Jurnal Sinaps, Vol. 3, No. 1 (2020), hlm. 59--66

KASUS *RECURRENT PAINFUL OPTHTHALMOPLEGIC NEUROPATHY :* KONDISI YANG JARANG DITEMUKAN

(*CASE OF RECURRENT PAINFUL OPTHTHALMOPLEGIC NEUROPATHY : A RARE CONDITION*)

Whisnu Nalendra Tama[1], Fahreza Hanifa Akbar[1], Indra Sari Kusuma Harahap[1], Desin Pambudi Sejahtera[1], Sekplin Sekeon[2], Yudiyanta[1]

sinapsunsrat@gmail.com

[1]Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada
[2]Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi

ABSTRAK

Recurrent Painful Opththalmoplegic Neuropathy (RPON), dahulu disebut migraine oftalmoplegia, dideskripsikan sebagai serangan nyeri kepala berulang diikuti dengan oftalmoplegia. Kondisi ini cukup jarang ditemukan serta patofisiologinya masih dalam perdebatan hingga saat ini. Banyak penulis melaprkan penggunaan steroid sebagai terapi utamanya, meskipun efektivitasnya hanya didapatkan pada sebagian kasus. Kondisi non responsif terhadap steroid merupakan tantangan dalam manajemen RPON terutama terkair dengan nyeri kepala dan diplopia yang dirasakan. Laporan kasus memaparkan seorang pasien yang didiagnosis RPON serta kompleksitas manajemennya.

Kata Kunci: *Recurrent Painful Opththalmoplegic Neuropathy*

ABSTRACT

Recurrent Painful Opthalmoplegic Neuropathy (RPON), formerly called opthalmoplegic migraine, has been described as recurrent attacks of headache followed by ophthalmoplegia. This is a rare condition and its pathophysiology is still under debate. Many authors report the use steroid as the main therapy, although its effectiveness is only found in a few cases. Steroid-non-responsive condition is a challenge in the management of RPON especially related to headache and perceived diplopia. This case report described a patient diagnosed with RPON and its management complexity.

Keywords: *Recurrent Painful Opththalmoplegic Neuropathy*

PENDAHULUAN

Recurrent Painful Opththalmoplegic Neuropathy (RPON) dideskripsikan sebagai serangan klinis berulang berupa paresis pada satu atau lebih saraf cranial okular (paling sering nervus occulomotor) dengan nyeri kepala ipsilateral.[1] Kondisi ini dahulu dikenal sebagai migraine oftalmoplegia namun saat ini bukan lagi menjadi bagian dari varian migraine mengingat proses patofisiologi yang mendasari berbeda. Secara umum RPON merupakan kondisi yang jarang ditemukan. Penyakit ini biasanya muncul pada usia anak – anak namun juga dapat bertahan hingga usia dewasa.[2] Kondisi lain seperti lesi granulomatosa pada sinus cavernosus atau tumor schwannoma nervus occulomotor dapat memiliki presentasi klinis yang menyerupai RPON.[3,4] Laporan kasus ini bertujuan untuk membahas kasus *Recurrent Painful Opththalmoplegic Neuropathy* yang

cukup jarang ditemukan, perkembangan mengenai patofisiologi yang mendasari, penegakan diagnosis dan manajemen terkini kondisi tersebut. Laporan kasus ini telah mendapatkan persetujuan tertulis dari pasien.

KASUS

Seorang laki – laki 19 tahun datang ke Unit Gawat Darurat (UGD) dengan keluhan nyeri kepala daerah periorbital dan temporal kiri yang dirasakan seperti berdenyut dengan intensitas berat yang terjadi cukup sering sejak 5 hari sebelumnya. Keluhan disertai dengan kelopak mata kiri sulit dibuka dan pandangan ganda. Beberapa obat nyeri yang dijual bebas sudah dicoba namun tidak banyak membantu. Secara klinis didapatkan adanya paresis *nervus occulomotor* kiri yang menyebabkan ptosis, diplopia, dan midriasis. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) beberapa hari setelah masuk rumah sakit menunjukkan adanya penyangatan kontras pada *nervus occulomotor* kiri yang diinterpretasikan sebagai neuritis serta didaptkan kontak vaskular *nervus occulomotor* kedua sisi dengan *arteri cerebral posterior* (Gambar 1). Pasien mendapatkan terapi methylprednisolone intravena 125 mg / 6 jam dengan analgetik golongan *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) disertai obat proteksi lambung. Nyeri kepala dan paresis *occulomotor* kiri berangsur membaik dalam beberapa hari meskipun nyeri kepala dengan intensitas yang lebih ringan dan midriasis masih ditemukan. Nyeri kepala dirasakan meningkat saat dosis steroid diturunkan. Gabapentin diberikan sebagai terapi analgesik adjuvan dengan dosis awal 300 mg sekali sehari yang dinaikkan bertahap serta ibuprofen diberikan sebagai analgesik utama. Pasien dapat dipulangkan setelah nyeri kepala stabil pada intensitas ringan dan tidak sering kambuh (hanya 1 – 2 kali dalam sehari). Dalam perawatan selanjutnya, methylprednisolone sempat diganti dengan dexamethasone karena pasien merasa obat tersebut menyebabkan reaksi acneifomis, namun kemudian diganti dengan prednisone karena nyeri kepala lebih sering kambuh dengan dexamethasone.

Gambar 1. Potongan aksial T1W sebelum (a) dan setelah (b) pemberian kontras

Pasien memiliki riwayat keluhan serupa sejak 4 tahun dengan hasil MRI awal didapatkan neuritis *nervus occulomotor* bilateral dan kontak vaskular *nervus occulomotor* dengan *arteri cerebral posterior*. Pasien sudah pernah menjalani bebereapa kali rawat inap dengan diagnosis neuritis *nervus occulomotor*, mendapatka terapi steroid dilanjutkan dengan kontrol rutin dengan obat methylprednisolone dan ibuprofen. Ada riwayat bebas serangan nyeri kepala hingga beberapa pulan, lalu kambuh beberapa kali dalam sebulan dengan obat – obatan tersebut.

DISKUSI

Recurrent Painful Opththalmoplegic Neuropathy sebelumnya dikenal sebagai migraine oftalmoplegia namun pada *The Intenational Classification of Headache Disorders 3rd Edition* (ICHD – 3) diklasifikasikan pada kelompok *Painful cranial neuropathies* dan tidak menjadi bagian dari nyeri kepala migraine. Kondisi ini memiliki karakterisitik klinis berupa nyeri kepala unilateral yang disertai atau diikuti dengan oftalmoplegia ipsilateral.[5] Berdasarkan ICHD – 3 diagnosis dari RPON ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis yang terdiri dari (a) minimal ada dua serangan, (b) nyeri kepala unilateral yang diikuti dengan paresis ipsilateral dari satu, dua, atau seluruh saraf motorik okular, (c) lesi orbital, parasellar, atau fossa posterior telah disingkirkan melalui pemeriksaan yang memadai, dan (d) tidak memenuhi diagnosis lain pada ICHD-3.[1]

Berbagai literatur menunjukkan bahwa RPON paling sering, meskipun tidak selalu, muncul sejak usia anak – anak.

Sebuah laporan kasus dari 5 pasien menyebutkan bahwa terdapat satu kasus dengan klinis yang menyerupai RPON dengan onset usia 3 bulan.[6] Suatu tinjauan sistematis menunjukkan *median* usia saat onset adalah 8 tahun dengan rentang usia 7 bulan hingga 50 tahun.[2] Nyeri kepala biasanya merupakan gejala pertama dan bisa berlangsung hingga berberapa hari hingga satu minggu.[5] Beberapa laporan kasus juga menunjukkan bahwa nyeri kepala bisa berlangsung hingga lebih dari 1 minggu. Yan *et al.* melaporakan sebuah kasus RPON pada seorang laki – laki usia 24 tahun dengan nyeri kepala dan paresis okulomotor yang sudah berlangsung 1 bulan.[7] Laporan kasus lainnya oleh Zamproni *et al.* menunjukkan kasus RPON pada perempuan usia 21 tahun dengan nyeri kepala dan diplopia selama 6 bulan sebelum pemeriksaan.[8] Nyeri kepala secara umum bersifat unilateral dengan intensitas maksimal pada area periorbital atau retroorbital. Karakteristik nyeri kepala pada RPON menyerupai migren meskipun tidak sepenuhnya memenuhi kriteria nyeri kepala migren. Beberapa pasien melaporkan fotofobia, fonofobia, mual dan muntah sebagai gejala penyerta nyeri kepala pada RPON.[5] Ofltalmoplegia secara umum terjadi bersamaan atau setelah nyeri kepala, hanya sebagian kecil yang melaporkan oftalmoplegia terjadi sebelum muncul nyeri kepala. Kondisi ini menyebabkan diplopia pada pasien RPON. Pada sebagian besar kasus, *nervus occulomotor* paling banyak terlibat. Keterlibatan saraf ini tidak hanya menyebabkan diplopia namun juga disertai midriasis pada sebagian besar kasus. Persentase keterlibatan *nervus abducens* berkisar antara 10 – 20%, sedangan *nervus trochlear* memiliki persentase yang jauh lebih kecil.[2,5] Pada sekitar 6% kasus menunjukkan keterlibatan lebih dari satu saraf, dengan keterlibatan *nervus occulomotor* terjadi pada semua kasus.[2] Pada sebagian kecil kasus menunjukkan pola nyeri kepala dan oftalmoplegia yang bergantian dari dari satu sisi ke lainnya, dan hanya ada 1 kasus yang menunjukkan klinis RPON bilateral.[2,9]

Patofisiologi yang mendasari RPON masih kontroversial hingga saat ini. Pada awalnya kondisi ini dianggap merupakan varian dari nyeri kepala migren hingga pada ICHD – 2 tahun 2004 kondisi ini digolongkan pada neuralgia kranial dan tidak lagi masuk dalam kelompok nyeri kepala migren. Kriteria ICHD – 2 masih memerlukan nyeri kepala dengan karakteristik menyerupai migren, sedangkan pada ICHD – 3 tidak lagi mengharuskan hal serupa.[1,2]

Dahulu diperkirkan pada migren oftalmoplegia terjadi edema arteri karotis interna yang menekan saraf kranial III / IV / VI pada sinus karotis sehingga memicu oftamoplegia. Edema vaskular pada kondisi migren juga diperkirakan terjadi pada arteri cerebral posterior yang menyebabkan oklusi

cabang yang mensuplai *nervus occulomotor* sehingga terjadi gangguan *blood-nerve barrier*. Hal ini diprekdiksi menyebabkan edema vasogenik sehingga nampak penyangatan *nervus occulomotor* pada gambaran *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Meskipun terdapat hipotesis yang menunjukkan bahwa kondisi ini merupakan bagian dari migren, terdapat beberapa hal yang tidak sesuai. Berdasarkan durasi nyeri kepala pada RPON tidak memenuhi kriteria migren karena terdapat banyak laporan kasus yang menyebutkan durasi nyeri hingga lebih dari 72 jam. Karakteristik nyeri kepala pada banyak laporan kasus RPON juga tidak selalu sesuai dengan kriteria diagnosis migren. Periode latensi antara nyeri kepala dengan munculnya klinis oftalmoplegia hingga beberapa hari pada sebagian laporan kasus juga tidak mendukung hipotesis migren sebagai dasar RPON. Apabila kompresi *nervus occulomotor* pada sinus karotis diperkirakan sebagai penyebab migren oftalmoplegia, maka seharusnya midriasis merupakan kondisi klinis yang pertama dan hampir selalu muncul. Hal ini berbeda dengan beberapa laporan kasus yang melaporkan tidak adanya midriasis pada kasus yang dicurigai RPON.[2,5]

Hipotesis lain yang banyak berkembang adalah kecurigaan neuropati saraf cranial III/ IV/ VI terutama *nervus occulomotor* sebagai hal yang mendasari RPON. Hal ini didukung dengan temuan MRI pada berbagai laporan kasus yang menunjukkan adanya penyangatan pada *nervus occulomotor*. Berbagai etiologi neuropati diusulkan sebagai hipotesis yang mendasari antara lain proses iskemik, inflamasi, ataupun demielinasi. Beberapa proses inflamasi seperti infeksi virus berulang ataupun kondisi yang dimediasi sistem imun seperti pada *Chronic Inflammatory Demyelinating Poliradiculoneuropathy* (CIDP) diperkirakan menjadi penyebabnya.[5] Berbagai hipotesis ini masih belum dapat dibuktikan secara pasti karena berbagai laporan menunjukkan gambaran cairan serebrospinal yang normal. Proses demielinasi yang diperkirakan menjadi dasar neuropati juga masih belum jelas penyebab yang mendasarinya, termasuk alasan mengapa hanya terbatas pada saraf cranial III / IV / VI saja.[2,5] Apabila neuropati terutama pada *nervus occulomotor* merupakan penyebab dari RPON, maka diperlukan hipotesis yang mendasari munculnya nyeri kepala. Suatu studi autopsi menunjukkan bahwa pada *nervus occulomotor* terdapat serabut sensoris yang berjalan ke arah proksimal hingga mencapai *nukleus spinal trigeminal* di batang otak. Serabut ini diperkirakan berasal dari divisi oftalmikus *nervus trigeminal* yang bergabung dengan *nervus occulomotor* di area sinus cavernosus.[10] Adanya serabut sensoris *nervus trigeminal* ini dapat menajadi alasan munculnya nyeri kepala

akibat penyangatan *nervus occulomotor* dari temuan MRI.[5] Telaah sistematis pada 84 kasus oleh Gelfand *et al.* melaporkan terdapat beberapa jenis temuan abnormalitas pada MRI pasien RPON. Pada 75% kasus menunjukkan penyangatan nervus occulomotor serta 76% menunjukkan penebalan. Abnormalitas lain yang belum jelas korelasinya didapatkan pada 3 kasus, yaitu (1) dilatasi infundibular cabang perforator *arteri cerebral posterior* yang kontak dengan *nervus occulomotor*, (2) kontak antara *arteri basilar* dan *arteri cerebellar inferior anterior* dengan *nervus abducens*, dan (3) angioma venosa yang bermuara ke sinus cavernosus. Kontak vaskular pada telaah tersebut nampaknya tidak signifikan karena hanya ditemukan pada sebagian kecil kasus. Hal ini berbeda dengan kasus neuralgia trigeminal klasik yang pada sebagian besar kasus didapatkan kontak vaskular.[2] Secara umum temuan MRI dari berbagai laporan kasus cenderung mengarah pada proses neuropati sebagai dasar RPON, namun masih belum jelas kondisi yang menyebabkan neuropati.[5]

Dalam menangani kasus dengan kecurigaan RPON perlu dipertimbangakn diagnosis banding lain seperti *Tolosa – Hunt Syndrome*, nyeri kepala tipe klaster, proses desak ruang akibat neoplasma ataupun aneurisma, atau neuropati diabetes okular karena memiliki gambaran klinis yang menyerupai RPON. Pada *Tolosa – Hunt Syndrome* secara klinis sering melibatkan kelainan pada kombinasi saraf cranial III/ IV/ VI serta kadang disertai kelainan pada divisi oftalmikus *nervus trigeminal.* Proses inflamasi granulomatosa pada sinus cavernosus/ fisura orbitalis superior/ orbital ditemukan pada MRI kasus *Tolosa – Hunt Syndrome.*[11] Berdasarkan ICHD – 3 pada nyeri kepala klaster akan ditemukan kelainan autonom lain seperti kongesti nasal, injeksi konjungtiva, berkeringat pada dahi. Abnormalitas pupil pada nyeri kepala klaster adalah miosis, hal ini berbeda dengan berbagai laporan kasus RPON yang menunjukkan gambaran midriasis.[1] Proses desak ruang akibat neoplasma atau aneurisma dapat diketahui dari pemeriksaan pencitraan seperti MRI atau angiografi. Neuropati diabetes okular secara umum merupakan salah satu bentuk neuropati fokal diabetikum. Pada kondisi ini pasien memiliki riwayat diabetes, atau didapatkan hiperglikemia pada pemeriksaan glukosa darahnya. Usia saat onset biasanya berusia dewasa atau lanjut usia mengingat prevalensi diabetes cukup tinggi pada kelompok usia ini.[12]

Hingga saat ini belum terdapat panduan terapi kasus RPON. Gelfand *et al.* melaporkan terapi steroid diberikan pada sekitar 31% kasus. Sebesar 54% kasus yang diberi terapi steroid memperoleh perbaikan klinis secara signifikan dalam 1 sampai 2 hari setelah dimulainya terapi. Pada sekitar 12% kasus menunjukkan steroid tidak bermanfaat atau memberikan perburukan

klinis, sedangkan pada 35% lainnya efek steroid tidak jelas.[2] Huang *et al*. melaporkan RPON pada wanita usia 26 tahun yang diberikan terapi kortikosteroid dosis tinggi jangka pendek dan topiramate. Nyeri kepala membaik dalam 2 minggu sedangkan oftalmoplegia memerlukan waktu 6 minggu untuk pulih.[12] Kasus lain yang dilaporkan oleh Yan *et al.* mendapatkan terapi methylprednisolone intravena diikuti prednisolone *tapper dose*. Pasien tidak mendapatkan perbaikan klinis sigifikan setelah terapi, namun secara bertahap nyeri kepala, ptosis, dan diplopia membaik dalam waktu 3 bulan meskipun midriasis masih didapatkan.[7] Laporan lain mengenai manfaat obat antikonvulsan pregabalin pada RPON juga pernah dilaporkan. Seorang perempuan usia 21 tahun dengan gejala RPON sejak 6 bulan yang tidak membaik dengan berbagai macam pengobatan analgesik, triptan dan dexametason. Setelah mendapatkan mendapatkan prednison 1 mg/KgBB nyeri kemudian dapat membaik secara signifikan, namun klinis muncul kembali saat dosis obat diturunkan. Pemberian berbagai profilaksis seperti *beta-blockers, calcium channel blockers*, topiramate, dan golongan antidepresan trisiklik tidak memberikan hasil signifikan. Pasien kemudian mendapatkan pregabalin 150 mg / hari. Setelah 7 hari terapi didapatkan perbaikan nyeri secara signifikan dan saat hari ke 15 tidak terjadi perburukan nyeri kepala dengan penurunan steroid.[8] Gabapentin yang digunakan untuk pasien kami berada pada golongan yang sama dengan pregabalin, yaitu anti epilepsi gabapentinoid. Kedua jenis obat ini memodulasi masuknya ion kalsium ke intraselular dengan cara berikatan dengan *voltage-gated calcium channels* terutama sub unit *alpha-2-delta*. Kedua obat tersebut merupakan contoh obat analgesik ajuvan yang diberikan mendampingi obat analgesik utama.[13]

KESIMPULAN

Recurrent Painful Opththalmoplegic Neuropathy merupakan kondisi yang jarang ditemukan dalam praktik sehari – hari. Beberapa diagnosis banding perlu disingkirkan sebelum menegakkan diagnosis RPON. Hingga kini belum ada panduan terapi untuk kondisi ini, namun penggunaan steroid dapat dipertimbangkan meskipun efektivitasnya masih belum diketahui pasti. Obat analgesik utama maupun ajuvan dapat dipertimbangkan terutama pada pasien yang kurang berespon dengan terapi steroid.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders , 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658
2. Gelfand AA, Gelfand JM, Prabakhar P, Goadsby PJ. Ophthalmoplegic '"Migraine"' or Recurrent Ophthalmoplegic Cranial Neuropathy: New Cases and a

Systematic Review. *J Child Neurol*. 2012;27(6):759-766. doi:10.1177/0883073811426502

3. Zurawski J, Akhondi H. Case Report Tolosa-Hunt syndrome — a rare cause of headache and ophthalmoplegia. *Lancet*. 2013;382:912. doi:10.1016/S0140-6736(13)61442-7

4. Cho Y, Sung K, Song Y, Kim D, Choi S, Kim K. Oculomotor Nerve Schwannoma : A Case Report. *Brain Tumor Res Treat*. 2014;2(1):43-47.

5. Förderreuther S, Ruscheweyh R. From Ophthalmoplegic Migraine to Cranial Neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(21):1-6. doi:10.1007/s11916-015-0492-1

6. Lance JW, Zagami AS. Ophthalmoplegic migraine : a recurrent demyelinating neuropathy ? *Cephalalgia*. 2001;21:84-89.

7. Yan Y, Zhang B, Lou Z, Liu K, Lou M, Ding M. A Case of Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy. *Front Neurol*. 2020;11(440):1-5. doi:10.3389/fneur.2020.00440

8. Zamproni LN, Ribeiro RT, Cardeal M. Case Report Treatment of Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy : A Case Where Pregabalin Was Successfully Employed. *Case Rep Neurol Med*. 2019;2019.

9. Giraud P, Valade D, Lanteri-Minet M, Donnet A, Geraud G, Guégan-Massardier E. Is migraine with cranial nerve palsy an ophthalmoplegic migraine ? *J Headache Pain*. 2007;8:119-122. doi:10.1007/s10194-007-0371-1

10. Lanzino G, Andreoli A, Tognetti F, et al. Orbital Pain and Unruptured Carotid-Posterior Communicating Artery Aneurysms : The Role of Sensory Fibers of the Third Cranial Nerve. *Acta Neurochir*. 1993;120:7-11.

11. Amrutkar C, Burton E V. *Tolosa-Hunt Syndrome*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.

12. Huang C, Amasanti M, Lovell B, Young T. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy. *Pr Neurol*. 2017;0:1-3. doi:10.1136/practneurol-2016-001530

13. Knotkova H, Pappagallo M. Adjuvant Analgesics. *Med Clin N Am*. 2007;91:113-124. doi:10.1016/j.mcna.2006.10.007