

MULTEPEL SKLEROSIS PROGRESIF SEKUNDER, GEJALA KLINIS, DIAGNOSIS, DAN TATA LAKSANA

SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS, CLINICAL MANIFESTATION, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT

Nadia Devianca,* Kartika Maharani,* Darma Imran,* Riwanti Estiasari*

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune disorder of the central nervous system (CNS) affecting the myelin. MS is very detrimental which causes disability and will reduce the productivity and quality of life of the patients, especially if it progressed to secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) which there will be a continuous worsening of neurological deficits. Early detection of symptom progression can be done to overcome the problems that may occur in SPMS. By early detection, immediate therapy of SPMS can be given thus preventing the progression. It is therefore important for us to know the definition of SPMS, how to detect progression, and the treatment options for SPMS that will be explained in this literature review.

Keywords: Progression, therapy, SPMS

ABSTRAK

Multipel sklerosis (MS) merupakan penyakit autoimun inflamasi kronik pada sistem saraf pusat (SSP) yang menyebabkan kerusakan pada mielin. MS sangat berpotensi menyebabkan kecacatan sehingga akan menurunkan produktivitas dan kualitas hidup penyandanginya, terutama jika MS mengalami perkembangan menjadi tahap progresif, atau yang disebut sebagai *secondary progressive multiple sclerosis* (SPMS). Pada SPMS akan terjadi perburukan defisit neurologis yang terjadi terus menerus. Salah satu hal yang dapat dilakukan untuk mengatasi masalah yang terjadi pada SPMS adalah dengan mengenali gejala progresivitas secara dini. Dengan mendeteksi adanya progresivitas dari awal, terapi SPMS dapat segera diberikan agar progresivitas tidak semakin memburuk. Oleh karena itu penting bagi kita mengetahui definisi SPMS, cara mendeteksi progresivitas, hingga pilihan-pilihan terapi untuk SPMS yang akan dijelaskan pada tinjauan pustaka ini.

Kata kunci: Progresivitas, SPMS, terapi

*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta; **RS Universitas Indonesia, Depok.
Korespondensi: riwanti.estiasari04@ui.ac.id.

PENDAHULUAN

Multipel sklerosis (MS) merupakan penyakit autoimun inflamasi kronik pada sistem saraf pusat (SSP) yang menyebabkan kerusakan pada mielin. Diperkirakan terdapat sekitar 2,2 juta kasus MS diseluruh dunia pada tahun 2016, yang mana jumlah ini meningkat 10,4% lebih tinggi dibandingkan tahun 1990. Prevalensi MS semakin meningkat pada daerah yang semakin menjauhi ekuator, sedangkan Asia merupakan area dengan dengan frekuensi MS yang rendah, yaitu sekitar 30 kasus per 100.000 populasi.¹ Pasien MS akan mengalami periode relaps-remisi pada awal perjalanan penyakitnya, namun beberapa akan mengalami perkembangan menjadi tahap yang semakin memburuk, yang biasanya disebut sebagai *secondary progressive multiple sclerosis* (SPMS) (Gambar 1). Pasien dengan *relapsing-remitting multiple sclerosis* (RRMS) akan berkembang menjadi SPMS dalam 10 tahun pada 25% pasien, dalam 20

tahun pada 50% pasien, dan 30 tahun pada lebih dari 75% pasien. Mayoritas pasien akan mengalami konversi menjadi SPMS pada usia 40 tahun.²

Gejala klinis pasien MS umumnya dicatat oleh dokter hanya saat pasien berobat, dan terkadang pasien tidak rutin melakukan kontrol ke dokter. Padahal progresivitas gejala pasien bisa sangat bergantung pada penilaian dokter dengan menggunakan penghitungan skor disabilitas. Melakukan inisiasi perubahan pengobatan MS di awal kejadian progresivitas bisa menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi prognosis pasien.² Pilihan pengobatan untuk SPMS memang terbatas, namun tidak seperti *primary progressive multiple sclerosis* (PPMS), masih ada peluang untuk memberikan terapi pada fase relaps dengan inflamasi yang sedang berjalan. Dari sebuah penelitian dikatakan bahwa pasien SPMS yang mendapat terapi rituximab memiliki skor *Expanded Disability Status Scale*

(EDSS) yang lebih rendah secara signifikan hingga 10 tahun waktu *follow-up*, dan menunda terjadinya progresivitas dibandingkan dengan kontrol.³ Oleh karena itu, penting untuk mendeteksi progresi RRMS menjadi SPMS sedini mungkin, yang dapat dilakukan dengan cara mendokumentasikan disabilitas pasien setiap kali pasien visit dan juga melakukan pemeriksaan radiologi secara reguler untuk menilai aktivitas penyakit.

PEMBAHASAN

Definisi *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*

Secondary progressive multiple sclerosis merupakan kelanjutan dari RRMS. Pada fase RRMS, sekuel kelainan neurologis dari kejadian relaps dapat bertahan, namun akan tetap stabil dan tidak memburuk.

Sedangkan adanya progresivitas berarti menunjukkan adanya perburukan defisit neurologis yang terjadi terus-menerus setidaknya dalam 6 bulan atau 12 bulan. Jika fase RRMS diikuti adanya transisi menuju fase progresif, maka kemungkinan terjadi perubahan subtype menjadi SPMS. Median waktu antara diagnosis RRMS dan progresivitas menjadi SPMS adalah 19 tahun. Laki-laki lebih cepat mengalami progresivitas. Selain itu, semakin tua usia saat terdiagnosis akan semakin cepat mencapai tahap progresif.⁴

Berdasarkan konsensus yang ditetapkan oleh perkumpulan ahli internasional, SPMS didefinisikan sebagai suatu penyakit yang awalnya berupa RRMS kemudian diikuti oleh progresi dengan atau tanpa adanya relaps, remisi minor, dan *plateau*. SPMS juga didefinisikan sebagai terjadinya progresi disabilitas dengan meningkatnya nilai EDSS sebanyak 1 pada pasien dengan EDSS $\leq 5,5$ atau meningkat 0,5 pada pasien dengan EDSS ≥ 6 tanpa adanya kejadian relaps,

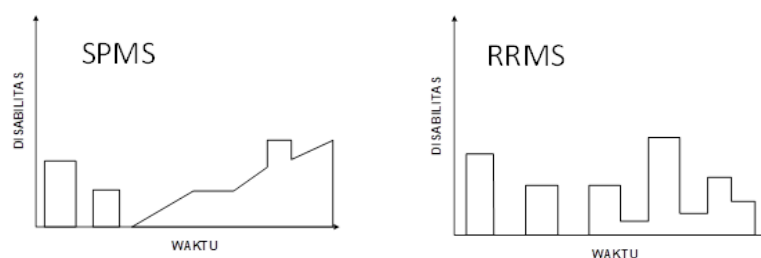
nilai EDSS minimum 4 dan nilai *functional score* (FS) bagian piramidal sebesar 2, dan terkonfirmasi adanya progresi dalam waktu ≥ 3 bulan. Akurasi definisi ini mencapai 87% dibandingkan dengan diagnosis SPMS berdasarkan konsensus.^{4,5}

Prediktor *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*

Terdapat beberapa prediktor-prediktor yang dapat digunakan untuk menentukan terjadinya progresi dari RRMS ke arah SPMS, yaitu:⁴ (1) Usia; di mana semakin tua usia pasien saat pertama kali terdiagnosis, maka semakin singkat waktu antara onset dengan progresi. (2) Jenis kelamin; laki-laki dikaitkan dengan waktu yang singkat antara onset dengan progresi dibandingkan dengan perempuan. (3) Gejala awal; dari beberapa penelitian, gejala yang melibatkan visual atau sensorik dan gejala batang otak, berhubungan dengan waktu yang semakin lama untuk menjadi progresif, sedangkan gejala medula spinalis berhubungan dengan waktu yang semakin singkat untuk menjadi progresif. (4) Perbaikan klinis saat eksaserbasi; dihubungkan dengan waktu yang singkat dengan terjadinya progresivitas. (5) Jumlah kejadian relaps dalam 2-5 tahun perjalanan penyakit; berhubungan dengan waktu yang dibutuhkan untuk menjadi progresif. (6) Skor disabilitas atau jumlah sistem fungsional yang terlibat setelah 5 tahun onset MS; semakin tinggi skor atau jumlahnya, maka semakin singkat waktu yang dibutuhkan untuk menjadi progresif.

Patofisiologi dan Patologi *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*

Berdasarkan patofisiologi MS, diketahui bahwa karakteristik patologi MS adalah ditemukannya plak yang merupakan hasil dari demielinisasi, degradasi neuronal dan aksonal, serta jaringan parut astrosit. Pada seseorang yang memiliki kerentanan genetik



Gambar 1. Grafik Relapsing Remitting Multiple Sclerosis dan Secondary Progressive Multiple Sclerosis⁶

terhadap MS akan terjadi reaksi silang antara antigen lingkungan dengan komponen mielin dan atau oligodendrosit atau protein mielin seperti protein S-100, fosfodiesterase, dan lain-lain. Hal ini memicu sensitisasi limfosit T sehingga bersifat autoreaktif terhadap mielin dan oligodendrosit yang telah mengalami reaksi silang tersebut. Jika antigen (yang bereaksi silang dengan mielin) memasuki tubuh, makrofag akan memfagositosis antigen tersebut. *Antigen presenting cells* (APC) seperti sel dendritik mempresentasikan antigen atau protein antigen ini dengan membentuk kompleks antara antigen dengan *major histocompatibility complex* (MHC) pada permukaan sel. Kompleks antigen dengan MHC akan dikenali oleh reseptor pada permukaan sel limfosit T-CD4. Akibatnya sel tersebut akan teraktivasi dan berdiferensiasi menjadi sel T *helper-1* (Th-1). Th-1 akan memicu sitokin proinflamasi yang selanjutnya akan mengaktifasi reseptor molekul adesi endotel pembuluh darah sawar darah otak. Akibatnya sawar darah otak menjadi lebih mudah dilalui oleh sel T.⁷

Setelah menembus sawar darah otak, Th-1 akan mengalami reaktivasi oleh APC, hanya saja antigen yang dibawa APC kali ini adalah protein mielin. Reaktivasi akan memicu sitokin proinflamasi, nitrit oksida, antibodi, komplemen, juga molekul-molekul yang memediasi apoptosis. Sitokin proinflamasi juga akan menstimulasi mikroglia dan astrosit sehingga permeabilitas sawar darah otak menjadi semakin meningkat. Molekul kemotaksis yang memfasilitasi masuknya sel T, antibodi, dan juga makrofag juga ikut terstimulasi. Kaskade imun akan berakibat pada edema, demielinisasi, juga kematian akson.⁷

Pada demielinisasi kronik, mikroglia akan teraktivasi yang mengakibatkan terbentuknya stress oksidatif. Hal ini akan memicu kerusakan mitokondria akson dan oligodendrosit. Selain itu aktivasi mikroglia juga akan mempengaruhi transpor glutamat pada astrosit yang akan berakibat pada eksitotoksitas neuronal dan oligodendrosit. Akumulasi lesi yang terjadi pada progresif MS berhubungan dengan degenerasi retrograd dan anterograd dari akson yang mengalami demielinisasi. Hal ini terjadi akibat eksitabilitas akson yang abnormal dan amplifikasi dari aktivasi mikroglia.⁸

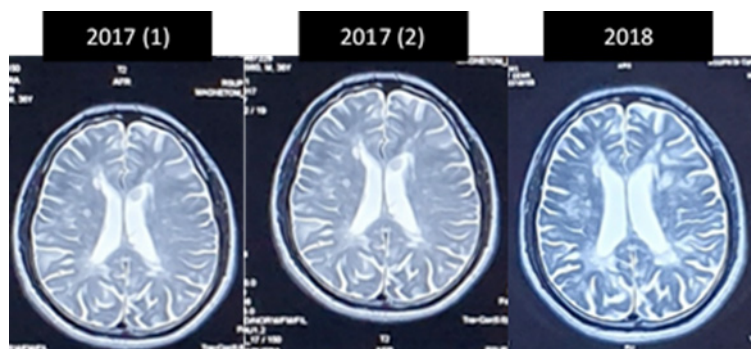
Karakteristik imunopatologi fase progresif yang paling relevan adalah adanya tipe demielinisasi yang tidak biasa yang dicirikan dengan adanya plak yang meluas secara perlahan beserta *foamy macrophages* yang mengandung lemak, khususnya di daerah substansia alba. Tidak adanya atau sedikitnya daerah perivaskular di sekitar lesi, tetapi adanya limfosit dan sel plasma di daerah sekitar plak di substansia alba menandakan menurunnya aktivitas inflamasi pada dan di sekitar lesi. Namun beberapa peneliti masih menemukan adanya aktivitas inflamasi, meskipun dengan bentuk yang berbeda dari RRMS, yaitu pada RRMS biasanya ditemukan bentuk inflamasi fokal, sedangkan pada SPMS terjadi inflamasi luas yang ditandai dengan kerusakan aksonal luas dan demielinisasi kortikal.⁹⁻¹⁰

Pencitraan pada *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*

Gambaran dari pencitraan MRI kepala pada SPMS memperlihatkan lebih banyak lesi hiperintens pada T2 dibandingkan pada pasien dengan RRMS (Gambar 2), begitu juga dengan lesi fokal medula spinalis yang terlihat lebih banyak pada SPMS. Tetapi dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, hal ini tidak selalu berkorelasi dengan disabilitas pasien. Jumlah lesi yang menyangat kontras cenderung berkurang pada pasien RRMS yang mulai memasuki fase progresif, karena lesi yang menyangat kontras menunjukkan aktivitas inflamasi dari penyakit ini. Jumlah lesi menyangat kontras saat awal merupakan prediktor yang signifikan untuk aktivitas lesi pada MRI berikutnya, tetapi hanya memprediksi evolusi klinis pada 2 tahun awal.⁴ Berikut adalah gambaran pencitraan neurologi pada pasien SPMS (Tabel 1).

Terapi *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*

Pada beberapa penelitian mengenai pemberian interferon beta 1b (IFNB) yang telah dilakukan, terbukti bahwa IFNB dapat mengurangi jumlah laju relaps dan mengurangi jumlah lesi T2, namun pemberian IFNB tidak direkomendasikan pada pasien SPMS, karena ketika telah memasuki fase progresif, efek anti inflamasi IFNB tidak dapat memperlambat laju progresivitas.¹¹ IFNB memiliki efek pleiotropik pada sistem kekebalan perifer



Gambar 2. Contoh Progresifitas Multipel Sklerosis

Pada pasien laki-laki 38 tahun yang mengalami perburukan klinis dan tidak ditemukan gambaran aktivitas lesi pada *magnetic resonance imaging*. Tampak jumlah lesi bertambah dan kaliber ventrikel lateral yang relatif lebih besar yang merepresentasikan atrofi otak (sumber: Departemen Radiologi FKUI RSCM).

Tabel 1. Gambaran Pencitraan pada SPMS⁴

Teknik	Gambaran yang Ditemukan pada SPMS	Interpretasi
T2 pada MRI	Lesi yang lebih banyak dibandingkan pada RRMS dan PPMS Berkorelasi lemah dengan disabilitas	Merefleksikan lesi patologis makroskopik heterogen yang aktual tanpa adanya pola fenotip spesifik
Kontras pada MRI	Frekuensi dan jumlah lesi aktif yang lebih sedikit dibandingkan RRMS (kontroversial)	Prevalensi neurodegenerasi dibandingkan inflamasi
T1 pada MRI	Gambaran “black hole” merupakan pembeda yang signifikan antara SPMS dan fenotip MS lainnya Korelasi yang lebih baik dengan disabilitas	Pendekatan ini kurang reliabel Ketidakmampuan untuk mendeteksi kerusakan jaringan pada lesi makroskopik

SPMS: *secondary progressive multiple sclerosis*; RRMS: *relapsing-remitting multiple sclerosis*; PPMS: *primary progressive multiple sclerosis*; MRI: *magnetic resonance imaging*; MS: multipel sklerosis.

termasuk pengurangan sel Th-1 dan Th-17 yang patogen dan peningkatan sel T_{reg} yang memproduksi IL-10, yang dianggap bermanfaat untuk MS.¹² Terapi IFNB bisa dipertimbangkan untuk pasien RRMS yang mengalami transisi secara dini menjadi SPMS, tanpa riwayat pengobatan sebelumnya, dimana keputusan untuk perubahan terapi dari agen lainnya sedang dibuat, dan dimana pemilihan opsi ditujukan untuk pilihan yang lebih aman, dengan pemahaman bahwa manfaat yang didapat adalah terbatas dan tidak pasti, hal ini dibuktikan bahwa 60% pasien memiliki karakteristik transkripsional darah yang sama dengan pasien RRMS yang berespon baik terhadap terapi IFN. RRMS memiliki respon yang baik terhadap IFN karena komponen proses inflamasinya.¹³⁻¹⁴

Glatiramer asetat dapat diberikan pada pasien RRMS yang berubah secara dini menjadi SPMS berdasarkan review dari Cochrane. Akan tetapi bukti yang mendukung masih kurang kuat.² Beberapa immunosupresan dapat diberikan pada pasien SPMS meskipun bukti pendukung tidak semuanya cukup

kuat. Mitoxantron merupakan satu-satunya obat yang disetujui Badan Administrasi Obat dan Pangan Amerika (FDA) untuk SPMS, PRMS, dan RRMS yang memburuk.⁷ Pada sebuah penelitian retrospektif dikatakan bahwa mitoxantrone adalah pengobatan yang efektif dan aman dalam beberapa kasus RRMS yang berprogresi cepat dan dengan lesi MRI aktif. Bukti adanya manfaat pada bentuk MS progresif tanpa aktivitas MRI masih kurang. Namun sebuah uji klinik terandomisasi buta ganda membandingkan efek mitoxantron dengan plasebo pada pasien RRMS yang mengalami perburukan atau SPMS. Didapatkan hasil mitoxantrone 12mg/m² dapat ditoleransi dengan baik dan menurunkan progresivitas, disabilitas serta eksaserbasi klinis.¹⁵

Metotrexat (MTX) merupakan agen immunosupresif yang digunakan pada berbagai penyakit reumatologi dengan efek samping yang terbatas dan harga yang murah. Studi retrospektif pada kasus SPMS dan PPMS yang mendapatkan terapi MTX oral 7,5 mg per minggu memperlihatkan

penurunan progresivitas neurologis terutama pada kelompok SPMS. MTX juga aman diberikan dan tidak didapatkan efek samping yang berat pada studi ini.¹⁶ *Cyclophosphamide* (CPP) menunjukkan hasil yang lebih efektif berupa stabilisasi aktivitas penyakit dibandingkan penggunaan metilprednisolon intravena dalam menanggapi SPMS, tetapi dengan profil toleransi obat yang rendah.¹⁶ Sedangkan azatioprin (AZA) yang cukup banyak digunakan pada pasien RRMS di Indonesia, memiliki bukti yang terbatas untuk digunakan pada pasien dengan SPMS.

Penggunaan antibodi monoklonal CD20 dikatakan dapat dipakai sebagai terapi untuk MS progresif karena kemampuannya untuk mengurangi sel B perifer yang secara tidak langsung juga mempengaruhi populasi sel B di sistem saraf pusat. Fase progresif memiliki karakteristik berupa proses inflamasi yang terlokalisir yang muncul pada kondisi sawar darah otak yang intak. Obat yang berpotensi untuk mengatasi keadaan ini adalah obat yang dapat menembus sawar darah otak dan harus bisa untuk membidik mediator pro inflamasi, yang juga akan mempengaruhi aksis imun antara sistem imunitas perifer dan sistem imunitas pusat. Beberapa penelitian terbaru menyebutkan adanya pertukaran sel B melalui sawar darah otak. Rituximab, yang merupakan antibodi monoklonal CD20, terdeteksi di cairan otak pada konsentrasi yang rendah setelah pemberian via intravena, sehingga membuka kesempatan untuk memberikan efek langsung pada sel B di sistem saraf pusat. Rituximab juga terbukti dapat mengurangi aktivitas klinis dan lesi inflamasi di otak pada RRMS.¹⁷⁻¹⁹

Penelitian terbaru tahun 2019 yang menilai progresi disabilitas pada pasien SPMS yang mendapat rituximab dibandingkan dengan yang tidak mendapat rituximab, menunjukkan bahwa pada pasien SPMS yang mendapat rituximab mengalami penurunan skor EDSS yang signifikan setelah *baseline* dan mengalami perlambatan terjadinya progresivitas. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mungkin ada efek terapi yang menguntungkan dari pemberian rituximab pada pasien SPMS.³ Transisi menjadi SPMS dikaitkan dengan prognosis yang relatif

buruk, yang merupakan akibat dari terbatasnya efek *disease-modifying drug* (DMD) pada penyakit yang progresif.⁵ Namun beberapa penelitian terbaru mengenai terapi pada SPMS memberikan hasil yang cukup menjanjikan.

Hal yang penting dilakukan pada penatalaksanaan MS adalah melakukan deteksi dini terjadinya progresivitas pada pasien RRMS. Deteksi dini dapat dilakukan dengan mengatur waktu kontrol pasien secara regular, mendokumentasikan disabilitas setiap pasien kontrol dengan penilaian aktivitas penyakit menggunakan pemeriksaan radiologi rutin. Jika diketahui bahwa pasien RRMS dengan terapi sedang mengalami konversi menjadi SPMS, dan pada pencitraan menunjukkan bukti terjadinya inflamasi, maka ada dua pilihan terapi. Yang pertama adalah, pasien dapat ditawarkan untuk mengubah terapi ke obat pada lini yang setara dengan obat sebelumnya dan dilakukan pemantauan ketat terhadap terjadinya perkembangan penyakit. Kedua adalah dimana saat klinisi merasa perkembangan disabilitas pasien mempengaruhi kualitas hidupnya, dimana progresivitasnya cepat, atau pada pasien yang sudah memiliki skor EDSS yang tinggi saat awal penyakit dengan bukti MRI yang menunjukkan adanya inflamasi. Dalam kondisi demikian akan bijaksana untuk mengubah terapi menjadi lini kedua setelah menilai risiko, manfaat, dan setelah melakukan konseling yang tepat kepada pasien.²

Diagnosis Banding

Diagnosis banding dapat dibuat berdasarkan presentasi klinis dengan pertimbangan pasien berada pada perjalanan penyakit yang *relaps remitting* atau yang progresif. Diagnosis banding SPMS dapat dilihat pada tabel 2.

KESIMPULAN

Sebagai neurolog, penting untuk memprediksi progresivitas yang terjadi pada pasien MS sehingga pengobatan dapat diberikan lebih awal untuk menghambat transisi menjadi SPMS. Transisi menjadi SPMS dikaitkan dengan prognosis yang relatif buruk, yang merupakan akibat dari terbatasnya efek DMD pada penyakit yang progresif. Pilihan pengobatan untuk SPMS memang terbatas, namun tidak seperti

Tabel 2. Diagnosis Banding MS pada Pasien dengan Perjalanan Penyakit yang Progresif²⁰

Diagnosis	Gambaran Klinis	Gambaran MRI	Gambaran pada LCS	Lainnya
HTLV1 Myelopathy	Mielopati progresif; tinggal atau bepergian ke daerah endemic (khususnya India Barat atau Jepang)	Atrofi medula spinalis (torakal lebih dibandingkan servikal); lesi hiperintens pada T2 otak	OCB biasanya terdeteksi	Tes antibodi untuk HTLV1 dari LCS
Fistula Arteriovenous Dura	Mielopati progresif subakut	Hiperintensitas T2 ekstensi pada medula spinalis, kadang ekstensi hingga konus, dengan atau tanpa penyekatan kontras; dilatasi vena di atas permukaan dorsal dari medula spinalis (biasanya ringan), normal MRI kepala	Tidak ada OCB	Angiografi medula spinalis
Mielopati Nutrisional (Defisiensi Vitamin B12 atau Tembaga)	Mielopati progresif subakut atau mieloneuropati; atrofi optik (defisiensi B12 berat); anemia atau pansitopenia	Hiperintensitas T2 pada medula spinalis servikal atas, secara klasik mengenai kolumna posterior; MRI kepala normal	Tidak ada OCB	Serum B12, asam metilmalonik; level serum tembaga, caeruloplasmin
Primary Lateral Sclerosis (atau ALS)	Kuadriparesis dan hemiparesis spastik; dengan atau tanpa keterlibatan bulbar; dengan atau tanpa berkembangnya gejala LMN	MRI normal atau menunjukkan hiperintensitas T2 pada traktus kortikospinalis	Tidak ada OCB	EMG untuk mencari keterlibatan LMN
Leukodistrofi: Adrenomyeloneuropati; Krabbe's Disease; Alexander's Disease; Hereditay Diffuse Leukoencephalopathy dengan Axonal Spheroid	Mielopati progresif (adrenomyeloneuropati; <i>Krabbe's disease</i>); gejala bulbar, ataksia (<i>Alexander's disease</i>); gangguan kognitif awal (<i>hereditay diffuse leukoencephalopathy dengan axonal spheroid</i>)	Sangat bervariasi; difus, hiperintensitas T2 yang simetris menyisakan serabut U subkortikal; dengan predominan hemisferik posterior (adrenomyeloneuropati); MRI medula spinalis normal atau menunjukkan atrofi	Tidak ada OCB	Rantai asam lemak yang sangat panjang (adrenomyeloneuropati); tes genetik beberapa dapat dilakukan untuk leukodistrofi
Hereditary Spastic Paraplegia (Khususnya SPG5)	Mielopati progresi lambat (lebih spastik dibandingkan kelemahan) dengan atau tanpa gejala neurologis lain dan riwayat keluarga	Atrofi medula spinalis; lesi substansia alba supratentorial dan infratentorial (SPG5); atrofi korpus kalosum	Tidak ada OCB	Tes genetik
Ataksia Spinoserebelar	Ataksia serebelar progresif, dengan atau tanpa gejala neurologis lain dan riwayat penyakit pada keluarga	Atrofi awal serebelum yang prominen, dengan atau tanpa atrofi medula spinalis	Tidak ada OCB	Tes genetik

MS: multipel sklerosis; MRI: *magnetic resonance imaging*; LCS: *liquor cerebrospinalis*; LMN: *lower motor neuron*; OCB: *oligoclonal band*.

PPMS, masih ada peluang untuk memberikan terapi pada fase relaps dengan inflamasi yang sedang berjalan. Memprediksi progresivitas dapat dilakukan dengan mengatur waktu kontrol pasien secara regular, mendokumentasikan disabilitas setiap pasien kontrol dengan penilaian aktivitas penyakit menggunakan skor disabilitas dan pemeriksaan radiologi rutin.

DAFTAR PUSTAKA

1. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, dkk. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269–85.
2. Bhatia R, Singh N. Can we treat secondary progressive multiple sclerosis now? *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(2):131–6.
3. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, dkk. Association of rituximab treatment with disability progression among patients with secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76(3):274.
4. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* 2006;5(4):343–54.
5. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, dkk. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2016;139(9):2395–405.
6. Spain R. Determination of multiple sclerosis subtypes. Multiple Sclerosis Centers of Excellence. 2020. Tersedia dari: US Departement of Veteran Affairs.
7. Estiasari R. Multipel Sklerosis. Dalam: Aninditha T, Wiratman W. *Buku Ajar Neurologi*. Edisi ke-1. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2017. h. 249–57.
8. Pérez-Cerdá F, Sánchez-Gómez MV, Matute C. The link of inflammation and neurodegeneration in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Demyelinating Disord.* 2016;1(1):1-8.
9. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, dkk. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128(11):2705–12.
10. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2004;14(2):164–74.
11. Zettl UK, Hecker M, Aktas O, Wagner T, Rommer PS. Interferon β -1a and β -1b for patients with multiple sclerosis: updates to current knowledge. Volume ke-14. *Expert Review of Clinical Immunology*: Taylor and Francis Ltd; 2018. h. 137–53.
12. Kavrochorianou N, Markogiannaki M, Haralambous S. IFN- β differentially regulates the function of T cell subsets in MS and EAE. Volume ke-30. *Cytokine and Growth Factor Reviews*: Elsevier Ltd; 2016. h. 47–54.
13. Gurevich M, Miron G, Falb RZ, Magalashvili D, Dolev M, Stern Y, dkk. Transcriptional response to interferon beta-1a treatment in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2015;15(1):240.
14. La-Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, dkk. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD005181.
15. Fabis-Pedrini MJ, Carroll WM, Kermodé AG. Efficacy and safety of mitoxantrone use in aggressive multiple sclerosis (P3.414). *Neurology.* 2018;90(Supl 15):P3.414.
16. Brochet B, Deloire MSA, Perez P, Looock T, Baschet L, Debouverie M, dkk. Double-blind controlled randomized trial of cyclophosphamide versus methylprednisolone in secondary progressive multiple sclerosis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168834.
17. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183–93.
18. Blauth K, Owens GP, Bennett JL. The ins and outs of B cells in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2015;6:565.
19. Arneth BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019;25; 16(1):128.
20. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336–46.