

ARTIKEL TINJAUAN PUSTAKA

**NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD):
TANTANGAN SAAT INI**

**NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD):
CURRENT CHALLENGES**

Ferdy Iskandar^{1,*}, Florentina Priscilia¹, Anthea Casey², Mohamad Sidik¹

¹ Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jl. Kimia No. 8-10, Jakarta, 10320

² Rumah Sakit Murni Teguh Sudirman Jakarta, Jalan Jenderal Sudirman No. 86, Jakarta, 10220

* **Korespondensi:** iskandar.ferdy@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune disease that primarily affects the optic nerves and spinal cord. Although the prevalence is relatively low, severe immune-mediated attacks could lead to blindness and paralysis if undiagnosed and untreated. This study aims to provide a literature review of the disease to encourage physicians to establish the diagnosis and decide on therapy according to their competencies.

Methods: This article was prepared based on literature obtained from Google Scholar, PubMed, and ProQuest databases, using the keyword "neuromyelitis optica spectrum disorder" from publications between 2012 and 2022.

Results: The etiology of NMOSD is still unknown but thought to be caused by a condition in which the humoral immune system attacks the astrocytes. The diagnostic criteria for NMOSD are based on the consensus published by the International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis. Acute myelitis, severe optic neuritis, intractable vomiting, and hiccoughs are classic presentations of the disease. Longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) lesion is a characteristic of NMOSD in magnetic resonance imaging (MRI). High-dose corticosteroids are given in the acute phase, while immunosuppressants are given in maintenance. 90% of NMOSD patients have relapses and complications, including visual and motor disability that can lead to death.

Conclusion: NMOSD diagnoses are based on clinical, imaging, and laboratory findings. Appropriate and adequate management helps to prevent disability and morbidity in the future.

Key Words: autoimmune, neuromyelitis, NMOSD

ABSTRAK

Pendahuluan: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) merupakan kondisi autoimun yang ditandai dengan inflamasi pada nervus optikus, saraf spinal, dan sistem saraf pusat. Meskipun NMOSD memiliki angka prevalensi yang relatif rendah, prognosis visual penyakit ini cukup buruk dan laju relapsnya tinggi. Tinjauan pustaka ini diharapkan dapat mendorong pembaca untuk bisa mendiagnosis secara lebih dini untuk menentukan tatalaksana serangan akut dan mencegah serangan berikutnya sesuai dengan kompetensi kedokteran.

Metode: Artikel ini disusun berdasarkan kepustakaan yang diperoleh dari database Google Scholar, PubMed, dan ProQuest, menggunakan kata kunci "neuromyelitis optica spectrum disorder" dari publikasi tahun 2012 sampai dengan tahun 2022.

Hasil: Penyebab NMOSD hingga saat ini masih tidak diketahui dengan pasti, namun diduga disebabkan oleh kondisi sistem imun humoral di dalam tubuh menyerang astrosit. Kriteria diagnosis NMOSD didasarkan pada konsensus yang dikeluarkan oleh International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis. Myelitis akut, neuritis optik yang berat, muntah dan cegukan berulang merupakan gejala khas pada NMOSD. Lesi myelitis transversal ekstensif longitudinal merupakan penemuan khas pada magnetic resonance imaging (MRI). Tatalaksana NMOSD pada fase akut berupa kortikosteroid dosis tinggi, sedangkan pada fase pemeliharaan berupa imunosupresan. Kejadian relaps ditemukan pada 90% pasien dan komplikasi yang terjadi dapat berupa disabilitas visual, disabilitas motorik, hingga kematian.

Simpulan: Diagnosis NMOSD ditegakkan berdasarkan penemuan klinis, pencitraan, dan laboratorium. Tatalaksana yang tepat dan adekuat berguna untuk mencegah disabilitas dan morbiditas di kemudian hari.

Kata Kunci: autoimun, neuromyelitis, NMOSD

PENDAHULUAN

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), yang sebelumnya dikenal dengan nama *Devic's disease*, merupakan kondisi autoimun yang ditandai dengan inflamasi pada nervus optikus, saraf spinal, dan sistem saraf pusat.¹⁻³ NMOSD seringkali menjadi diagnosis banding multipel sklerosis (MS) karena manifestasi klinisnya yang serupa. Namun, keduanya memerlukan tatalaksana yang berbeda, sehingga diagnosis yang akurat perlu segera ditegakkan untuk mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien NMOSD.

Prevalensi NMOSD berdasarkan ras cukup bervariasi, yaitu 1/100.000 pada ras kulit putih, 3,5/100.000 pada ras Asia, dan 10/ 100.000 pada ras kulit hitam. Studi populasi di Taiwan tahun 2015 menunjukkan prevalensi NMOSD sebesar 1,47/100.000.⁴ Berdasarkan jenis kelamin, NMOSD lebih banyak ditemukan pada pasien perempuan dibandingkan pasien laki-laki dengan rasio 9:1 dan onset usia di atas 40 tahun.^{4,5}

Tinjauan pustaka ini diharapkan dapat mendorong pembaca untuk bisa mendiagnosis secara lebih dini untuk menentukan tatalaksana serangan akut dan mencegah serangan berikutnya sesuai dengan kompetensi kedokteran, sehingga disabilitas permanen dan kebutaan dapat dihindari atau bahkan dicegah.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah tinjauan pustaka. Kepustakaan diperoleh dari *database* Google

Scholar, PubMed, dan ProQuest, menggunakan kata kunci "*neuromyelitis optica spectrum disorder*". Kepustakaan dipilih dari publikasi sepuluh tahun terakhir, yaitu dari tahun 2012 sampai dengan tahun 2022, dan menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris. Literatur yang sudah terkumpul kemudian dianalisis dan disusun menjadi satu buah tinjauan pustaka.

HASIL

Etiopatogenesis

Penyebab NMOSD hingga saat ini masih tidak diketahui dengan pasti, namun diduga disebabkan oleh kondisi sistem imun humoral di dalam tubuh menyerang astrosit.⁶ Beberapa target yang diserang oleh sistem imun pada NMOSD adalah aquaporin (AQP), *myelin oligodendrocytes glycoprotein* (MOG), *glial fibrillary acid protein* (GFAP), protein S100, *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9), *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1).^{6,7}

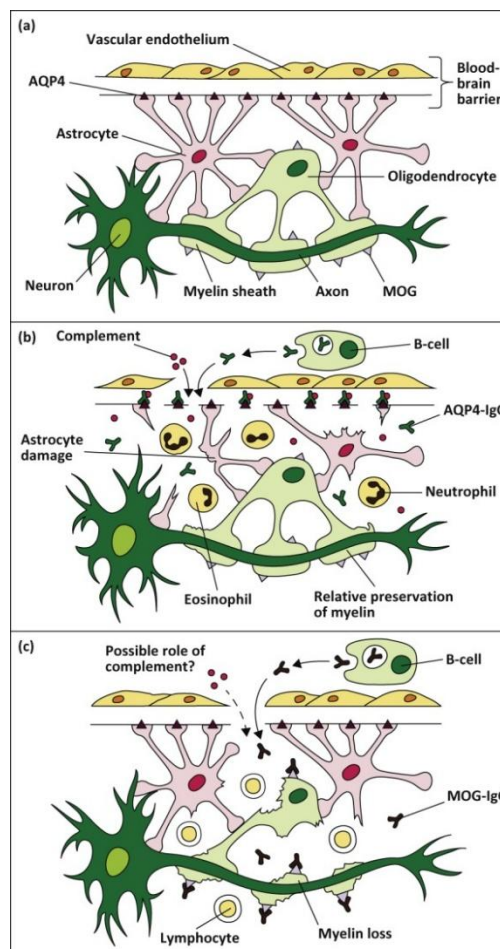
Studi menunjukkan ketika terjadi ikatan antara antibodi dan reseptor aquaporin-4 (AQP4), kerusakan astrosit terjadi sebagai akibat dari reaksi sel dan komplemen (Gambar 1).^{1,2,8} Kerusakan astrosit merupakan mekanisme utama dari NMOSD, dan demielinisasi merupakan mekanisme sekunder yang timbul akibat dari kerusakan astrosit. Sementara itu, pada MS, demielinisasi merupakan mekanisme utama penyakit.⁹

Kadar interleukin-6 (IL-6) pada *cerebro-*

spinal fluid (CSF) dan serum pasien NMOSD berkorelasi dengan kadar AQP4-Imunoglobulin G (IgG) dan GFAP dengan keduanya merupakan indikator kerusakan astrosit. Kadar IL-6 pada CSF dan serum meningkat secara signifikan pada pasien NMOSD. Konsentrasi IL-6 7,8 pg/mL merupakan ambang batas NMOSD. Kadar IL-6 pada CSF juga meningkat signifikan pada fase akut NMOSD dibandingkan dengan MS, myelitis, neuritis optik, dan penyakit inflamasi lainnya.¹⁰ Satu studi menunjukkan bahwa kadar serum IL-6 berhubungan dengan kejadian relaps pada pasien NMOSD. Pasien dengan kadar IL-6 di atas 58,5 pg/mL saat remisi memiliki risiko relaps 8 kali lebih besar. Selain itu, kadar IL-6

yang tinggi juga berhubungan dengan derajat disabilitas pada pasien NMOSD setelah relaps.¹¹

Myelin oligodendrocytes glycoprotein merupakan glikoprotein yang lokasinya berada di permukaan selubung myelin dan target utama pada terapi penyakit demielinisasi. Pasien NMOSD dengan MOG-IgG seropositif dan AQP4-IgG seropositif memiliki karakteristik profil sitokin serum dan CSF yang serupa, namun, keduanya memiliki patologi yang berbeda. Kondisi NMOSD dengan AQP4-IgG seropositif merupakan penyakit pada astrosit, sedangkan NMOSD dengan MOG-IgG seropositif merupakan penyakit demielinisasi.¹⁰



Gambar 1. Ekspresi Aquaporin-4 (AQP-4) dan *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein* (MOG) pada Sistem Saraf Pusat²

Kondisi NMOSD akut umumnya ditandai dengan demielinisasi perivaskular fokal atau konfluen, infiltrasi sel-sel inflamasi, hilangnya serabut akson, nekrosis pada substansia alba dan grisea medula spinalis, hilangnya astrosit dan oligodendrosit. Namun, ada tipe lain NMOSD yang tidak terjadi demielinisasi, pada tipe ini ditemukan inflamasi granulosit, aktivasi astrosit dan mikroglia, kerusakan akson, dan apoptosis oligodendrosit. Pada NMOSD kronis, terjadi gliosis, kavitasi, degenerasi nervus optik dan medula spinalis. Peningkatan pembuluh darah di dalam lesi nekrotik dapat sering ditemukan pada gambaran histopatologis.¹

Diagnosis

International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis pada tahun 2015 mempublikasikan konsensus mengenai kriteria diagnosis NMOSD yang dapat dilihat di Tabel 1. Pasien NMOSD dengan seropositif AQP4 setidaknya ada satu dari enam lokasi di sistem saraf pusat yang terkena (saraf spinal, nervus optik, area postrema, batang otak, dien-sefalon, atau serebrum). Sementara itu, pasien seronegatif AQP4 harus ada setidaknya dua lokasi yang terkena dan ditemukan kelainan seperti yang ditampilkan pada Tabel 1 pada pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI).¹²

Pasien dengan NMOSD memiliki gejala klinis yang bervariasi, yang paling umum adalah neuritis optik dan myelitis. Pasien NMOSD dengan onset anak-anak umumnya mengalami neuritis optik saat serangan pertama, memiliki risiko yang lebih besar

mengalami rekurensi, dan prognosis visual yang lebih buruk. Sementara itu, pasien NMOSD onset dewasa umumnya mengeluhkan myelitis sebagai gejala awal dan memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami disabilitas motorik yang permanen.¹³

Neuritis optik merupakan inflamasi pada jaras penglihatan yang menyebabkan gangguan penglihatan dan nyeri pada mata. Neuritis optik pada NMOSD umumnya memiliki predileksi di nervus optik regio intrakranial yaitu kiasma optik. Keterlibatan mata bilateral di waktu yang bersamaan disertai nyeri dan penurunan penglihatan yang berat (<6/60) umumnya menjadi petunjuk untuk penegakan diagnosis NMOSD.² Jika keluhan tidak mengalami perbaikan dalam waktu 1 bulan, maka pemeriksaan serologi AQP4-IgG sebaiknya dilakukan.¹⁰

Sementara itu, keluhan yang dapat timbul akibat myelitis berupa paralisis motorik, penurunan sensorik, nyeri, disfungsi usus atau kandung kemih. Pasien dengan NMOSD juga dapat mengeluhkan cegukan yang tidak kunjung reda, mual, atau muntah akibat lesi inflamasi di area postrema.^{14,15} Keluhan pasien NMOSD umumnya lebih berat dibandingkan dengan pasien MS akibat frekuensi relaps yang lebih sering sehingga menyebabkan disabilitas dini.¹⁰

Sindroma area postrema berupa mual, muntah, dan cegukan berulang yang disebabkan oleh inflamasi pusat muntah yang terletak di fossa rhomboid di ventrikel IV. Sindroma area postrema ditemukan pada 12% pasien NMOSD. Sindroma batang otak

akut seringkali tumpang tindih dengan sindroma area postrema, namun umumnya disertai dengan disfungsi okulomotor seperti diplopia atau nistagmus, atau gangguan nervus kranial lainnya.²

Meskipun NMOSD umumnya melibatkan inflamasi pada saraf spinal dan nervus optik, keterlibatan otak ditemui pada 60% pasien. Keterlibatan otak dapat menunjukkan gejala asimtomatik, tetapi juga dapat menimbulkan gejala ensefalopati, kejang, dan hemiparesis. Lesi umumnya terlihat lebih jelas dengan MRI kontras, dan dapat menyerupai gambaran tumor primer sistem saraf pusat.²

Karakteristik khas dari NMOSD adalah ditemukannya lesi *longitudinally extensive*

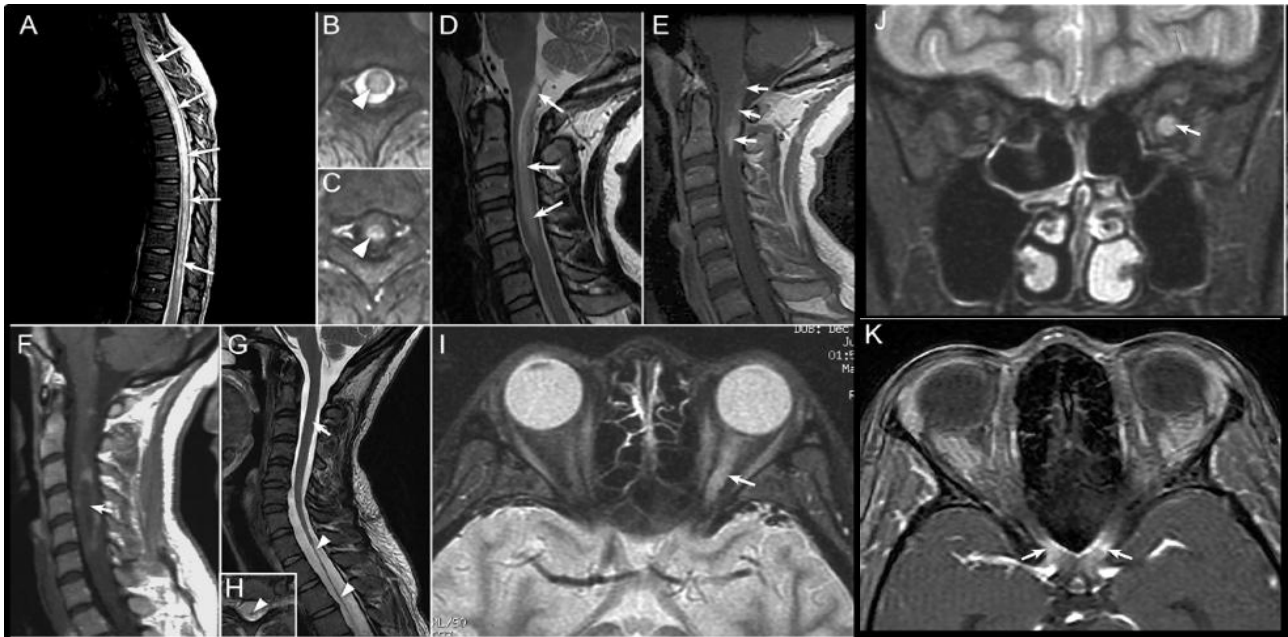
transverse myelitis (LETM) pada medula spinalis disertai myelitis akut. Pada NMOSD, gambaran MRI pada medula spinalis dan otak dapat dilihat pada Gambar 2 dan Gambar 3. LETM merupakan inflamasi yang mengenai bagian sentral substansia grisea dan meluas hingga tiga atau lebih korpus vertebra. LETM dapat disertai dengan inflamasi medula spinalis, hipointensitas pada T1, dan penyngatan pada pemberian kontras gadolinium intravena. LETM merupakan manifestasi spesifik yang ditemukan pada NMOSD dan menjadi pembeda dengan MS. Sementara itu, pada MS, lesi umumnya mengenai satu segmen korpus vertebra, mengenai substansia alba, dan asimtomatis.^{2,12}

Tabel 1. Kriteria Diagnosis NMOSD¹²

Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG 1. At least 1 core clinical characteristic 2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended) 3. Exclusion of alternative diagnoses^a
Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status 1. At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements: a. At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome b. Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics) c. Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable 2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable 3. Exclusion of alternative diagnoses^a
Core clinical characteristics 1. Optic neuritis 2. Acute myelitis 3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting 4. Acute brainstem syndrome 5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3) 6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions (figure 3)
Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status 1. Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm (figure 1) 2. Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥3 contiguous segments (LETM) OR ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis (figure 1) 3. Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions (figure 2) 4. Acute brainstem syndrome: requires associated peripendymal brainstem lesions (figure 2)

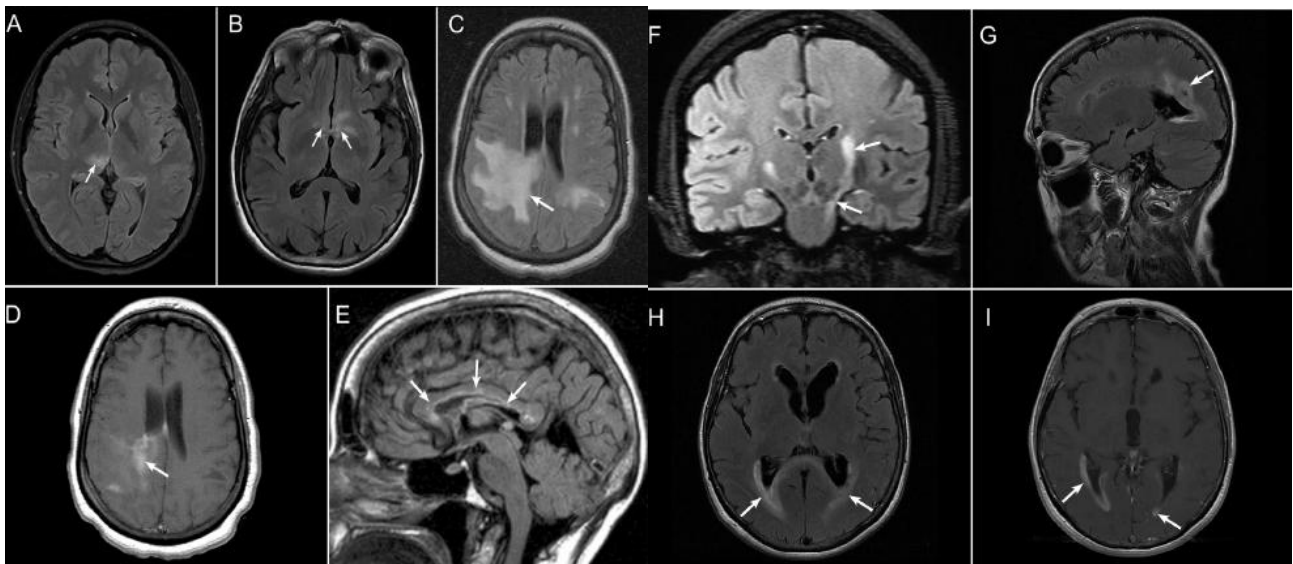
Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

^a See table 2 and text discussion on serologic considerations for recommendations regarding interpretation of clinical and serologic testing.



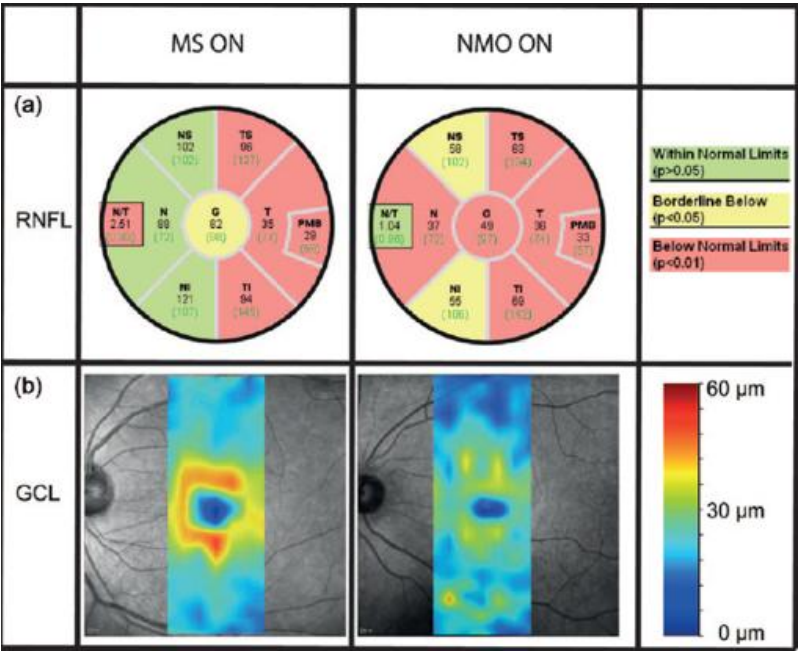
Gambar 2. Pencitraan MRI pada NMOSD⁶

(A) myelitis akut pada NMOSD dengan lesi *longitudinal extensive transverse myelitis* (LETM) lebih dari 3 segmen vertebra mencakup bagian torasik. (B) lesi LETM memiliki predileksi pada bagian sentral dari medula spinalis seperti pada gambar aksial *T2-weighted* dan *T1-weighted* pada gambar (C). LETM servikal dapat memanjang hingga medulla pada gambar (D) dan (E). (F) Lesi LETM akut dapat dikaitkan dengan hipointensitas intralesional pada MRI sagittal *T1-weighted*. (G) Lesi LETM kronik dapat mencakup atrofi medula spinalis dengan segmen ekstensif longitudinal. (H) Gambaran medula spinalis yang atrofi. Terdapat peningkatan sinyal pada nervus optikus kiri pada MRI *fast spin echo fat-suppressed T2-weighted* pada potongan aksial (I) dan koronal (J). (K) Terdapat penyengatan dari kiasma optikum pada MRI aksial *T1-weighted*



Gambar 3. Variasi dari Pola Lesi Otak yang Berhubungan dengan NMOSD⁶

MRI aksial *T2-weighted fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) pada 2 pasien menunjukkan lesi pada thalamus kanan (A) dan hipotalamus (B). (C) Lesi ekstensif subkortikal substansia alba yang menyengat setelah penyuntikan gadolinium (D). (E) Lesi ekstensif longitudinal kronis dan lesi linear korpus kalosum pada MRI FLAIR *T2-weighted*. (F) Keterlibatan longitudinal dari traktus kortikospinal memanjang ke batang otak. Lesi periependimal serebral akut pada MRI FLAIR *T2-weighted* potongan sagittal (G) aksial (H) dan MRI *T1-weighted* dengan gadolinium (I)



Gambar 4. Perbedaan Tipikal pada Kerusakan Retina antara NMOSD dan MS¹⁷
(a) Ketebalan serat lapisan saraf retina (*retinal nerve fiber layer/RNFL*) di beberapa lokasi di cincin peripapiler termasuk perbandingan dengan kelompok referensi sehat. (b) Peta ketebalan lapisan sel ganglion retina (*ganglion cell layer/GCL*). Pasien dengan NMOSD menunjukkan derajat penipisan yang lebih parah dari RNFL dan GCL

Tabel 2. Perbandingan NMOSD dengan Antibodi AQP4, NMOSD dengan Antibodi MOG, dan MS⁵

Karakteristik	NMOSD dengan antibodi AQP4	NMOSD dengan antibodi MOG	MS
Onset	40 tahun	Anak > dewasa	30 tahun
Rasio perempuan:laki-laki	9 : 1	1 : 1	2-4 : 1
Prevalensi (per 100.000 orang)	Asia Timur: 3,5 Ras kulit putih: 1 Ras kulit hitam: 1,8-10	Anak > dewasa	Asia: 5-50 Afrika: 5-50 Ras kulit putih: 100-200
Perjalanan penyakit	Relaps	Monofasik atau relaps	Relaps
Manifestasi klinis	Neuritis optik, myelitis, sindroma area postrema, sindroma otak lainnya	Myelitis, ADEM/MDEM, ensefalitis korteks serebri/batang otak, keterlibatan nervus kranialis	Neuritis optik, myelitis, sindroma otak lainnya
Neuritis optik	Unilateral/kiasma, panjang (> ½ nervus optikus)	Unilateral/bilateral simultan, panjang, sering disertai papilitis	Unilateral, pendek
Myelitis	Panjang (> 3 segmen vertebra), di sentral, servikal/torakal	Umumnya panjang tetapi bisa < 3 segmen vertebra, umumnya di lumbosakral	Pendek, nontransversal, di perifer/dorsolateral
Derajat serangan	Sedang - berat	Ringan - sedang	Ringan - sedang
Penyembuhan	Bervariasi, umumnya kurang baik	Cukup baik	Cukup baik
Disabilitas	Terkait serangan	Terkait serangan	Akibat progresivitas penyakit
Patologi	Astrositopati	Demielinisasi	Demielinisasi
Tatalaksana	Imunosupresan, beberapa obat MS dapat berbahaya	Pertimbangkan imunosupresan jika rekuren, beberapa obat MS tidak efektif	Obat-obat MS

Manifestasi LETM umumnya berupa paraplegia atau tetraplegia, tergantung dari level saraf spinal yang terkena. Penurunan sensoris dan keterlibatan kandung kemih menjadi pembeda dari sindroma lainnya, seperti Guillain-Barre.² Perlu diingat bahwa 14% pasien NMOSD memiliki gambaran lesi saraf spinal yang pendek, yang menyerupai MS. Lesi khas MS yang tampak pada MRI yaitu lesi yang dekat dengan badan ventrikel lateral dan inferior dari lobus temporal, lesi *S-shaped U-fibre*, dan lesi *Dawson's finger*.¹⁶ Pada kasus dengan lesi khas MS tidak ditemukan, kecurigaan terhadap NMOSD perlu ditetapkan.² Selain itu, pola LETM pada MRI juga dapat ditemukan pada pasien dengan infeksi, keganasan, infark medula spinalis, dan *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM).¹²

Pasien dengan seronegatif antibodi AQP4 ditemukan memiliki *myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody-associated disease* (MOGAD). Ekspresi MOG didapatkan pada permukaan oligodendrosit dan myelin sistem saraf pusat dan ditemukan pada 40% pasien NMOSD yang seronegatif AQP4.¹⁹ Pasien NMOSD yang memiliki antibodi MOG umumnya anak berusia kurang dari 7 tahun dengan ADEM atau dewasa dengan neuritis optik. Antibodi MOG memiliki predileksi untuk inflamasi pada segmen anterior nervus optik, sedangkan pasien NMOSD dengan antibodi AQP4 memiliki predileksi pada kiasma dan traktus optik. Pasien NMOSD dengan antibodi MOG umumnya memiliki prognosis visual dan motorik yang lebih baik.²⁰ Perbandingan epidemiologi, manifestasi

klinis, prognosis, dan respon terapi antara NMOSD dengan antibodi AQP4, NMOSD dengan antibodi MOG, dan MS dapat dilihat pada Tabel 2.⁵

Tatalaksana

Menurunkan frekuensi dan derajat keparahan saat relaps merupakan tujuan utama dari tata laksana *Neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMOSD). Pasien yang tidak diterapi, 49-70% akan mengalami relaps dalam waktu 1-2 tahun. Pendekatan terapeutik meliputi kortikosteroid dosis tinggi saat eksaserbasi, plasmaforesis, imunoterapi untuk pencegahan relaps (umumnya dengan *azathioprine*, *methotrexate*, *mycophenolate mofetil*).¹

Serangan pertama atau relaps NMOSD umumnya berat. Morbiditas pada NMOSD dipengaruhi oleh akumulasi sekuele dari setiap serangan. Oleh karena itu, penting untuk mencegah relaps pada pasien-pasien NMOSD.¹

Terapi standar saat serangan akut berupa kortikosteroid dosis tinggi, umumnya metilprednisolon intravena dengan dosis 1 gram per hari selama 3-5 hari, kemudian *tapering off* dengan prednisolon oral 1 mg/kg untuk mencegah relaps. Pada pasien seropositif AQP4, risiko relaps lebih tinggi sehingga diperlukan tatalaksana jangka panjang setelah terjadi remisi.^{1,2}

Plasma exchange (PLEX) merupakan pilihan terapi yang baik pada pasien yang tidak respon dengan steroid, umumnya dilakukan sebanyak lima siklus.¹ Abboud melaporkan bahwa plasmaforesis yang dikombi-

nasikan dengan terapi steroid menunjukkan penurunan skor *Extended Disability Status Scale* (EDSS) yang lebih signifikan dibandingkan dengan pasien yang mendapat terapi steroid saja.²¹

Selain menurunkan derajat keparahan serangan akut, penting untuk menurunkan frekuensi terjadinya relaps pada pasien NMOSD. Berbeda dari MS, NMOSD tidak respon terhadap terapi imunomodulator, bahkan dapat memperparah gejala pada fase pemeliharaan. Pilihan terapi untuk NMOSD berupa serangkaian imunosupresan yang dapat dilihat pada Tabel 3. Imunosupresan yang umum digunakan yaitu rituximab, *mycophenolate mofetil* (MM), dan *azathioprine* (AZT).¹

Beberapa penelitian retrospektif menyebutkan bahwa MM lebih superior dibandingkan AZT dengan penurunan laju relaps 87,4% vs 72,1%. AZT umumnya dipilih untuk pasien wanita muda karena MM dikontraindikasikan pada wanita hamil. Selain itu, MM juga memiliki efek spermatotoksik. Imunosupresan lain yang sering digunakan antara lain *methotrexate*, *cyclophosphamide*, *mitoxantrone*, imunoglobulin intravena (IVIG), takrolimus, dan siklosporin.²

Beberapa uji klinis acak telah dilakukan untuk meneliti antibodi monoklonal sebagai target terapi, seperti rituximab, tocilizumab, satralizumab, dan ecilizumab. Rituximab merupakan antibodi monoklonal terhadap limfosit sel B. Rituximab dapat menurunkan laju relaps hingga 88,2%.² Rituximab dapat diberikan selama 6 bulan atau disesuaikan dengan jumlah limfosit CD19+.^{2,23}

Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal terhadap reseptor IL-6 yang umumnya digunakan untuk pengobatan rematoid artritis dan *juvenile idiopathic arthritis*. IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang dapat menembus sawar darah otak dan kadarnya meningkat di darah dan cairan serebrospinal pada fase akut atau relaps NMOSD. Pada dua penelitian retrospektif, laju relaps tahunan pasien NMOSD menunjukkan hasil yang menjanjikan. Keamanan dan efektivitas tocilizumab saat ini masih dalam tahap uji klinis.^{1,23}

Satralizumab merupakan antibodi monoklonal yang juga memblokir reseptor IL-6. Dibandingkan dengan plasebo, satralizumab menurunkan laju relaps pasien NMOSD secara signifikan. Uji klinis juga menunjukkan tidak adanya efek samping yang serius antara grup yang mendapat satralizumab dan plasebo.³

Ecilizumab merupakan antibodi monoklonal yang menetralkan protein C5 komplemen dan mencegah aktivasi kaskade komplemen sistem saraf pusat. Deposisi komplemen yang merupakan patogenesis dari NMOSD sehingga ecilizumab bekerja dengan menargetkan sistem komplemen.²⁴

Meskipun NMOSD memiliki manifestasi klinis yang serupa dengan MS, beberapa obat yang berguna untuk terapi MS dapat menyebabkan eksaserbasi dari NMOSD, seperti interferon beta, fingolimod, dan natalizumab.² Oleh karena itu, penting untuk dapat membedakan NMOSD dan MS untuk menentukan modalitas terapi untuk pasien NMOSD.

Tabel 3. Pilihan Terapi Pemeliharaan untuk NMOSD¹

Obat	Dosis awal	Efek samping
Rituximab	1000 mg per minggu selama 2 minggu	Sepsis, infeksi, leukopenia, elevasi enzim transaminase, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) (jarang)
Mycoophenolate mofetil	1000-2000 mg per hari dengan steroid oral	Fotosensitivitas, rekurensi infeksi, nyeri kepala, konstipasi, nyeri abdominal, leukopenia, PML (jarang)
Azathioprine	2-3 mg/kg/hari dengan steroid oral selama 6-12 bulan	Mual, diare, ruam, rekurensi infeksi, leukopenia, elevasi enzim transaminase, peningkatan risiko limfoma
Mitoxantrone	12 mg/m ² selama 3-6 bulan	Mual, elevasi enzim transaminase, leukopenia, rambut rontok, amenorea, gagal jantung dan leukemia akut (jarang)
Methotrexate	7,5 mg per minggu dengan steroid oral	Pneumonitis, sitopenia, gangguan gastrointestinal, hepatotoksitas
Cyclophosphamide	1000 mg per 2 bulan dengan steroid	Leukopenia, trombositopenia, neutropenia, aritmia, blokade jantung, mual/muntah, hiponatremia, pneumonitis, hematuria, infeksi oportunistik

SIMPULAN

Diagnosis NMOSD didasarkan pada penemuan klinis, pencitraan, dan laboratorium. Kriteria diagnosis NMOSD telah dikembangkan dan dipublikasikan oleh Wingerchuk pada tahun 2015.¹² Beberapa gejala khas dari NMOSD meliputi inflamasi di sepanjang saraf spinal (myelitis), neuritis optik, muntah dan cegukan (sindroma area postrema).⁹ Sebagian besar pasien NMOSD yang tidak mendapat tatalaksana adekuat memiliki morbiditas yang buruk, yaitu dengan menggunakan kursi roda atau mengalami kebutaan.²

Meskipun NMOSD memiliki angka prevalensi yang relatif rendah, prognosis visual penyakit ini cukup buruk dan laju relapsnya tinggi. Tatalaksana untuk fase akut dan pemeliharaan untuk mencegah serangan berikutnya harus dilakukan secara adekuat

untuk mencegah disabilitas (motorik atau visual) dan kematian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bruscolini A, Sacchetti M, la Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiasi A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. Vol. 17, Autoimmunity Reviews. Elsevier B.V.; 2018. p. 195–200.
2. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Clin Med. 2019;19(2):169.
3. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. NEJM. 2019 Nov 28;381(22):2114–24.
4. Fang CW, Wang HP, Chen HM, Lin JW, Lin WS. Epidemiology and comorbidities of adult multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Taiwan, 2001-2015. Mult Scler Relat Disord. 2020 Oct 1;45.
5. Kim SH, Pin Yong K, Yung Hor J, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its

- prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol.* 2020;11:501.
6. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: New findings on pathogenesis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:665–88.
7. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The immunology of neuromyelitis optica—Current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):273.
8. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: State-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.* 2014 Sep 1;10(9):493.
9. Lennon PVA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 Dec 11;364(9451):2106–12.
10. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinshenker BG, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):841.
11. Barros PO, Cassano T, Hygino J, Ferreira TB, Centurião N, Kasahara TM, et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase. *Clin Exp Immunol.* 2016 Mar 1;183(3):480–9.
12. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 1;85(2):177–89.
13. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain.* 2012;135(Pt 6):1834–49.
14. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc.* 2017 Apr 1;92(4):663–79.
15. Sato DK, Lana-Peixoto MA, Fujihara K, de Seze J. Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: Evolution and current status. *Brain Pathol.* 2013;23(6):647–60.
16. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update. *Neurology.* 2015 Mar 3;84(11):1165.
17. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Banwell B, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler.* 2015;21(6):678.
18. Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2014 Oct 1;5(3):290–303.
19. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017 Oct 1;264(10):2088.
20. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain.* 2017 Dec 1;140(12):3128–38.
21. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler.* 2016 Feb 1;22(2):185–92.
22. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):324–30.
23. Whittam D, Wilson M, Hamid S, Keir G, Bhojak M, Jacob A. What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist. *J Neurol.* 2017 Nov 1;264(11):2330–44.
24. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *New England Journal of Medicine.* 2019 Aug 15;381(7):614–25.