

LUPUS MYELITIS AS THE INITIAL MANIFESTATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CASE REPORT

MIELITIS LUPUS SEBAGAI MANIFESTASI AWAL LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK: LAPORAN KASUS

Erwin Widi Nugraha¹, Arthur H.P. Mawuntu², Riwanti Estiasari³

sinapsunsrat@gmail.com

¹Resident, Neurology Department, Faculty of Medicine Universitas Sam Ratulangi/Prof. Dr. R.D. Kandou Hospital, Manado, Indonesia;

²Lecturer, Neuroinfection, Neuro-AIDS, and Neuroimmunology Division, Neurology Department, Faculty of Medicine Universitas Sam Ratulangi/Prof. Dr. R.D. Kandou Hospital, Manado, Indonesia;

³Lecturer, Neuroinfection, Neuro-AIDS, and Neuroimmunology Division, Neurology Department, Faculty of Medicine Universitas Indonesia/Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia

ABSTRACT

Background: Lupus myelitis is one of 19 neuropsychiatric syndromes related to systemic lupus erythematosus (SLE) defined by American College of Rheumatology (ACR) as neuro-psychiatric SLE (NPSLE). Lupus myelitis is one of the least common NPSLE with an incidence between 1-2% in the SLE population, however is generally severe. Almost 50% of cases of lupus myelitis are presented as the initial manifestation of SLE and about two-third is associated with high lupus activity. Case report: Twenty-three-year-old man presented with the only symptom of dysesthesia at epigastric and back region (T₇ dermatome) with a sensation of tight band-like pain. Neurological examination revealed positive finger escape test and Hoffman-Tromner reflex on both hands, slight lower extremities weakness as demonstrated from repetitive squatting and tip-toe walking tests, and positive Lhermitte test. The whole non-contrast spine MRI found multiple short segment T2 hyperintensities on spinal cord level C₆-C₇ and T₃-T₅. The brain MRI result was unremarkable. The cerebrospinal fluid analysis only found a slight increase in protein level (50mg/dl). Laboratory results showed a positive anti-Smith (Sm) antibody and low level of vitamin D 25-OH total (20,6ng/ml). The patient was diagnosed with SLE and lupus myelitis. His lupus myelitis was presented as the initial and the only clinical manifestation of SLE. The heterogeneity of clinical manifestations of lupus myelitis poses a challenge in diagnosing this disorder, therefore immunological screening for SLE is essential and recommended in cases of myelitis.

Keywords: myelitis, myelopathy, systemic lupus erythematosus (SLE)

ABSTRAK

Latar belakang: Mielitis lupus merupakan salah satu dari 19 sindrom neuropsikiatrik terkait SLE yang didefinisikan oleh *American College of Rheumatology* (ACR) sebagai *neuro-psychiatric SLE* (NPSLE). Mielitis lupus merupakan NPSLE yang relatif jarang dengan angka kejadian sekitar 1-2% dari populasi SLE tetapi biasanya berat. Hampir sekitar 50% kasus mielitis lupus didapati sebagai manifestasi awal dari pasien SLE dan sekitar dua pertiga kasus berhubungan dengan aktivitas SLE yang tinggi. **Laporan kasus:** Seorang laki-laki 23 tahun datang dengan keluhan utama dan satu-satunya berupa nyeri pada daerah epigastrik dan punggung (dermatom T₇) dengan sensasi seperti terikat. Pemeriksaan neurologis didapatkan tes *finger escape* dan refleks Hoffman-Tromner yang positif pada kedua tangan, kelemahan ringan pada kedua tungkai yang terlihat dari tes jongkok berulang dan jalan jinjit, serta tes Lhermitte yang positif. Pemeriksaan MRI spinal nonkontras menyeluruh didapatkan hasil hiperintensitas T2WI segmen pendek multipel di medula spinalis pada segmen level C₆-C₇ dan T₃-T₅. Pemeriksaan MRI otak tidak didapatkan kelainan. Hasil analisis cairan serebrospinal hanya didapatkan sedikit peningkatan protein yaitu 50mg/dl. Hasil laboratorium yang bermakna yaitu antibodi anti-Smith (Sm) yang positif dan rendahnya kadar vitamin D 25-OH total (20,6ng/ml). Pasien didiagnosis dengan SLE dan mielitis lupus. Mielitis lupus pada pasien muncul sebagai manifestasi awal dan satu-satunya dari SLE. Heterogenitas manifestasi klinis mielitis lupus menjadi tantangan dalam mendiagnosis kelainan ini sehingga skrining imunologis SLE direkomendasikan pada kasus mielitis.

Kata kunci: mielitis, mielopati, lupus eritematosus sistemik.

PENDAHULUAN

Mielitis transversa merupakan inflamasi medula spinalis yang ditandai dengan kerusakan neuronal dan aksonal serta memunculkan manifestasi klinis kelemahan otot, defisit sensorik, dan gangguan autonom. Insidensi pada populasi umum sebesar 1-4 kasus per 1 juta populasi per tahun. Dari berbagai penyebab mielitis transversa, penyakit autoimun sistemik memegang peranan kunci dan *systemic lupus erythematosus* (SLE) merupakan yang paling sering.^{1,2}

Mielitis lupus, sering disebut juga dengan mielitis atau mielopati terkait SLE, merupakan salah satu dari 19 manifestasi *neuro-psychiatric SLE* (NPSLE) yang paling berat namun jarang ditemukan, dengan angka kejadian sekitar 1-2%. Angka kejadian mielitis pada populasi pasien SLE diperkirakan mencapai 1000 kali lipat lebih sering dibandingkan angka kejadian mielitis pada populasi umum. Mielitis lupus dapat terjadi pada waktu manapun dari perjalanan penyakit SLE. Mayoritas kasus mielitis lupus terjadi dalam lima tahun pertama setelah awitan SLE namun sekitar separuh kasus dilaporkan sebagai manifestasi klinis awal pasien SLE.¹⁻⁶ Angka rekurensi/relaps pada mielitis transversa tipe idiopatik didapatkan sekitar 25% tetapi angka kejadian yang lebih besar didapatkan pada mielitis lupus yaitu berkisar 21-55%.^{2,7}

Kami akan melaporkan kasus mielitis yang menjadi manifestasi awal SLE

pada seorang laki-laki usia muda dengan fokus pada pendekatan diagnosis.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki berumur 23 tahun, datang dengan keluhan utama nyeri perut atas sejak satu bulan yang lalu. Nyeri dirasakan seperti terikat dan sesekali seperti ditusuk-tusuk. Awalnya pasien sempat merasakan nyeri pada bagian punggung tengah juga pada sekitar 5 bulan yang lalu. Pasien sempat diberikan antinyeri dan obat maag tetapi tidak berkurang. Pasien menyangkal adanya riwayat sakit serupa sebelumnya. Riwayat kebiasaan seperti konsumsi alkohol dan merokok disangkal. Riwayat penyakit autoimun pada keluarga disangkal.

Pada pemeriksaan skala koma Glasgow/*Glasgow coma scale* (GCS) didapatkan E₄M₆V₅. Tanda-tanda vital dalam batas normal, dengan skor *numeric pain rating scale* (NPRS) 5 saat diperiksa. Berat badan 65kg dan tinggi badan 165cm sehingga indeks massa tubuh (IMT) 23,8 (berisiko). Pemeriksaan fisik umum didapatkan dalam batas normal. Efloresensi spesifik pada kulit tidak ada. Tidak ditemukan kelainan dalam pemeriksaan neurologis kecuali refleks patologis Hoffman dan Tromner yang positif bilateral, *finger escape test* positif pada kedua tangan, dan kelemahan ringan pada kedua ekstremitas bawah didapatkan dari tes *repetitive squatting* dan *tip toe walking*. Pemeriksaan sensibilitas secara objektif

tidak menemukan adanya kelainan tetapi secara subjektif pasien mengeluhkan adanya disestesia berupa *tight-band sensation* yang hilang timbul di dermatom T₆-T₇. Tes provokasi berupa Tes Lhermitte positif.

Pemeriksaan darah lengkap, laju endap darah, tes fungsi ginjal, tes fungsi liver, elektrolit, dan profil hemostasis dalam batas normal. Demikian juga dengan foto sinar X toraks pasien. Pada pemeriksaan ultrasonografi abdomen dan *computerized*

tomography (CT) scan abdomen didapatkan hasil kista ginjal kiri tetapi tidak berkaitan dengan keluhan pasien. Selanjutnya dilakukan *magnetic resonance imaging (MRI) spinal* tanpa kontras dengan hasil adanya hiperintensitas T_{2 weighted image (T₂WI)} segmen pendek multipel pada medula spinalis level C₆-C₇ dan T₃-T₅. Dicurigai mielitis transversa (bentuk parsial) (Gambar 1). Pemeriksaan MRI otak hasilnya normal.



Gambar 1. Pemeriksaan MRI spinal serial sekuens sagital T₂WI.

Pasien menjalani pungsi lumbal dengan hasil analisis cairan serebrospinal (CSS) hanya ada sedikit peningkatan protein (50mg/dl). Hasil tes serologi dengan spesimen darah didapatkan imunoglobulin G (IgG) anti-*cytomegalovirus* (anti-CMV) positif. Pemeriksaan lain meliputi imunoglobulin IgM (IgM) anti-CMV, IgG/IgM anti-*herpes simplex virus type 1* (anti-HSV1), dan IgG/IgM anti-*herpes simplex virus type 2* (anti-HSV2) didapatkan

hasil negatif. Pemeriksaan potensial cetusan visual/*visual evoked potential (VEP)* belum dikerjakan.

Pasien didiagnosis dengan curiga mielitis transversa dengan diagnosis banding *multiple sclerosis (MS)*. Pemeriksaan MRI spinal serial yang dilakukan pada pasien tidak tampak perbedaan yang signifikan (Gambar 1). Pasien selanjutnya diperiksa profil antibodi *anti-nuclear antigen (ANA)* dan didapatkan hasil yang positif untuk

antibodi anti-Smith (Anti-Sm). Pola ini sesuai untuk SLE. Pasien kemudian dikonsulkan ke Rematolog dan dilakukan penapisan manifestasi klinis keterlibatan SLE pada organ lain namun tidak didapatkan. Pemeriksaan laboratorium ulangan berupa darah lengkap dan urin lengkap tidak didapatkan kelainan. Pemeriksaan kadar vitamin D 25-OH total didapatkan hasil yang rendah yaitu 20,6ng/ml. Pasien didiagnosis dengan SLE dan curiga mielitis lupus dengan diagnosis banding MS.

Pasien awalnya diterapi dengan metilprednisolon intravena 1g per hari (selama tiga hari) yang dilanjutkan dengan metilprednisolon oral 16mg per 8 jam lalu dititiasi turun selama satu bulan menjadi 4mg per 12 jam. Obat-obat lain adalah pregabalin oral 75mg per 8 jam metilkobalamin oral 500mg per 12 jam, parasetamol oral 500mg per 8 jam, lansoprazol oral 30mg per 12 jam, dan sukralfat oral 500mg per 8 jam. Setelah diagnosis SLE ditegakkan, Rematolog menambahkan mikofenolat mofetil oral 500mg per 12 jam dan kolekalsiferol oral 5000IU per 24 jam.

Pada pemantauan lanjut lewat rawat jalan selama enam bulan didapatkan kondisi yang stabil dengan indeks aktivitas lupus yang rendah hingga kontrol terakhir. Mielitis lupus menjadi manifestasi inisial dan satu-satunya dari SLE yang dimiliki pasien sampai saat ini. Skor *the Systemic Lupus*

Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) terakhir pasien 0 (indeks keaktifan lupus rendah).

DISKUSI

Mielopati merupakan terminologi umum yang merujuk pada cedera medula spinalis oleh berbagai patologi seperti iskemia, kompresi, metabolik, dan inflamasi. Istilah mielitis lebih spesifik digunakan jika mielopati terjadi oleh sebab inflamasi namun pada berbagai literatur kedua terminologi tersebut sering dipertukarkan penggunaannya.^{1,6,8} Kriteria diagnosis dan nosologi untuk mielitis transversa akut ditetapkan oleh *Transverse Myelitis Consortium Working Group* pada tahun 2002 untuk memastikan bahasa yang seragam dalam klasifikasi, diagnosis, dan *work-up*. Diagnosis mielitis diusulkan masuk ke dalam dua klasifikasi yaitu : (1) mielitis transversa idiopatik, apabila memenuhi semua kriteria inklusi dan tidak satupun kriteria eksklusi yang terpenuhi; dan (2) mielitis transversa terkait penyakit tertentu, apabila memenuhi semua kriteria inklusi dan terdapat kondisi yang mendasari dari terpenuhinya salah satu kriteria eksklusi (Tabel 1).⁹ Pasien pada laporan kasus memenuhi semua kriteria inklusi meskipun sulit menentukan waktu ke nadir karena gejala yang ringan serta tidak didapatkan perburukan. Pasien juga memenuhi salah satu kriteria eksklusi dengan didaptkannya bukti serologis penyakit jaringan ikat yaitu

SLE, dari hasil pemeriksaan anti-Sm yang positif. Dengan demikian pasien termasuk dalam klasifikasi mielitis transversa terkait

penyakit tertentu (SLE), yang selanjutnya akan disebut dengan mielitis lupus.

Tabel 1. Kriteria inklusi & eksklusi mielitis transversa idiopatik.⁸

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
- Timbulnya disfungsi sensorik, motorik, atau autonom akibat lesi medula spinalis	- Riwayat radiasi pada tulang belakang dalam 10 tahun terakhir
- Tanda dan/atau gejala bilateral (meski tidak harus simetris)	- Defisit klinis sesuai distribusi arteri yang jelas konsisten dengan trombosis arteri spinalis anterior
- Level sensorik memiliki batas yang jelas	- <i>Flow void</i> abnormal pada permukaan medula spinalis oleh karena AVM
- Eksklusi etiologi kompresi ekstraaksial dari <i>neuroimaging</i> (MRI atau mielografi; <i>CT spine</i> tidak adekuat)	- Bukti klinis atau serologis penyakit jaringan ikat (sarkoidosis, penyakit Behcet, sindroma Sjogren, SLE, MCTD, dsb)
- Inflamasi pada medula spinalis ditunjukkan dengan pleositosis cairan serebrospinal, peningkatan indeks immunoglobulin G, atau penyangatan gadolinium (ulangi MRI atau pungsi lumbal dalam 2-7 hari setelah awitan gejala bila tidak ditemukan kriteria tersebut)	- Manifestasi SSP dari sifilis, mikoplasma, penyakit Lyme, HIV, HTLV-1, atau infeksi virus lain (seperti HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, enterovirus)
- Progresi ke nadir dalam 4 jam hingga 21 hari	- Abnormalitas MRI otak sugestif untuk <i>multiple sclerosis</i>
	- Riwayat neuritis optik yang jelas secara klinis

Keterangan: MRI = magnetic resonance imaging; CT = computerized tomography; AVM = arteriovenous malformation; SLE = systemic lupus erithematosus; MCTD = mixed connective tissue disease; HIV = human immunodeficiency virus, HTLV-1 = human T-cell leukemia virus-1; HSV-1 = herpes simplex virus-1; HSV-2 = herpes simplex virus-2; VZV = varicella zooster virus; EBV = epstein-barr virus; CMV = cytomegalovirus; HHV-6 = human herpes virus-6.

Pendekatan diagnosis berdasarkan algoritma *Transverse Myelitis Consortium Working Group* dimulai dari anamnesis diikuti pemeriksaan fisik untuk menelusuri ada tidaknya presentasi klinis mengarah ke kriteria inklusi dan eksklusi di atas. Setelah itu prioritas pertama adalah melakukan MRI

medula spinalis untuk menyingkirkan adanya mielopati kompresif seperti listesis, fraktur, ataupun massa spinal. MRI yang disarankan adalah seluruh segmen medula spinalis tanpa melihat level sensorik atau defisit neurologis, dengan pemberian kontras gadolinium.^{1,2,8} Prioritas kedua, jika ditemukan suatu mielopati nonkompresif akut, adalah menentukan ada tidaknya tanda inflamasi melalui gambaran MRI serta analisis CSS. Temuan inflamasi pada MRI medula spinalis dapat dilihat dari intensifikasi sinyal pada sekuens *T2-weighted image* (*T₂WI*) di segmen medula spinalis yang terlibat. Umumnya pada daerah sentral, dengan atau tanpa edema medula spinalis. Intensifikasi sinyal ini menjadi semakin jelas setelah pemberian zat kontras. Gambaran inflamasi pada analisis CSS adalah ditemukannya pleositosis dan

peningkatan indeks IgG. Literatur lain melaporkan temuan yang bervariasi seperti peningkatan protein, reaksi protein yang positif, dan hipoglikorakia dengan pleositosis sel polimorfonuklear (PMN). Pemeriksaan CSS dapat ditambahkan dengan panel *polymerase chain reaction* (PCR) berbagai virus, kultur virus, serologi parasit, serologi sifilis, pewarnaan basil tahan asam (BTA), dan kultur *Mycobacterium tuberculosis*, sesuai dengan indikasi masing-masing kasus dan data epidemiologis.^{1,2,6,8,9} Prioritas ketiga, jika ditemukan bukti inflamasi pada medula spinalis, adalah menentukan perluasan dari demielinisasi lewat MRI otak dengan kontras serta pemeriksaan VEP. Diagnosis banding jika terdapat bukti perluasan demielinisasi antara lain adalah MS, *acute disseminating encephalomyelitis* (ADEM), dan *neuromyelitis optica* (NMO).^{1,8}

Pasien pada laporan kasus memiliki gejala disestesia (*tight-band sensation*) pada dermatom T₆-T₇ dengan kelemahan motorik ringan bilateral. Prioritas pertama untuk menyingkirkan mielopati kompresif pada pasien dilakukan dengan MRI spinal. Hasil MRI spinal pasien tidak didapatkan bukti kompresi tetapi didapatkan gambaran hiperintensitas T₂WI segmen pendek multipel pada medula spinalis level C₆-C₇ dan T₃-T₅. Hanya saja, pemeriksaan MRI tidak dilakukan dengan penambahan agen kontras gadolinium.

Untuk mencari tanda inflamasi dilakukan pemeriksaan analisis CSS. Pemeriksaan CSS hanya menunjukkan peningkatan protein ringan. Selain itu, pemeriksaan yang mungkin diperlukan seperti panel PCR infeksi, pita oligoklonal, dan anti akuaporin-4 tidak dapat dikerjakan karena keterbatasan fasilitas. Walaupun demikian, pada MRI spinal kita melihat ada intensifikasi sinyal pada sekuens T₂WI di segmen medula spinalis yang terlibat disertai edema fokal.

Selanjutnya, pasien dilakukan MRI otak tanpa kontras dengan hasil normal. Tidak didapatkan demielinisasi pada otak maupun nervus optikus. Pemeriksaan VEP belum dilakukan. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa perluasan lesi demielinisasi masih terbatas di medula spinalis.

Untuk menentukan kemungkinan etiologi lain dari mielititis, pasien dilakukan pemeriksaan profil ANA (*anti-nuclear antibody*) dan didapatkan hasil antibodi anti-Sm yang positif, sehingga pasien didiagnosis dengan mielititis lupus. Sebenarnya pada pasien juga didapatkan IgG anti-CMV yang positif. Namun demikian, hasil ini tidak konklusif.

Selain pendekatan diagnosis dari segi mielititis seperti yang telah dipaparkan, pada pasien yang sudah terdiagnosis SLE dan kemudian muncul tanda/gejala mielititis, dapat digunakan kriteria mielititis lupus yang diusulkan oleh ACR 1999 (Tabel 2).² Pada

kasus ini diagnosis mielitis lupus berdasarkan ACR 1999 terpenuhi.

Tabel 2. Kriteria diagnosis mielopati pada SLE (ACR 1999).²

Kriteria inklusi
Awitan mendadak (hari atau jam) dari gejala/tanda berikut ini:
- Kelemahan otot ekstremitas bawah bilateral yang dapat disertai kelemahan ekstremitas atas ataupun tidak (paraplegia atau tetraplegia), dapat juga asimtomatik
- Perubahan sensitivitas sistem sensorik sesuai dengan gangguan sistem motorik, dengan atau tanpa disfungsi usus/kandung kemih
Kriteria eksklusi
- Lesi medula spinalis kompresi (misalnya: prolaps diskus)
- Sindrom kauda ekuina

Pasien pada laporan kasus ini juga didiagnosis dengan SLE. Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit autoimun kompleks dengan fitur klinis yang bervariasi. Manifestasi klinis SLE berkaitan dengan berbagai autoantibodi yang berperan dalam deposisi dan pembentukan kompleks imun serta proses imunologis lainnya. Beberapa antibodi yang telah banyak diteliti peranannya antara lain: antifosfolipid/*anti-phospholipid* (aPL), *anti-double stranded deoxyribonucleic acid* (anti-dsDNA), anti-ribosomal protein P, anti-Smith (Sm), dan *anti-ribonucleoprotein* (RNP1).¹⁰

Kriteria klasifikasi SLE telah banyak dikembangkan dan diteliti. Kriteria ini memiliki peran esensial untuk identifikasi kelompok pasien yang relatif homogen untuk inklusi dalam penelitian. Kriteria klasifikasi yang banyak digunakan secara luas adalah berdasarkan *American College of Rheumatology* (ACR) tahun 1997, *the Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics* (SLICC) tahun 2012, dan *the European*

League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) tahun 2019.¹¹ Pasien pada kasus ini hanya memiliki mielitis sebagai manifestasi SLE disertai dengan antibodi anti-Sm yang positif. Dari ketiga kriteria yang disebutkan, hanya SLICC yang memasukkan mielitis dalam kriteria klinis. Namun demikian, diagnosis SLE tetap harus dipertimbangkan meskipun pasien ini belum memenuhi ketiga kriteria klasifikasi SLE di atas. Hal ini terkait dengan antibodi anti-Sm yang positif.

Antibodi anti-Sm memiliki nilai penting dalam klasifikasi penyakit ini sebab sangat spesifik dan tidak dijumpai pada penyakit lain selain SLE. Berdasarkan suatu penelitian pasien SLE multietnis, antibodi ini positif pada 24,9% pasien. Anti-Sm berhubungan secara positif dengan serositis, kelainan renal, kelainan neurologis, psikosis, anemia hemolitik, leukopenia, limfopenia, vaskulitis, dan fenomena Raynaud. Tidak didapatkan hubungan antara antibodi anti-Sm dengan kerusakan organ kumulatif meskipun antibodi ini

dihubungkan dengan berbagai komplikasi SLE. Peran antibodi anti-Sm dalam patogenesis SLE belum diketahui. Autoantibodi ini mengarah pada suatu grup protein inti (Sm) dan bersama dengan ribonukleoprotein (RNP) membentuk kompleks protein RNA yang disebut *small nuclear RNP* (snRNP) yang berperan dalam proses *splicing messenger RNA* (mRNA) sebelum proses translasi menjadi protein.^{10,12} Pasien ini memiliki antibodi anti-Sm yang positif sehingga mendukung diagnosis SLE meskipun belum menunjukkan keterlibatan organ lain.

Terdapat berbagai hipotesis bahwa patogenesis mielitis lupus melibatkan antibodi aPL yang mampu memediasi iskemia, vaskulopati mikrotrombotik dan noninflamatorik, produksi sitokin lokal yang menyebabkan sitotoksitas neuron, serta interaksi langsung autoantibodi dengan autoantigen pada membran sel neuron yang menyebabkan gangguan neurotransmisi, hilangnya neuroplastisitas, dan kematian neuron.^{3,6} Manifestasi klinis yang mengindikasikan bahwa trombosis merupakan faktor yang bertanggung jawab adalah adanya keterlibatan level torakal (segmen ini dilaporkan sebagai lokasi medula spinalis yang paling sering terlibat) sebab kaliber pembuluh darah di daerah ini lebih kecil dibanding daerah lainnya sehingga lebih rentan terhadap trombosis. Selain itu, kemungkinan trombosis juga karena adanya keberadaan serum antibodi

aPL yang positif.^{2,5} Hal ini sesuai dengan MRI pasien yang memperlihatkan lesi pada segmen T₃-T₅. Hanya saja pada pasien tidak dilakukan pemeriksaan antibodi aPL.

Berbagai spektrum gejala dan kelainan yang melibatkan sistem saraf pusat, tepi, autonom, dan psikiatrik pada pasien SLE dikenal sebagai NPSLE, dimana kemungkinan penyebab sekunder lain harus dieksklusi terlebih dahulu. Mielitis seperti dalam kasus ini dapat menjadi salah satu NPSLE, sebab eksklusi penyebab sekunder lain sesuai kriteria ACR 1999 (lesi kompresi pada medula spinalis dan sindroma kauda ekuina) tidak didapatkan. Mielitis tergolong dalam tipe NPSLE fokal dan gejala mayor.³

Manifestasi NPSLE dapat mendahului awitan atau muncul di waktu manapun dalam perjalanan penyakit SLE. Baik dalam kondisi SLE aktif ataupun inaktif serta dapat muncul sebagai kejadian neurologis tunggal maupun multipel. Namun demikian, pada sekitar 28-40% kasus, NPSLE berkembang sebelum awitan atau pada saat diagnosis SLE dibuat. Selain itu, sekitar 63% terjadi dalam satu tahun setelah terdiagnosis.^{2,6,7}

Keaktifan SLE bervariasi dari waktu ke waktu dan perlu dipantau. Dalam menilai keaktifan penyakit pada SLE umumnya digunakan sistem skoring dan sistem skoring yang banyak digunakan adalah *the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K). Pada sistem skoring ini skor total 3 atau 4 menjadi titik potong untuk

mendefinisikan SLE yang aktif.^{2,6,7} Jika dihubungkan dengan mielopati, sekitar dua pertiga kasus mielopati terkait SLE muncul pada SLE yang aktif. Walaupun demikian, sepertiga kasus sisanya dapat muncul pada kondisi keaktifan SLE yang rendah. Pasien pada kasus ini mengalami mielitis lupus yang muncul sebagai manifestasi awal SLE dengan indeks aktivitas lupus yang rendah (skor SLEDAI-2K 0).

Pada kasus ini ditemukan mielitis transversa, yang dapat dikategorikan berdasarkan presentasi klinis serta radiologisnya. Mielitis transversa dapat dibedakan menjadi tipe komplit dan parsial. Mielitis transversa komplit mengindikasikan kelemahan simetris sedang hingga berat disertai disfungsi autonomik; sedangkan tipe parsial dicirikan dengan disfungsi sensorik dan motorik ringan, dapat bilateral atau unilateral.⁶ Berdasarkan jumlah segmen medula spinalis yang terlibat, mielitis transversa dapat dibedakan menjadi segmen pendek (<3 segmen) dan ekstensif longitudinal (≥ 3 segmen berdekatan). Sebelumnya, mielitis ekstensif longitudinal dianggap sebagai bentuk yang jarang dari mielitis lupus namun telaah sistematik terbaru melaporkan bahwa tipe ini merupakan bentuk yang lebih sering dijumpai dengan angka kejadian sebesar 71,4%.^{2,6} Dilaporkan juga bahwa terdapat seropositivitas IgG antiakuaporin-4 (anti-AQP4) sebesar 12-57% pada pasien mielitis lupus yang memiliki gambaran mielitis

transversa ekstensif longitudinal. Literatur lain melaporkan bahwa sekitar 25% pasien mielitis lupus yang kemudian memiliki gejala neuropati optik bilateral memiliki asosiasi dengan NMO.^{1,2} Pasien pada kasus ini memiliki mielitis yang lebih sesuai dengan mielitis tipe parsial dengan keterlibatan segmen pendek (multipel) medula spinalis. Presentasi ini menyerupai gambaran mielitis pada MS sehingga keberadaannya sebagai diagnosis banding belum dapat disingkirkan dan perkembangan penyakit perlu dipantau.

Mielitis lupus memiliki klasifikasi tersendiri yang diusulkan oleh Birnbaum dkk (2009). Berdasarkan pola klinisnya menjadi dua kategori yaitu mielitis substansia grisea (*gray matter myelitis*) dan mielitis substansia alba (*white matter myelitis*). Mielitis substansia grisea dicirikan dengan adanya inflamasi hebat dengan gambaran analisis CSS menyerupai meningitis bakterial. Mielitis tipe ini mencapai nadir dalam waktu <6 jam, mencapai paraplegia saat nadir, lebih sering mengalami retensio urin, serta memiliki presentasi klinis yang cenderung ireversibel. Perjalanan klinisnya cenderung monofasik dengan luaran fungsional yang buruk. Mielitis substansia alba ditandai dengan serangan yang lebih ringan, kekuatan otot biasanya masih mampu melawan gravitasi, kelemahan tipe UMN, progresifitas gejala lebih lambat, dan tidak ada pasien yang mencapai nadir dalam waktu <72 jam.

Kondisi ini terjadi pada konteks tidak ada atau rendahnya aktivitas SLE. Mielitis tipe ini dilaporkan lebih sering memiliki hubungan dengan neuritis optik, kondisi relaps, serta antibodi *lupus anticoagulant* (LA) atau IgG akuaporin-4 yang positif.

Meskipun kejadian relaps lebih tinggi, luaran fungsional dilaporkan lebih baik pada mielitis substansia alba (Tabel 3).^{2,4,6} Berdasarkan klasifikasi tersebut, pasien memiliki presentasi klinis yang lebih sesuai dengan mielitis substansia alba.

Tabel 3. Mielitis lupus dengan keterlibatan substansia grisea dan substansia alba.⁴

	Mielitis dengan keterlibatan substansia grisea	Mielitis dengan keterlibatan substansia alba
Presentasi	Karakteristik LMN	Karakteristik UMN
Prodromal (demam, nausea, vomitus)	Sering	Jarang
Perjalanan klinis	Perburukan ke nadir cepat dan jelas	Perburukan ke nadir kurang jelas
Kecacatan jangka panjang	Lebih jelas	Kurang jelas
Cairan serebrospinal	Pleositosis neutrofilik; protein tinggi; hipoglikorakia	Pleositosis ringan; protein meningkat sedikit; glukosa normal
MRI	Edema medula spinalis; LETM lebih sering; penyangatan gadolinium lebih jarang	Edema medula spinalis jarang; LETM lebih sering; penyangatan gadolinium lebih sering
Rekurensi	Sangat jarang	Lebih dari 70% pasien
Neuritis optik sebelumnya	Tidak	Sering
Seropositivitas antiakuaporin-4	Tidak	Sering

Keterangan: MRI = magnetic resonance imaging; LETM = longitudinal extensive transverse myelitis.

Diperlukan pemantauan kondisi pasien untuk mempertimbangkan kemungkinan relaps serta perkembangan gejala ke arah neuritis optik. Pemeriksaan antibodi aPL (anti-LA) dan akuaporin-4 perlu dipertimbangkan mengingat tingginya seropositivitas pada mielitis tipe ini. Adanya antibodi aPL pasien mielitis substansia alba diduga meningkatkan kemungkinan iskemia regional dan menyebabkan peningkatan regulasi terhadap akuaporin-4 sehingga

meningkatkan predisposisi terjadinya NMO.²

Diagnosis mielitis lupus biasanya mudah yaitu apabila ditemukan mielitis pada pasien dengan latar belakang SLE dengan mengeksklusi penyebab sekunder lainnya.⁶ Mielitis pada kasus ini disertai anti-Sm yang positif sehingga menguatkan kecurigaan diagnosis mielitis lupus. Hanya saja eksklusi penyebab sekunder belum menyeluruh. Mielitis juga dapat menjadi manifestasi awal dari penyakit demielinisasi seperti MS dan NMO. Berbagai literatur melaporkan baik MS dan NMO dapat terjadi bersama dengan SLE.^{2,6} Lupus eritematosus sistemik dan penyakit jaringan ikat sistemik lainnya

diduga dapat memfasilitasi terjadinya NMO dengan mengizinkan IgG akuaporin-4 memasuki sistem saraf pusat melalui sawar darah otak yang terganggu.⁶ Pemeriksaan IgG akuaporin-4 serum direkomendasikan terutama pada mielitis lupus tipe ekstensif longitudinal atau mielitis substansia alba untuk menentukan adanya koeksistensi NMO.² Di sisi lain, pasien yang didiagnosis dengan MS cenderung memiliki presentasi klinis yang asimetris, gejala sensorik yang lebih dominan dengan gejala motorik yang relatif ringan, lesi MRI spinal bentuk segmen pendek, MRI otak yang abnormal, dan ditemukannya pita oligoklonal pada CSS.⁸ Diagnosis banding MS dan NMO belum dapat disingkirkan pada kasus ini karena memiliki presentasi klinis dan radiologis yang menyerupai mielitis pada MS tetapi juga memenuhi tipe mielitis substansia alba. Perkembangan gejala pasien perlu terus dipantau dan pemeriksaan penunjang spesifik direkomendasikan.

Beberapa faktor prognostik yang menentukan luaran buruk pada pasien mielitis lupus antara lain: 1) manifestasi klinis: defisit neurologis yang signifikan dan kebutuhan kateterisasi urin; keaktifan SLE yang tinggi; durasi menderita SLE lebih lama; tipe *gray matter myelitis*; 2) pencitraan: semakin besar jumlah dan luas lesi; 3) laboratorium: hasil analisis CSS abnormal; positif IgG anti akuaporin-4; serta 4) terapi: kegagalan penambahan siklofosfamid pada terapi awal; tidak

diberikannya hidroklorokuin dan terapi rumatan yang adekuat; dan penghentian dosis steroid dalam jangka pendek (<2 minggu).^{2,6,7} Pasien pada laporan kasus tidak diberikan siklofosfamid sebagai terapi awal serta belum dilakukan pemeriksaan IgG anti akuaporin-4. Walaupun demikian, luaran pasien hingga saat ini baik.

Belum dikerjakannya pemeriksaan VEP, antibodi aPL, IgG anti akuaporin-4, dan pita oligoklonal menjadi keterbatasan laporan kasus ini. Selain itu, pemeriksaan MRI spinal dilakukan tanpa pemberian kontras gadolinium.

Pasien belum dapat lepas dari pemberian metilprednisolon sebab setiap usaha untuk menurunkan dosis obat akan diikuti dengan peningkatan frekuensi dan intensitas nyeri. Saat ini pasien sudah merasa nyaman dengan pengobatan yang diberikan. Keluhan nyeri terkontrol dengan keaktifan lupus tergolong rendah. Hal ini menjadi tantangan untuk mempertimbangkan manfaat dan risiko pengobatan serta melakukan pemantauan efek samping yang dapat muncul.

KESIMPULAN

Mielitis lupus dapat menjadi manifestasi awal SLE pada sebagian kecil kasus. Hal ini menjadi tantangan dalam penegakan diagnosis. Pendekatan algoritmik dalam mengambil keputusan berperan penting dalam mempersempit diagnosis banding. Pemeriksaan panel autoimun berperan

dalam memperkuat diagnosis. Selanjutnya diperlukan pemantauan kondisi pasien secara rutin untuk memantau kemungkinan relaps, berkembangnya penyakit ke arah kelainan demielinisasi idiopatik seperti MS dan NMO, serta munculnya manifestasi SLE lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lukjanowicz M, Brzosko M. Myelitis in the course of systemic lupus erythematosus review. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej-Polish Archives of Internal Medicine*. 2009;119(1):67-72.
2. Chiganer EH, Hryb JP, Contentti C. Myelitis and lupus: clinical manifestations, diagnosis and treatment. Review. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2017;13(6):344-8.
3. Ainiala H. *Neuropsychiatric Involvement in Systemic Lupus Erythematosus*. Tampere University Press.2011.
4. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus.2009;60(11):3378-87.
5. Llorente L. Myelitis in systemic lupus erythematosus: clinical characteristics and effect in accrual damage. A single-center experience. *Lupus*. 2017; 26(3)248-54.
6. Li X, Xiao H, Pai P. Myelitis in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurosci [Internet]*. 2017;44:18-22.
7. Ahn SM, Hong S, Lim D, Ghang B, Kim Y, Lee C. Clinical features and prognoses of acute transverse myelitis in patients with systemic lupus erythema- tosus. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(2):442-51.
8. Transverse Myelitis Consortium Working Group*. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002;59(4):499-505.
9. Hryb JP, Chiganer E, Contentti EC, Luis J, Pace D, Lessa C, et al. Myelitis in systemic lupus erythematosus: clinical features, immunological profile and magnetic resonance imaging of five cases. 2016;(May 2015):1-5.
10. Arroyo-ávila M, Santiago-casas Y, Jr GM, Cantor RS, Petri M, Ramsey-Goldman R, et al. Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. *Clinical rheumatology*. 2015;34(7):1217-23.
11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. 2019;71(9):1400-12.
12. Faria R, Gonçalves J, Dias R. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus involvement: towards a tailored approach to our patients? 2017;8(1):1-14.