ensefalitis autoimun antibodi-positif.<sup>1,5</sup> Imunoterapi seperti steroid, plasmaforesis dan imunoglobulin intravena berhasil pada 50% pasien ensefalitis autoimun antibodi-negatif.<sup>6</sup> Seperti pada gangguan autoimun lainnya, kortikosteroid digunakan dalam pengobatan ensefalitis autoimun antibodi-negatif untuk menghambat proses inflamasi. Namun, kortikosteroid mungkin memiliki spesifitas yang lebih rendah dengan beberapa efek samping sistemik, dan efikasinya terbatas pada kasus ensefalitis

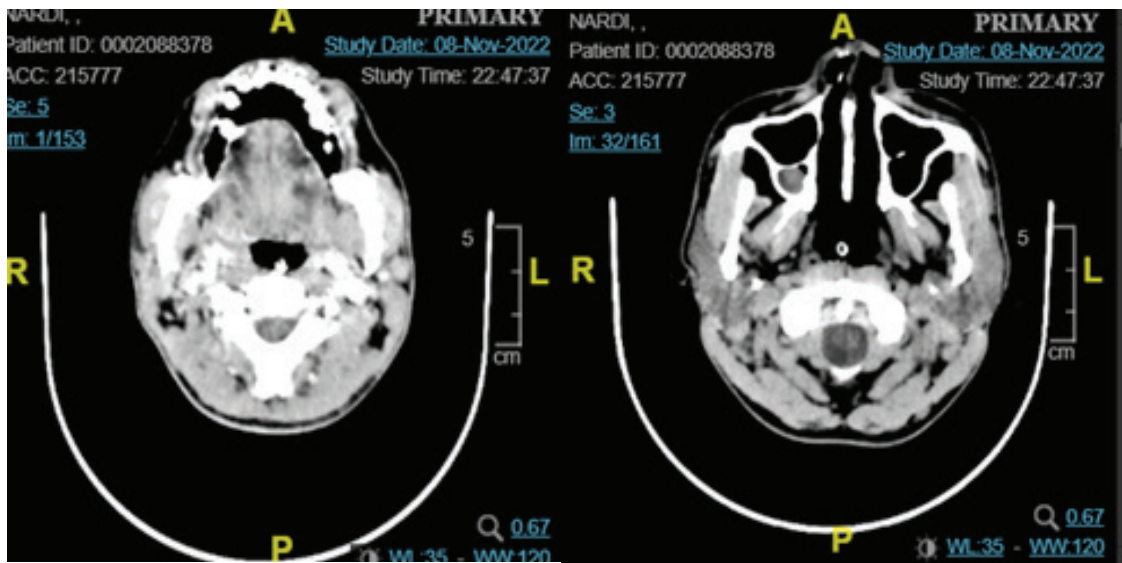
autoimun.<sup>7</sup> Pendekatan terapeutik lainnya termasuk berbagai auto-antibodi dan mediator imun yang beragam seperti plasmaforesis dan imunoglobulin intravena (IVIg), sel B dan sel plasma berumur pendek (misalnya, rituximab), dan sitokin spesifik (misalnya, tocilizumab); agen anti-proliferasi (misalnya, siklofosfamid, azatioprin, mikofenolat mofetil) juga digunakan sebagai terapi.<sup>7</sup> Efikasi terapi rituximab, antibodi monoklonal dengan target sel anti-CD20 B, ditunjukkan dengan perbaikan gejala neurologis.<sup>8</sup> Secara mekanis, rituximab menurunkan respons imun humoral sistemik.<sup>9</sup> Laporan kasus ini membahas tentang diagnosis dan tatalaksana pasien dengan ensefalitis autoimun antibodi-negatif di ICU.

## Laporan Kasus

Pasien laki-laki usia 27 tahun mengalami perubahan perilaku sejak 1 bulan sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Pasien sering bingung dan berlari keluar rumah tanpa alasan. Pasien juga sering mengeluhkan nyeri kepala. Pada 1 minggu SMRS pasien menjadi malas makan dan minum. Kadang berbicara tidak dimengerti oleh keluarga.

Pasien mengalami penurunan kesadaran secara perlahan sejak 3 hari SMRS. Awalnya pasien dapat membuka mata spontan, dapat mengikuti perintah namun berbicara tidak dapat dimengerti. Pada 2 hari SMRS pasien mengalami kejang dengan mata ke atas diikuti kaku ke empat anggota gerak. Kejang dialami sekitar 1 menit. Setelah kejang, kesadaran pasien kembali seperti semula (membuka mata spontan, dapat mengikuti perintah namun bicara tidak dapat dimengerti). Pada 1 Hari SMRS kesadaran pasien memburuk. Pasien hanya membuka dan mengerang mata saat tubuh digoyang serta tidak dapat mengikuti perintah. Pasien juga mengalami demam.

Pasien tiba di rumah sakit dengan kondisi klinis soporokoma. Tanda vital tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 85 kali/menit, laju napas 22 kali/menit,  $SO_2$  99% dengan *room air*, suhu 38,5°C, dan tingkat kesadaran *glasgow coma scale* (GCS) E2M4V1. Dari pemeriksaan fisik



Gambar 1 Pemeriksaan CT-Scan Kepala

tidak didapatkan tanda positif pada rangsang meningeal. Pupil isokor dan tidak terdapat kesan lateralisasi pada pemeriksaan motorik. Pemeriksaan fisik lain didapatkan kesan dalam batas normal.

Dari pemeriksaan CT-Scan kepala dengan kontras didapatkan hasil: *Meningeal enhancement* berlebih pada sulci corticalis lobus temporoparietooccipital bilateral, falx cerebri, fissura sylvii bilateral, cisterna ambiens dan basalis, fissura interhemisfer dan tentorium cerebri. Pada pemeriksaan EEG

didapatkan gambaran gelombang epileptik. Dari pemeriksaan LCS didapatkan kadar gula 66 mg/dL, protein total 42 mg/dL, tidak berwarna, jernih, jumlah sel 71 cell/uL dengan komposisi PMN 85,9% dan MN 14,1%. Tidak didapatkan pertumbuhan kuman maupun jamur pada pemeriksaan mikrobiologis LCS. Pemeriksaan imunologi IgG IgM *Herpes Simplex Virus* (HSV) menunjukkan hasil non-reaktif. Pemeriksaan antibodi pada LCS menunjukkan hasil negatif anti-NMDAR. Hasil pemeriksaan darah rutin, serum elektrolit,

Tabel 1 Kriteria diagnostik Ensefalitis

Kriteria Mayor (harus ada)	Kriteria Minor (2 item= <i>possible</i> , ≥3 item= <i>confirmed</i> )
Demam ≥38°C dalam 72 jam	Pasien mengalami penurunan status mental (gangguan derajat kesadaran, letargi atau gangguan kepribadian) selama ≥tanpa ada penyebab alternatif lain yang teridentifikasi
Kejang general atau parsial	
Onset baru kelainan neurologis fokal	
Angka leukosit ≥ 5/ mm <sup>3</sup>	
Abnormalitas parenkim otak pada gambaran pencitraan (MRI/CT-Scan)	
Abnormalitas gelombang EEG	

Keterangan: Dikutip dari Tunkel AR.<sup>11</sup>

fungsi ginjal serta analisa gas darah saat awal admisi dan selama perawatan dalam rentang batas normal.

Pasien dirawat di ICU, dilakukan intubasi, dan diberikan ventilasi mekanik dengan sedasi midazolam 3–5 mg/jam intravena serta omeprazole 40 mg/24 jam intravena. Terapi yang diberikan berupa obat antiviral dengan acyclovir dosis 5 x 800 mg per enteral sampai dengan hari perawatan ke-10. Pasien juga diberikan kortikosteroid metilprednisolon 1gr/24 jam i.v. selama 3 hari dilanjutkan pemberian prednison dosis 6x50 mg per enteral.

Obat antikonvulsan diberikan levetiracetam 500 mg/12 jam. Untuk kondisi demam diberikan parasetamol 1gr/6 jam intravena. Pemberian *low dose* heparin 5000 unit/12 jam subkutan diberikan setelah 2 hari pasien menggunakan ventilasi mekanik. Pada perawatan hari ke-7 dimulai terapi plasmaforesis sebanyak 5 siklus dengan selang tindakan setiap 1 hari.

Setelah hari perawatan ke-11, kesadaran pasien membaik dengan penilaian GCS E3M5VT saat dilakukan *sedation vacation* di pagi hari. Pasien direncanakan untuk *weaning ventilator* dan obat sedasi dihentikan. Pada perawatan hari ke-12 pasien mengalami kejang dan kembali mendapatkan sedasi kontinu menggunakan midazolam 3–5 mg/jam i.v.

Pada perawatan hari ke-17 dilakukan trakeostomi untuk mencegah terjadinya *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP) serta memudahkan dalam penyapihan ventilasi mekanik. Pada hari ke-19 pasien mendapatkan terapi rituxizumab 1000 mg/minggu yang rencana diberikan selama 2 minggu. Pasien mengalami perbaikan kesadaran pada hari ke-24. Obat sedasi dihentikan dan pasien dapat dilepas dari ventilator menggunakan *T-Piece* 6 L/menit.

## Pembahasan

Ensefalitis didefinisikan sebagai inflamasi parenkim otak yang terkait dengan disfungsi neurologis.<sup>10</sup> Meskipun pemeriksaan patologis

dan biopsi jaringan otak dianggap sebagai tes diagnostik "*gold standard*", pemeriksaan tersebut jarang dilakukan premortem karena potensi morbiditas yang terkait dengan prosedur bedah saraf invasif.

Daripatogen yang dilaporkan menyebabkan ensefalitis, sebagian besar adalah virus. Namun, meskipun pengujian ekstensif, etiologi ensefalitis tetap tidak diketahui pada sebagian besar pasien. Tantangan utama lainnya bagi pasien dengan ensefalitis adalah menentukan relevansi agen infeksi yang diidentifikasi di luar sistem saraf pusat (SSP); agen-agen ini mungkin memainkan peran dalam manifestasi neurologis penyakit tetapi tidak harus dengan langsung menyerang SSP. Selain itu, penting untuk membedakan antara ensefalitis infeksius dan ensefalitis autoimun seperti ensefalomielitis diseminasi akut, yang dapat dimediasi oleh respons imunologis terhadap stimulus antigenik.<sup>10</sup>

Pada kasus ini kriteria diagnosis ensefalitis dapat ditegakkan dengan memenuhi kriteria mayor yaitu penurunan kesadaran >24 jam dan kriteria minor berupa tanda-tanda demam, kejang, dan abnormalitas pada EEG.

Analisis LCS sangat penting pada kasus ini, kecuali terdapat kontraindikasi, dalam membantu dalam menyimpulkan etiologi. Deteksi antibodi IgM virus spesifik dalam spesimen LCS yang diperoleh dari pasien dengan ensefalitis yang disebabkan oleh banyak virus dianggap sebagai diagnostik penyakit neuroinvasif. Kultur LCS umumnya bernilai terbatas dalam penentuan penyebab virus ensefalitis tetapi sangat penting dalam diagnosis infeksi bakteri dan jamur. Kegunaan pengujian amplifikasi asam nukleat seperti PCR pada spesimen LCS telah sangat meningkatkan kemampuan untuk mendiagnosis infeksi SSP, terutama infeksi virus yang disebabkan oleh HSV.<sup>10</sup>

Pada pasien ini didapatkan hasil analisa LCS dengan kadar gula 66 mg/dL, protein total 42 mg/dL, tidak berwarna, jernih, jumlah sel 71 cell/uL dengan komposisi PMN 85,9% dan MN 14,1%. Tidak didapatkan pertumbuhan kuman gram positif, gram negatif, jamur maupun BTA pada pemeriksaan mikrobiologis

LCS. Pemeriksaan imunologis IgG dan IgM HSV non-reaktif. Pemeriksaan antibodi anti-NMDAR LCS menunjukkan hasil negatif. Dari hasil ini dapat menyingkirkan bakteri dan tuberkulosis sebagai penyebab ensefalitis. Adanya riwayat perubahan perilaku mulai 1 bulan SMRS membuat kemungkinan etiologi autoimun belum dapat disingkirkan.

Menurut rekomendasi *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) di tahun 2008, kultur spesimen cairan tubuh selain LCS (misalnya, dari darah, tinja, nasofaring, atau dahak) harus dilakukan dalam upaya untuk mengidentifikasi berbagai etiologi virus, bakteri, dan jamur ensefalitis. Hasil positif tidak selalu menunjukkan bahwa mikroorganisme yang terisolasi adalah etiologi ensefalitis dan harus ditafsirkan dalam konteks temuan epidemiologi yang sesuai, temuan klinis, dan hasil studi diagnostik lainnya. Penyebab ensefalitis tertentu dapat didiagnosis dengan mendeteksi antibodi IgM dalam serum.<sup>10</sup>

Pada kasus ini pemeriksaan spesimen cairan tubuh selain LCS (darah, sputum dan nasofaring) tidak segera dilakukan. Pemeriksaan LCS juga tidak dapat segera dilakukan (>6 jam) begitu diagnosa kerja ensefalitis ditegakkan. Pemeriksaan tersebut berguna untuk mengkonfirmasi kemungkinan etiologi ensefalitis apabila hasil pemeriksaan LCS tidak dapat segera dilakukan.

MRI adalah tes neuroimaging paling sensitif untuk mengevaluasi pasien dengan ensefalitis. CT scan, dengan dan tanpa peningkatan kontras, harus digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan ensefalitis jika MRI tidak tersedia, tidak praktis, atau tidak dapat dilakukan. Pemeriksaan EEG jarang membantu dalam membangun etiologi pada pasien dengan ensefalitis, tetapi memiliki peran dalam mengidentifikasi pasien dengan aktivitas.<sup>10</sup>

Gambaran CT scan pada kasus ini menunjukkan kemungkinan adanya meningitis, namun tanda klinis tidak mendukung hasil *neuroimaging*. Pemeriksaan EEG menunjukkan adanya gambaran *spike* epileptik menandakan pasien dalam status epileptikus non konvulsi sehingga pemberian

obat-obatan anti konvulsan kontinu serta obat lini kedua diperlukan dalam tatalaksana pasien ini.

Prinsip manajemen ensefalitis akut adalah pendekatan praktis terhadap adanya kondisi emergensi yang mengancam jiwa, kejang atau epilepsi, dan tatalaksana etiologi. Penatalaksanaan jalan napas, gangguan respirasi, dan sirkulasi adalah langkah awal yang penting dalam penatalaksanaan pasien neurokritis. Menurunnya derajat kesadaran akibat ensefalopati, kejang, atau edema serebral dapat menyebabkan gangguan refleks jalan napas sehingga memerlukan intubasi endotrakeal. Gangguan neurologis yang mengganggu refleks jalan napas juga dapat mengganggu pusat pernapasan, sementara kondisi sistemik lain seperti pneumonia dapat mengganggu oksigenasi. Kondisi hipoksemia atau hiperkarbia mungkin memerlukan dukungan ventilasi mekanis setelah dilakukannya intubasi endotrakeal.<sup>12</sup>

Penurunan kesadaran adalah masalah neurologis yang paling sering muncul. Pada kasus ensefalitis, masalah yang dapat timbul antara lain peningkatan tekanan intrakranial (TIK), efek inflamasi atau infeksi ke otak, serta masalah sistemik yang mempengaruhi fungsi otak (yaitu, hipoglikemia, demam, kelainan elektrolit, O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub>, dan infeksi sistemik). Kecurigaan adanya peningkatan TIK memerlukan penilaian cepat dengan pencitraan neurologis segera (misal CT scan kepala).<sup>12</sup> Intubasi dan ventilasi mekanik dilakukan pada pasien ini sebagai tatalaksana jalan napas pada pasien penurunan kesadaran dan kejang berulang.

Kejang dan status epileptikus umum terjadi pada pasien dengan ensefalitis. Pada pasien ensefalitis dengan penurunan kesadaran, kejang merupakan entitas yang berpotensi dapat diobati dan harus segera diobati jika didiagnosis. Pemeriksaan EEG kontinu yang berkala direkomendasikan untuk meningkatkan kemampuan diagnostik dan untuk memantau efek pengobatan agen anti epilepsi secara *real time*.<sup>12</sup>

Pada pasien kejang, bersamaan dengan tatalaksana jalan napas, pernapasan dan

sirkulasi, membutuhkan agen anti konvulsan lini pertama seperti lorazepam atau midazolam. Untuk aktivitas kejang yang pasti atau berkelanjutan, pilihan untuk obat anti epilepsi lini kedua dapat disesuaikan dengan situasi klinis dengan agen IV seperti fosfenitoin, levetiracetam, dan asam valproat. Tidak jarang pasien ensefalitis berkembang ke keadaan epilepsi yang memerlukan antiepilepsi lini ketiga dengan sifat anestesi, seperti barbiturat (yaitu, pentobarbital atau fenobarbital dosis tinggi), propofol, dan ketamin.<sup>12</sup>

Status epileptikus non-konvulsi/*Non Convulsif Status Epilepticus* (NCSE) didefinisikan sebagai perubahan perilaku atau kesadaran yang persisten tanpa adanya aktivitas kejang, namun dengan kisaran gejala yang luas. Meskipun tanda kejang tidak ada, tanda-tanda motorik halus seperti berkedut atau berkedip, tanda-tanda ekstra piramidal, atau mioklonus dapat terlihat.<sup>13</sup> Meskipun kurangnya aktivitas kejang, NCSE masih dapat mengakibatkan cedera saraf, membuat pengenalan dini dan pengobatan sangat penting. Pada kasus ini diberikan Midazolam sebagai agen sedasi sekaligus kontrol kejang ditambahkan Levetiracetam sebagai obat antikonvulsan lini kedua.

*Infection Disease Society of America* (IDSA) merekomendasikan acyclovir harus dimulai pada semua pasien dengan dugaan ensefalitis, menunggu hasil studi diagnostik.<sup>10</sup> Acyclovir diberikan dosis 10 mg/kg setiap 8 jam selama menunggu hasil pemeriksaan etiologi, dilanjutkan minimal 14 hari pada infeksi HSV dan 21 hari jika terdapat infeksi *Varicella Zoster Virus* (VZV). Jika tidak ada etiologi yang diidentifikasi, pertimbangkan pengobatan empiris dari kemungkinan ensefalitis autoimun, berupa imunoterapi kortikosteroid, plasmaforesis dan/atau IVIg berdasarkan gambaran klinis, faktor risiko dan temuan radiologis.<sup>10,14,15</sup>

Acyclovir diberikan sejak hari pertama perawatan sesuai rekomendasi IDSA dan diteruskan sampai dengan hari ke-10. Pengobatan dihentikan karena tidak ada perbaikan klinis dan konfirmasi IgG dan IgM anti HSV menunjukkan hasil non-reaktif.

Pada pasien dengan kecurigaan etiologi autoimun, strategi yang tepat untuk modulasi kekebalan tubuh harus dimulai. Imunoterapi lini pertama untuk ensefalitis autoimun umumnya termasuk kortikosteroid (yaitu, IV metilprednisolon, 1.000 mg setiap hari selama 5 hari), imunoglobulin intravena (2 g/kg berat badan yang diberikan selama 5 hari), dan plasmaforesis (5 siklus, diberikan setiap hari). Respons terhadap agen-agen ini biasanya dipantau selama beberapa minggu dan, jika kurang optimal, maka pengobatan lini kedua dianjurkan, termasuk siklofosamid (yaitu, 1.000 mg/kg berat badan, diberikan sekali) atau rituximab (yaitu, 1.000 mg i.v. diberikan sekali, kemudian diulang dalam 2 minggu). Dalam kasus sindrom paraneoplastik, reseksi tumor yang (yaitu, ooforektomi pada ensefalitis NMDAR) sering kali penting untuk mencapai kontrol neuroinflamasi.<sup>12</sup>

Pemeriksaan imunologis untuk mengkonfirmasi ensefalitis NMDAR belum dapat dilakukan secara cepat di rumah sakit. Sampel pemeriksaan harus dikirimkan ke laboratorium luar dan menunggu waktu yang cukup lama. Meskipun pada akhirnya didapatkan hasil negatif pada antibodi anti-NMDAR, dengan adanya kecurigaan autoimun, pemberian plasmaforesis dapat direkomendasikan. Deteksi autoantibodi adalah alat diagnostik definitif; Beberapa laporan kasus pasien yang hadir dengan fitur ensefalitis autoimun antibodi-negatif yang dapat dideteksi tetapi memiliki respons penuh dengan pengobatan dengan IVIg, steroid, dan plasmaforesis. Kecurigaan klinis dini sangat penting dalam kasus ini, karena pengobatan dini berdasarkan imunoterapi atau plasmaforesis sangat penting. Beberapa penelitian menunjukkan antibodi-negatif anti N-metil D-aspartat (NMDA), anti-VGKC, dan anti-LGI1 memiliki respons penuh terhadap imunoterapi dengan IVIG, steroid, dan plasmaforesis.<sup>16</sup>

Imunoterapi lini pertama sering kali insufisien dalam pengobatan ensefalitis autoimun, dan agen imunomodulator sekunder biasanya digunakan. Studi observasional menunjukkan bahwa pengobatan lini kedua

menghasilkan *outcome* fungsional yang lebih baik dan tingkat kekambuhan yang lebih rendah dengan efek samping yang dapat dikelola.<sup>17,18</sup> Keputusan untuk memulai imunoterapi lini kedua dibuat dengan pertimbangan tingkat keparahan penyakit, respons terhadap imunoterapi lini pertama, adanya kekambuhan, dan kondisi klinis lainnya. Kriteria konsensus tentang waktu yang tepat untuk memulai imunoterapi lini kedua belum ditetapkan, namun beberapa institusi lebih memilih untuk memulai terapi lini kedua lebih awal.<sup>18,19</sup>

Pada kasus, rituximab diberikan pada hari ke-17 sebagai immunosupresan lini kedua. Rituximab diberikan dengan dosis 1000 mg i.v. per minggu diberikan dalam 2 minggu. Setelah mendapatkan terapi rituximab pasien menunjukkan tanda perbaikan dengan peningkatan kesadaran. Obat sedasi dapat dihentikan dan pasien dapat lepas dari ventilator pada hari perawatan ke-24.

Rituximab adalah antibodi monoklonal melawan CD20, glikoprotein yang terutama ditemukan pada permukaan sel B. Obat ini banyak digunakan untuk mengobati berbagai gangguan autoimun dan tampaknya efektif dalam beberapa penyakit autoimun SSP dan gangguan sistem saraf perifer dengan bekerja menedeplesi sel B naif dan memori melalui toksisitas seluler yang dimediasi antibodi, aktivasi komplemen, dan induksi apoptosis.<sup>17,18</sup> Rituximab untuk pengobatan ensefalitis autoimun dengan atau tanpa antibodi terbukti dikaitkan dengan peningkatan hasil fungsional dan menunjukkan rituximab efektif terlepas dari status antibodi pasien.<sup>17,18</sup> Terapi Rituximab meningkatkan risiko reaktivasi infeksi virus kronis seperti hepatitis B, dan tes skrining serologis harus dipertimbangkan sebelum memulai pengobatan.<sup>20</sup>

## Simpulan

Prinsip manajemen ensefalitis akut adalah melalui pendekatan praktis terhadap kondisi emergensi yang mengancam jiwa dan etiologinya. Diagnosis dan tatalaksana ensefalitis autoimun dengan antibodi-negatif

merupakan tantangan tersendiri. Keputusan didasari tanda klinis dengan menyingkirkan diagnosis banding lain, terutama saat pemeriksaan radiologi dan imunologi tidak menunjukkan gambaran khas, dapat diambil untuk memulai terapi immunosupresan yang terbukti memberikan hasil perbaikan klinis yang memuaskan. Pada pasien dengan kecurigaan etiologi autoimun, strategi yang tepat untuk modulasi kekebalan tubuh harus segera dimulai. Imunoterapi lini pertama untuk ensefalitis autoimun menggunakan kortikosteroid, immunoglobulin intravena dan plasmaferesis. Terapi immunosupresan lini kedua direkomendasikan pada pasien yang tidak mengalami perbaikan klinis setelah terapi lini pertama.

## Daftar Pustaka

1. Pradhan S, Das A, Das A, Mulmuley M. Antibody negative autoimmune encephalitis- does it differ from definite one. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(4):401-8.
2. Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, Blackburn KM, Turaga S, Binks S, dkk. Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults. *JAMA Neurol.* 2023;80(1):30-9.
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, dkk. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurology.* 2016;15(4):391-401.
4. Lee SK, Lee ST. The Laboratory Diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res.* 2016;6(2):45-50.
5. Rhein Bv, Wagner J, Widman G, Malter MP, Elger CE, Helmstaedter C. Suspected antibody negative autoimmune limbic encephalitis: outcome of immunotherapy. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(1):134-41.
6. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo-Galende A, Ballabriga J, dkk. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol.* 2018;25(8):1011-6.
7. Shin YW, Lee ST, Park K Il, Jung KH, Jung

- KY, Lee SK, dkk. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617722347.
8. D'Amico E, Zanghì A, Gastaldi M, Patti F, Zappia M, Franciotta D. Placing CD20-targeted B cell depletion in multiple sclerosis therapeutic scenario: Present and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2019;18(7):665–72.
  9. D'Amico E, Zanghì A, Chisari CG, Fermo S Lo, Toscano S, Arena S, dkk. Effectiveness and safety of rituximab in demyelinating diseases spectrum: An Italian experience. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:324–6.
  10. Tunkel AR, Glaser CA, 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(3):303–27.
  11. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, dkk. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114–28.
  12. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: A practical approach. *Neurol Clin Pract*. 2014;4(3):206–15.
  13. Baker AM, Yasavolian MA, Arandi NR. Nonconvulsive status epilepticus: overlooked and undertreated. *Emerg Med Pract*. 2019;21(10):1–24.
  14. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis -diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(2):155–9.
  15. Britton PN, Eastwood K, Paterson B, Durrheim DN, Dale RC, Cheng AC, dkk. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J*. 2015;45(5):563–76.
  16. Gurrera RJ. Recognizing psychiatric presentations of anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents: A synthesis of published reports. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(5):262–8.
  17. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, dkk. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157–6.
  18. Lee WJ, Lee ST, Byun JI, Sunwoo JS, Kim TJ, Lim JA, dkk. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology*. 2016;86(18):1683–91.
  19. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):1–13.
  20. Martin ST, Cardwell SM, Nailor MD, Gabardi S. Hepatitis B reactivation and rituximab: A new boxed warning and considerations for solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(4):788–96.