

ENSEFALITIS NMDA : DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA

NMDA ENCEPHALITIS : DIGANOSIS AND MANAGEMENT

Thelma Meutia Salsabila Zaputra

Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta

Email: thelma.meutia@gmail.com

ABSTRAK

Ensefalitis antireseptor N-metil-D-aspartat atau ensefalitis NMDA merupakan salah satu jenis ensefalitis autoimun yang masih jarang terjadi di dunia terutama Indonesia. Kejadian Ensefalitis NMDA 1:1.500.000 orang per tahun. Gejala awal yang tidak khas dan menyerupai gangguan neuropsikiatri dan kejang sering kali menyebabkan ketidaktepatan diagnosis. Ketidakterpatan diagnosis menyebabkan keterlambatan tatalaksana dan membawa pasien pada morbiditas dan mortalitas. Diagnosis *gold standard* dilakukan dengan pemeriksaan autoantibodi pada CSS. Namun, pemeriksaan ini masih belum tersedia di Indonesia. Studi Pustaka ini menunjukkan informasi mengenai diagnosis ensefalitis NMDA yang dapat dilakukan dengan kriteria diagnosis dan temuan pemeriksaan modalitas seperti EEG dan analisis cairan serebrospinal serta tatalaksana dari ensefalitis NMDA sehingga penyakit ini dapat lebih mudah dikenali dan lebih cepat ditangani agar mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien.

Kata kunci : Ensefalitis NMDA, Diagnosis, Tata Laksana

ABSTRACT

N-methyl-D-aspartate antireceptor encephalitis or NMDA encephalitis is a type of autoimmune encephalitis that is still rare in the world, especially Indonesia with estimated incidence of 1.5 per million population per year. Initial symptoms that are not typical and resemble seizures and psychiatric disorders often lead to inaccurate diagnosis. Misdiagnosed can causes delays in treatment and leads to patient morbidity and mortality. Gold standard diagnosis is carried out by examining autoantibodies in CSF. However, this examination is still not widely carried out in Indonesia. This literature study provides information regarding the diagnosis of NMDA encephalitis which can be done using diagnostic criteria and findings from examination modalities such as EEG and cerebrospinal fluid analysis as well as management of NMDA encephalitis so that this disease can be more easily recognized and treated more quickly in order to reduce patient morbidity and mortality.

Keywords: NMDA encephalitis, diagnosis, management

PENDAHULUAN

Ensefalitis merupakan inflamasi pada parenkim otak yang umumnya disebabkan oleh agen infeksius atau non-infeksi seperti proses autoimun yang mungkin terjadi pada infeksi, paraneoplastik atau idiopatik. Gejala yang dialami pasien dapat berupa demam, perubahan perilaku, kepribadian, kognisi dan penurunan kesadaran.¹ Ketidakakuratan saat mendiagnosis penyebab ensefalitis dengan cepat dan tepat dapat menyebabkan meningkatnya kejadian morbiditas dan mortalitas pada penderita ensefalitis. Selama ini infeksi menjadi penyebab paling umum namun sebenarnya dua pertiga kasus ensefalitis masih belum dapat diketahui secara pasti etiologinya.² Penyebab non-infeksius seperti autoimun yang memiliki presentasi klinis yang serupa kini semakin banyak dijumpai.³

Ensefalitis autoimun sulit untuk di diagnosis karena sulit mengenalinya karena kemiripan gejala klinis, hasil pemeriksaan radiologi dan laboratorium dari ensefalitis infeksius.³ Ensefalitis antireseptor N-metil-D-aspartat atau ensefalitis NMDA merupakan salah satu jenis ensefalitis autoimun yang sering terjadi. Meskipun penyakit ini jarang terjadi dengan rasio 1:1.500.000 orang per tahun dan baru dilaporkan tahun 2005, namun penyakit ini sangat berdampak buruk pada sistem saraf dan keadaan psikiatri pasien.⁷ Ketidaktepatan dalam mendiagnosis menjadi salah satu penyebab tatalaksana yang kurang tepat dan menyebabkan pasien menjadi lebih buruk. Ketidaksigapan dalam mendiagnosis penyakit ini akan berdampak pada potensi gejala sisa pasca terapi serta peningkatan morbiditas dan mortalitas.² Oleh karena itu maka penulis tertarik melakukan studi pustaka terkait diagnosis dan tata laksana ensefalitis NMDA sebagai data dasar dan acuan bagi diagnosis dan tata laksana ensefalitis NMDA.

PEMBAHASAN

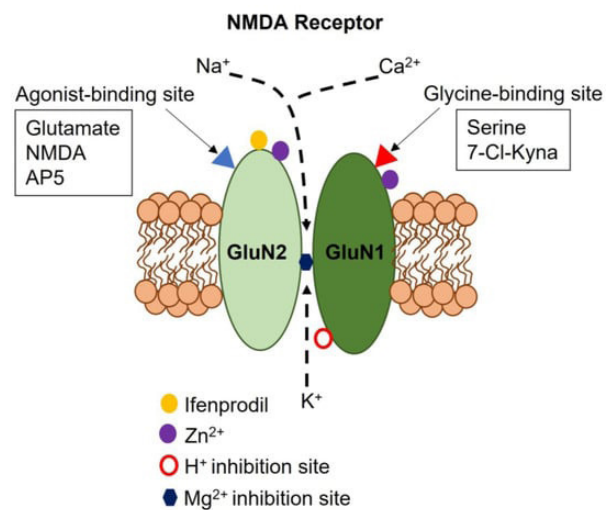
Definisi

Ensefalitis autoimunn merujuk kepada kelainan pada otak yang diakibatkan inflamasi

non-infeksi yang dimediasi imunitas tubuh sendiri. Ensefalitis anti-N-metil-D-aspartat (NMDAR) disebabkan oleh produksi autoantibodi terhadap NMDA reseptor subunit NR1⁸. Reseptor NMDA pada membrane sel berperan penting dalam transmisi sinaptik dan plastisitas saraf. Autoantibodi NMDA menyerang reseptor tersebut yang menyebabkan gejala neuropsikiatri.⁴

Reseptor NMDA

Reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) merupakan reseptor glutamate ionotropic yang berperan dalam proses saraf seperti pensinyalan sinaptik. Reseptor ini diekspresikan di seluruh SSP dan berperan dalam fungsi fisiologis seperti fungsi sinaptik, plastisitas, pembelajaran dan memori. Reseptor NMDA paling banyak ditemukan di hippocampus dan korteks serebral¹



Gambar 1. Struktur Reseptor NMDA¹¹

Reseptor NMDA merupakan heterotetramer yang tersusun atas dua subunit GluN1 atau NR1 dan dua subunit GluN2 atau NR2. Subunit GluN1 merupakan *glycine-binding site* dan GluN2 merupakan subunit *agonist-binding site*. Reseptor ini permeable terhadap K⁺ intraseluler dan Na⁺ dan Ca²⁺ ekstraseluler. Saluran Reseptor ini mengandung Mg²⁺ yang harus dihilangkan terlebih yang dimediasi oleh depolarisasi membrane reseptor AMPA sehingga akan mengaktifasi Reseptor NMDA.¹¹

Epidemiologi

Ensefalitis NMDA pertama kali dilaporkan pada Wanita muda dengan teratoma pada 2005. Hingga tahun 2014, telah dilaporkan sekitar 600 kasus dalam literatur.¹² Prevalensi per 1 Januari 2014 adalah 13,7/100.000 yang sebanding dengan gabungan seluruh ensefalitis infeksi (11.5/100.000). Pada tahun 2007, *California encephalitis project* mulai mengidentifikasi kasus ensefalitis NMDA melebihi penyakit ensefalitis enteroviral yaitu 41% banding 38% dari seluruh kasus. Studi pada laboratorium *neuroimmunology* di Mayo Clinic tahun 2018-2019 melaporkan 3,6% serum dan 4,2% *cerebral spinal fluid* positif autoimun antibodies.⁸

Penyakit ini banyak ditemukan pada gejala dengan presentase 80% dari total kasus terjadi pada Wanita tetapi juga masih ditemukan pada pria dan anak-anak. Jangka usia penderita dominan pada kisaran 12-45 tahun dengan kelompok umur paling banyak terkena adalah pada dekade ketiga kehidupan. Pada awalnya, Ensefalitis NMDA diasosiasikan dengan adanya tumor dengan presentase 20-59% kasus terdapat tumor, namun tumor lebih jarang ditemukan pada anak dan pria.¹³

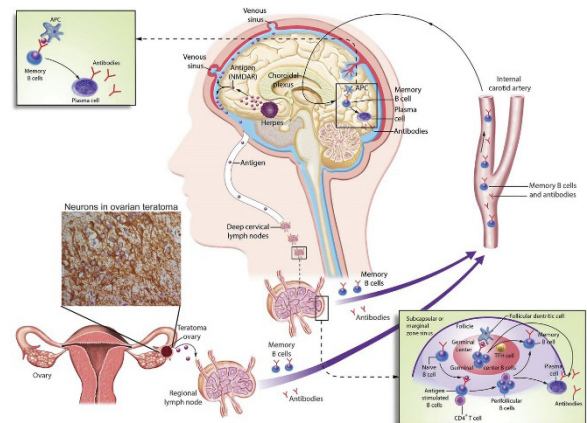
Faktor Resiko

Faktor resiko yang paling umum terdapat pada penderita ensefalitis autoimun adalah keganasan dan infeksi. Kebanyakan kejadian dapat terjadi tanpa pemicu yang teridentifikasi, namun penyakit ini memiliki beberapa hubungan dengan keganasan tertentu. Pada pasien Ensefalitis NMDA umum terjadi pada pasien yang juga menderita teratoma ovarium yang ditemukan pada 60% pasien. Autoantibodi anti-NMDA juga ditemukan pada pasien dengan ensefalitis HSV dengan presentase 20%.¹⁴

Patofisiologi

Etiologi utama pada ensefalitis NMDA adalah adanya IgG yang menargetkan sub unit GluN1. Produksi autoantibodi seperti pathogenesis lainnya diakibatkan adanya antigen. Pada pasien dengan keganasan, antigen

dilepaskan oleh sel tumor yang apoptosis. Antigen tersebut berikatan dengan *Antigen Presenting Cells (APC)* yang berjalan di limfa nodus.¹³ APC kemudian dapat berinteraksi dengan sel T dan mengaktifasi sel T untuk membentuk autoimunitas. Sel T yang autoreaktif menginduksi hipermutasi sel B untuk merubah rantai μ pada IgM menjadi rantai γ pada IgG1 dan IgG3 pada ensefalitis antireseptor NMDA². Selain tumor, ensefalitis herpes simpleks juga menginduksi hipermutasi sel B namun tidak selalu menyebabkan¹³ Ensefalitis NMDA. Autoantibodi dapat menembus sawar darah otak dengan bantuan sitokin IL-17 dan sel Th17 yang autoreaktif. Rusaknya sawar darah otak menyebabkan IgG1 dan IgG3 dapat berinteraksi dengan subunit NR1 pada reseptor NMDA dan memicu internalisasi reseptor,¹⁵ Hal tersebut menyebabkan penurunan inhibisi transmitter glutamate pascasinaps pada korteks dan subkorteks sehingga muncul gejala pada pasien.¹⁶ Inhibisi ini nantinya dapat berakhir pada lisisnya reseptor yang diperantarai juga oleh komplemen.

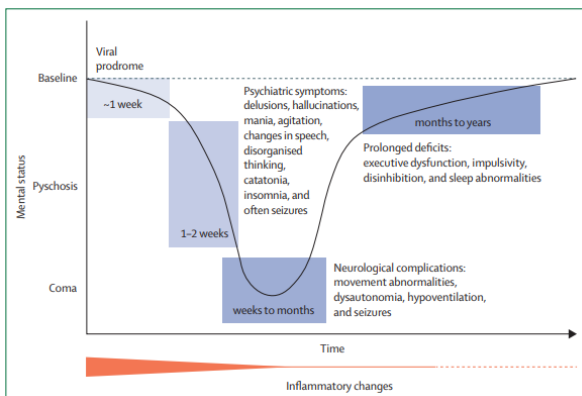


Gambar 2. Patofisiologi Ensefalitis NMDA¹⁷

Manifestasi Klinis

Perjalanan klinis umumnya diawali dengan fase prodromal berupa gejala yang mirip dengan infeksi virus yang berlangsung selama dua minggu yang diikuti perkembangan pesat gejala psikiatri seperti skizofrenia dan kejang atau fase psikotik.⁹ Nyeri kepala, demam subfebris, gangguan pada sistem pernafasan dan pencernaan, kesulitan konsentrasi dan

anoreksia umumnya muncul saat awal penyakit. Selanjutnya dalam beberapa hari hingga dua minggu beberapa akan muncul gejala psikiatri seperti agitasi, bizarre, delusi serta halusinasi auditori dan visual.¹⁸ Kejang terjadi pada 80% dan dapat muncul secara episodic. Gejala kejang lebih sering ditemui pada anak.³



Gambar 3. Perjalanan gejala klinis Ensefalitis NMDA¹⁹

Selanjutnya pasien memasuki fase tidak responsive dan atau katatonik, pasien menjadi lebih diam serta tidak banyak berbicara tetapi masih sadar dengan keadaan atonik. Pasien juga dapat mengalami penurunan kesadaran disertai hypoventilasi yang seringkali menyebabkan dibutuhkan ventilasi mekanis.¹⁸ Pada fase hiperkinetik adanya *Orolingual-facial dyskinesias* menjadi tipe pergerakan involunter yang paling sering muncul dan juga adanya ketidakstabilan otonom. Manifestasi otonom meliputi hipertermia, hipersalivasi, hipo/hipertensi, takidradikardia, inkontinesia urin dan disfungsi ereksi. Hypoventilasi sentral menyebabkan 14%-75% pasien dirawat di ICU.⁸ Pada akhirnya pasien dapat memasuki fase pemulihan secara bertahap namun tidak menutupi kemungkinan untuk *relapse*.⁹

DIAGNOSIS

Pemeriksaan *gold standard* yang dapat menegaskan diagnosis ensefalitis NMDA adalah pemeriksaan antibody antriseptor NMDA melalui cairan serebrospinal (CSS). Adanya autoantibodi antriseptor NDMA bersifat antigenik dan berkolerasi langsung dengan perjalanan klinis ensefalitis.² Namun, akibat keterbatasan sarana maka hasil pemeriksaan

CSS, EEG dan MRI dapat menjadi petunjuk dalam diagnosis Ensefalitis NMDA.

1. Pemeriksaan CSS

Gambaran pleositosis limfosit serta *oligoclonal bands*. Pleositosis dapat terjadi akibat adanya aktivitas kemokin dan sitokin dari proses imunitas tubuh yang dapat menyebabkan kemotaksis atau pergerakan sel imun ke tempat kerjanya. Kemokin seperti CCL2 (kemokin neutrophil) dan CXCL8 (kemokin limfosit) berperan penting dalam hal ini.²⁰. *Oligoclonal bands* merupakan protein immunoglobulin yang terdapat pada CSS yang menandakan adanya inflamasi pada sistem saraf pusat.

2. EEG

Pada 72% kasus menunjukkan adanya gambaran encephalopathy. Abnormalitas fokal (*slowing or epileptiform discharge*) pada 18,5% kasus dengan daerah paling banyak di temporal, frontotemporal dan frontal. Fokalitas yang terjadi mungkin mencerminkan variasi regional kepadatan reseptor dan kemungkinan tempat antibodiberikatan dengan reseptor.²¹ Gambaran *extreme delta brush* (EDB) juga muncul pada setengah kasus penyakit ini. Patofisiologi yang mendasari EDB ini belum sepenuhnya dipahami namun beberapa hipotesis menyebutkan bahwa terdapat perubahan *baseline* pada ensefalitis NMDA sehingga menyebabkan *cortical microcircuits* lebih sensitive pada fluktuasi sinaptik.²²

3. MRI

Sebagian besar menunjukkan gambaran normal (50-70%) atau abnormalitas ringan seperti penyengatan pada FLAIR atau pasca pemberian kontras.² Gambaran MRI ensefalitis NMDA dapat berupa perubahan pada hippocampus, korteks serebrum, serebelum, regio drontobasal dan insula, ganglia basalis, batang otak dan medulla spinalis. Gambaran ini dapat bersifat sementara, tidak spesifik dan

tidak berkorelasi dengan keparahan gejala pasien.¹³

4. Skrining tumor

Berdasarkan data terdahulu, pasien Wanita direkomendasikan untuk skrining teratoma ovarium. Skrining test yang dilakukan dapat berupa USG Pelvis, USG transvaginal dan MRI abdominal-pelvis.⁸

Dalam meningkatkan pengenalan klinis dan mempermudah diagnosis terhadap Ensefalitis NMDA, sekelompok ahli pada tahun 2016 mengembangkan serangkaian kriteria diagnosis. Kriteria ini memiliki nilai uji sensitivitas 90% dan spesifisitas 96% dengan waktu rata-rata untuk mengisi seluruh kriteria 2 minggu dari gejala pertama.⁸

Kriteria Diagnosis Ensefalitis NMDA²³

Probable ensefalitis NMDA

Diagnosis dapat disimpulkan apabila memenuhi ketiga kriteria :

1. Onset cepat (< 3 bulan) dan memenuhi minimal empat dari enam gejala mayor :
 - Perilaku (psikiatri) abnormal atau disfungsi kognitif
 - Disfungsi berbicara
 - Kejang
 - Kelainan gerak, dikinesia atau kekakuan/postur abnormal
 - Penurunan kesafaram
 - Disfungsi otonom atau hipoventilasi sentral
2. Memenuhi salah satu hasil laboratoriu :
 - Abnormal EEG (focal or diffuse slow or disorganized activity, epileptic activity, delta brush)
 - CSS dengan hasil pleositosis atau *oligoclonal bands*
3. Pengecualin yang wajar yterhadap gangguan lain

Diagnosis juga dapat dilakukan apabila ketiga kriteria diatas terpenuhi dan disertai teratoma sistemik.

Definite Ensefalitis NMDA

Diagnosis definit dapat ditegakan dengan adanya satu atau lebih dari enam gejala mayor dan hasil Antibodi IgG anti-GluN1 (+)

TATA LAKSANA

Belum terdapat panduan tata laksana baku ensefalitis antireseptor NMDA. Menurut beberapa tinjauan pustaka dan laporan kasus, lini pertama pengobatan penyakit ini adalah steroid, immunoglobulin intravena (IVIg) dan

plasma exchange (plasmafaresis) dan pilihan imunoterapi lini kedua seperti rituximab atau soklofosamid.²⁴

Terapi lini pertama

Terapi empiris dengan steroid umumnya menggunakan methylprednisolone dengan dosis 1 gram/hari selama 3-7 hari untuk mencapai efek immunosupresif dan antiinflamasi pada awal pengobatan.²⁴ Kortikosteroid bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor glukokortikoid untuk menghambat transkripsi sitokin proinflamasi sehingga akan menghentikan proses inflamasi pada sawar darah otak, menurunkan jumlah sel T, menghambat aktivasi Th1 dan menginduksi apoptosis.² Pemberian terapi oral dengan prednisone 1-2 mg/kg/hari segera dilakukan setelah terapi intravena selesai. Pemberian terapi oral lama kelamaan akan di *tapering off* secara bertahap selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan. Hal ini perlu dilakukan untuk meminimalisir kejadian kekambuhan. Namun, kebutuhan akan pengurangan dosis oral dan durasi optimalnya dalam menangani ensefalitis NMDA masih belum diketahui secara pasti.²⁵ Pemakaian steroid saja mungkin tidak cukup untuk memperbaiki proses imun yang dimediasi autoantibodi atau menteralkan secara langsung. Penambahan IVIg atau plasmafaresis memiliki efek yang sinergis.⁸

Immunoglobulin intravena merupakan immunoglobulin manusia yang diperoleh dari beberapa ribu donor sehat.⁸ IVIg berperan antara lain berikatan langsung pada autoantibodi dan protein imunomodulasi seperti sitokin, menghambat fiksasi komplemen pada jaringan dan menghambat jalur daur ulang autoantibodi serta menstimulasi jalur antiinflamasi dengan berikatan pad reseptor Fc sel imun. Dosis pemberian IVIg adalah 2g/kg selama 3-5 hari kemudian dilanjutkan dengan 1-2 g/kg selama 1-5 hari perbulan.²

Plasmafaresis adalah hasil pemurnian darah ekstrakorporeal non-selektif yang mengeliminasi plasma pasien. Tidak ada panduan pasti mengenai pengganti yang ideal

yang dapat berupa plasma beku segar, albumin, albumin dan *saline* atau albumin dengan plasma expander. Plasmaforesis biasanya di gunakan untuk kombinasi dengan steroid.²⁶ Plasma exchange pada ensefalitis autoimun dapat dilakukan 3-5 sesi selama 5-10 hari.²⁷

Terapi lini kedua

Apabila dalam 10-14 hari tidak dijumpai respons yang atau respons minimal maka respons terapi lini pertama dianggap gagal. Pada kondisi ini dapat menggunakan lini kedua yaitu rituximab dan atau siklofosfamid.²

Rituximab merupakan agen yang menurunkan jumlah sel B dengan target CD20. Terapi ini memicu sitotoksitas terkait fiksasi komplemen, penghentian produksi dan apoptosis sehingga sel B tidak tedekteksi hingga 6-9 bulan setelah terapi.² Dosis rituximab diberikan 375mg/m²/minggu selama 4 minggu. Siklofosfamid merupakan pilihan lini kedua lainnya yang merupakan agen alkilasi yang akan mengganggu replikasi atau transkripsi DNA yang akhirnya menyebabkan apoptosis. Siklofosfamid memiliki efek anti-mitosis, antireplikasi serta imunomodulator yang mempengaruhi sel B dan sel T.⁸ Dosis siklofosfamid diberikan dengan dosis terapi 750mg/m²/minggu selama 4 minggu.² Rituximab lebih sering dipilih karena dianggap kurang toksik dibandingkan siklofosfamid.²⁴ Perlu waktu 1-3 bulan untuk mengvaluasi hasil terapi lini kedua. Dalam kasus parah dan sulit disembuhkan, penggunaan bortezomib dan tocilizumb telah dilaporkan dalam beberapa kasus.²⁶

Terapi pada ensefalitis NMDA perlu memerlukan waktu hitungan bulan untuk mencapai efek terapi maksimal setelah terdapat perbaikan klinis yang bermakna dengan adanya penurunan konsentrasi autoantibodi antireseptor NMDA pada CSS.²

Terapi perawatan

Kekambuhan dapat muncul pada 10-30% kasus dalam dua tahun pertama. Terapi perawatan jangka panjang umumnya menggunakan

prednisolone atau *steroid-sparing agents* seperti azathioprine dan mycophenolate mofetil selama minimal 1 tahun setelah imunoterapi inisial dihentikan.⁸ Pemantauan deteksi terhadap teratoma ovarium atau testicular germ cell tumor dianjurkan secara berkala meskipun ensefalitis sudah terobati.²

Treatment	Type of Use	Mechanism of Action	Side Effects	Regimen
IV methylprednisolone	First-line immunotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Bind to intracellular glucocorticoid receptors and suppress transcription of multiple proinflammatory genes (eg, cytokines, chemokines) Affect synthesis of anti-inflammatory proteins Reduce T-cell circulation and Th1 differentiation Reduce blood-brain barrier integrity and control brain edema 	<ul style="list-style-type: none"> Introns, agitation, hypertension, hyperglycemia, gastroesophageal ulceration/bleed, increased appetite, weight gain, cushingoid features, reactive leukocytosis, cataracts, increased infection risk, osteoporosis, delayed wound healing, prostate necrosis 	30 mg/kg (max 1000 mg, divided over 1-2 doses) for 3-5 days
Oral prednisone	First-line immunotherapy; taper after IV steroids Prolonged first-line immunotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Neurilite autoantibody Affect complement system by solubilization and clearance of immune complex deposits and/or inhibition of binding of activated complement components²⁵ Block activating FcγRs and/or upregulate inhibitory FcγRIIIb on innate immune cells and reduce their immune complex-mediated activation^{25,27} Secure neuronal Fcγ receptor, a homeostatic regulator of IgG catabolism, and increase clearance of endogenous IgG²⁸ Inhibit the proliferation and antigen-presenting functions of B-cells²⁴ Alter regulatory T-cell²⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> Flu-like symptoms, dermatological adverse effects (eg, urticaria, eczema, acne papules), arthralgia and myalgia, hypotension, headache, aseptic meningitis, nasal septum perforation, otitis media, hemolysis, neutropenia, pulmonary edema 	2 mg/kg/d (max 60 mg/day) for 1 week, then gradually taper
IVIG	First-line immunotherapy Prolonged first-line immunotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Remove autoantibodies Remove immune complexes with enhanced macrophage/monocyte function²⁹ Alter immune system by changing lymphocyte numbers and their distribution: T-suppressor cell function, and T-helper cell phenotypes²⁹ Increase proliferation of antibody-producing cells, sensitizing them to immunosuppressants²⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> Flu-like symptoms, dermatological adverse effects (eg, urticaria, eczema, acne papules), arthralgia and myalgia, hypotension, headache, aseptic meningitis, nasal septum perforation, otitis media, hemolysis, neutropenia, pulmonary edema 	2 g/kg over 3-5 days 1-2 g/kg over 1-5 days, monthly
PLEX	First-line immunotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Remove autoantibodies Remove immune complexes with enhanced macrophage/monocyte function²⁹ Alter immune system by changing lymphocyte numbers and their distribution: T-suppressor cell function, and T-helper cell phenotypes²⁹ Increase proliferation of antibody-producing cells, sensitizing them to immunosuppressants²⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> Catheter-related infections or complications, hypotension, electrolyte imbalance, pericardial/serous abnormalities and muscle cramps due to hyposalemia, reduced serum coagulation factors leading to increased bleeding, pruritus and urticaria due to replacement fluid 	1 session every other day for 5-7 cycles
Rituximab	Second-line immunotherapy Maintenance (> 6 months) immune suppression	<ul style="list-style-type: none"> Deplete naive and memory CD20+ B-cells through antibody-mediated cellular toxicity, complement activation, and induction of apoptosis³⁰ Does not target long-lived mature plasma cells, so there will be prolonged presence of antibodies absent at lower level³¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Infection reaction, increased infection risk, body aches, nausea, dizziness, cytopopenia, hypogammaglobulinemia, reactivation of hepatitis B and tuberculosis 	<ul style="list-style-type: none"> 375 mg/m² (max 1000 mg) weekly IV infusion for 4 weeks 500-1000 mg (500 mg for <40 kg, 1000 mg for >40 kg) given twice separated by 2 weeks 375-750 mg/m² (max 1000 mg) given twice separated by 2 weeks
Cyclophosphamide	Second-line immunotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Alkylating agent that inhibits cell proliferation Suppress cell-mediated and humoral immunity through its actions on T-cells and B-cells 	<ul style="list-style-type: none"> Myelosuppression, increased infection risk, nausea, vomiting, alopecia, mucositis, agranulocytosis, infertility, hemorrhagic cystitis, increased risk of tumors (eg, bladder cancer, skin cancer, myeloid leukemia) 	500-1000 mg/m ² (max 1500 mg) monthly pulses for 3-6 months
Tocilizumab	Escalation second-line	<ul style="list-style-type: none"> Bind to membrane bound and soluble IL-6 receptor, inhibiting IL-6 from binding to its receptors, leading to blockade of IL-6-mediated inflammatory cascade IL-6 is involved in inducing B-cell proliferation and differentiation into antibody-producing cells, differentiation of CD4+ T-cells, differentiation of naive CD4+ helper T-cells into IL-17-producing Th17 cells and inhibiting differentiation of those cells into regulatory T-cells, which all contribute to autoimmune tissue damage³² 	<ul style="list-style-type: none"> Increased infection risk, blunted fever response and C-reactive protein elevation, neutropenia, thrombocytopenia, elevated liver enzymes, hypotension 	12 mg/kg/dose (<30 kg, 8 mg/kg/dose (>30 kg) (max 800 mg) given monthly over 6 months or more
Bortezomib	Escalation second-line	<ul style="list-style-type: none"> Proteasome inhibitor that reduces plasma cell production 	<ul style="list-style-type: none"> Increased infection risk, fever, gastrointestinal symptoms, headache, dizziness, paresthesia, neuropathy, fatigue, cytopenia, hypotension, dyspnea, herpes zoster and hepatitis B reactivation, rash, elevated liver enzymes, hypotension, injection site reaction, peripheral neuropathy, posterior reversible encephalopathy syndrome 	Subcutaneous injections 0.3 mg/m ² with 20 mg IV dexamethasone, twice weekly for 2 weeks (days 1, 4, 8, and 11), followed by a 10-day rest
Azathioprine	Maintenance (>6 months) immune suppression	<ul style="list-style-type: none"> Antagonist of purine synthesis and consequently DNA/RNA production for proliferation of white blood cells 	<ul style="list-style-type: none"> Fever, malaise, myalgia, gastrointestinal symptoms, rash, infection, hypersensitivity reaction, cytopenia, myelotoxicity, increased infection risk, pancreatitis, elevated liver enzymes, increased risk of tumors (eg, lymphoma and skin cancers) 	Initially 1-1.5 mg/kg once daily or divided twice daily, target 2-3 mg/kg/day
Mycophenolate mofetil	Maintenance (>6 months) immune suppression	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitor of purine metabolism, mainly acting on lymphocytes 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal symptoms (nausea, diarrhea, abdominal cramps), hypertension, creatinine elevation, neutria, teratogenicity, myelosuppression, increased infection risk, increased risk of tumors (eg, lymphoma and skin cancers) 	600 mg/m ² /dose (max 1000 mg) twice daily or inside 500 mg twice daily, target 1000 mg twice daily

Gambar 4. Daftar terapi Ensefalitis NMDA⁸

Terapi simptomatis dan lainnya

Manajemen farmakologis sesuai gejala telah dilakukan dilaporkan dalam beberapa penelitian, meskipun hal ini belum diselidigi sangat detail.¹³ Penatalaksanaan kejang pada fase awal mungkin memerlukan obat antiepilepsi dengan tetap mengkonsumsi imunoterapi. Sebuah studi retrospektif melaporkan pemakaian valproate, levetiracetam, dan carbamazepine namun carbamazepine lebih sering dipilih karena efek samping yang sedikit. Kejang umumnya membaik seiring dengan terapi ensefalitis.²⁸

Antipsikotik seperti benzodiazepine juga sering diperlukan untuk mengatasi gejala perilaku dan katatonia. Pada beberapa kasus, pasien membaik dengan pemberian lorazepam 20-30 gram per hari (80-100% kasus). Dalam beberapa kasus lain, terapi elektrokonvulsif (ECT) mungkin bermanfaat.¹³

Perawatan intensif di ICU diperlukan saat pasien mengalami disfungsi otonom yang menyebabkan takikardi, bradikardi, aritmia, hipoventilasi dan *cardiac arrest*. Disungsi otonom memungkinkan perburukan pada prognosis pasien dan membutuhkan waktu pemulihan yang lebih panjang.

Prognosis

Ensefalitis NMDA cenderung menunjukkan prognosis yang lebih baik apabila dilakukan tata laksana dengan tepat dibandingkan dengan sebagian besar penyebab ensefalitis lainnya. 75% pasien dapat pulih kembali mendekati fungsi neurologis normal dan sekitar 25% lainnya mengalami morbiditas atau bahkan kematian.¹³ Kekambuhan terjadi pada 20-25% pasien. Resiko relapse berkisar pada 12% dalam waktu 2 tahun pada pasien dengan terapi dan resiko lebih tinggi terjadi pada pasien tanpa terapi.³

KESIMPULAN

Ensefalitis NMDA merupakan salah satu bentuk Ensefalitis autoimun yang disebabkan adanya autoantibodi terhadap reseptor GluN1 pada Reseptor NMDA. Adanya Riwayat teratoma dan HSV dapat menjadi faktor resiko terkenanya ensefalitis NMDA. Diagnosis ditegakan dengan *gold standard* pemeriksaan IgG antireseptor NMDA pada CSS. Namun karena masih kurangnya sarana pemeriksaan, modalitas EEG dan pemeriksaan CSS dapat membantu diagnostik serta dengan penentuan kriteria diagnostik ensefalitis NMDA yang sesuai dengan Gejala dan hasil pemeriksaan penunjan. Terapi lini pertama yang digunakan adalah steroid berupa methylprednisolone yang dapat juga dikombinasikan menggunakan *Immunoglobulin Intravena* dan Plasmafairesis. Terapi lini kedua

rituximab dan atau siklofosamid diberikan pada pasien yang tidak merespon terapi lini pertama dalam 10-14 hari. Prognosis Ensefalitis NMDA cenderung baik dibandingkan dengan ensefalitis lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alam, A. M. *et al.* Encephalitis: diagnosis, management and recent advances in the field of encephalitides. *Postgrad Med J* **99**, 815–825 (2023).
2. Estiasari, R. *et al.* ENSEFALITIS ANTIRESEPTOR NMDA: ENSEFALITIS DENGAN GEJALA AWAL PSIKOSIS. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia* **35**, (2020).
3. Lancaster, E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *Journal of Clinical Neurology* **12**, 1 (2016).
4. Xu, J. *et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristics and rapid diagnostic approach in the emergency department. *BMC Neurol* **22**, 224 (2022).
5. Steeman, A. *et al.* Case report of anti-NMDA receptor encephalitis in a 24-year-old female: an uncommon presentation. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* **58**, 79 (2022).
6. Kayser, M. S. & Dalmau, J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res* **176**, 36–40 (2016).
7. Dalmau, J. *et al.* An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* **18**, 1045–1057 (2019).
8. Nguyen, L. & Wang, C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med* **Volume 16**, 7–21 (2023).
9. Lin, K.-L. & Lin, J.-J. Neurocritical care for Anti-NMDA receptor encephalitis. *Biomed J* **43**, 251–258 (2020).
10. Zhou, C. & Tajima, N. Structural insights into NMDA receptor pharmacology. *Biochem Soc Trans* **51**, 1713–1731 (2023).
11. Soda, T., Brunetti, V., Berra-Romani, R. & Moccia, F. The Emerging Role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptors in the Cardiovascular System: Physiological Implications, Pathological Consequences, and Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci* **24**, 3914 (2023).
12. Viaccoz, A. *et al.* Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis.

- Neurology* **82**, 556–563 (2014).
13. Venkatesan, A. & Adatia, K. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chem Neurosci* **8**, 2586–2595 (2017).
 14. Kolls, B. J., O’Keefe, Y. A. & Sahgal, A. K. Autoimmune Encephalitis: NMDA Receptor Encephalitis as an Example of Translational Neuroscience. *Neurotherapeutics* **17**, 404–413 (2020).
 15. Ding, H., Jian, Z., Stary, C. M., Yi, W. & Xiong, X. Molecular Pathogenesis of Anti-NMDAR Encephalitis. *Biomed Res Int* **2015**, 1–6 (2015).
 16. Liang, Z. *et al.* Teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis. *Medicine* **96**, e9177 (2017).
 17. Dalmau, J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse. *Neurology* **87**, 2471–2482 (2016).
 18. 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. *BJPsych Bull* **39**, 19–23 (2015).
 19. Dalmau, J. *et al.* An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* **18**, 1045–1057 (2019).
 20. Liba, Z. *et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid. *J Neuroinflammation* **13**, 55 (2016).
 21. Gillinder, L., Warren, N., Hartel, G., Dionisio, S. & O’Gorman, C. EEG findings in NMDA encephalitis – A systematic review. *Seizure* **65**, 20–24 (2019).
 22. Steriade, C., Hantus, S., Moosa, A. N. V. & Rae-Grant, A. D. Extreme delta – With or without brushes: A potential surrogate marker of disease activity in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Clinical Neurophysiology* **129**, 2197–2204 (2018).
 23. Graus, F. *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* **15**, 391–404 (2016).
 24. Abboud, H. *et al.* Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **92**, 897–907 (2021).
 25. Abboud, H. *et al.* Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **92**, 757–768 (2021).
 26. Nosadini, M. *et al.* Use and Safety of Immunotherapeutic Management of *N* -Methyl-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis. *JAMA Neurol* **78**, 1333 (2021).
 27. Uy, C. E., Binks, S. & Irani, S. R. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol* **21**, 412–423 (2021).
 28. de Bruijn, M. A. A. M. *et al.* Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA_B R encephalitis. *Neurology* **92**, (2019).