

Laporan Kasus

Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Multipel Sklerosis

Diagnostic and Treatment Approach of Multiple Sclerosis

Anyeliria Sutanto^{1,2}, Putri Widya Andini¹, Riwanti Estiasari¹, Kartika Maharani¹, Darma Imran¹

¹Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Siloam Hospitals Lippo Village Tangerang, Banten

Korespondensi ditujukan kepada Riwanti Estiasari; riwanti.estiasari04@ui.ac.id

Editor Akademik: Prof. Dr. dr. Kiking Ritarwan, Sp.N(K), MKT

Hak Cipta © 2022 Riwanti Estiasari dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

We reported three cases of young adults with typical and atypical neurological manifestations, which were supported by positive findings in both brain and spinal imagings, along with cerebrospinal fluid (CSF) analysis consistent with McDonald diagnostic criteria 2017 for multiple sclerosis (MS). Clinical manifestations varied with optic neuritis, myelopathy, vertigo, ataxia, and urinating problems in relapsing-remitting pattern in two cases and progressive in one other. Brain MRI showed T2-hyperintense lesion in cortical/juxtacortical, periventricular, and infratentorial area, coupled with spinal cord lesion which was shown in spinal MRI. The CSF analysis for oligoclonal band IgG was positive in all cases. All three patients received relapse therapy with post-therapy clinical improvement, followed by long-term therapy with DMD (disease-modifying drugs) fingolimod, interferon β -1a, and one patient treated with mycophenolat mofetil. This case series aimed to discuss the diagnostic and treatment approach of multiple sclerosis in Indonesian national referral hospital, with limited choices of disease-modifying drugs nationwide compared with the current guidelines.

Keywords: *fingolimod, interferon beta, McDonald criteria, multiple sclerosis, mycophenolate mofetil*

ABSTRAK

Dilaporkan tiga kasus pada pasien dewasa muda dengan gejala neurologis tipikal dan atipikal yang didukung oleh temuan pencitraan otak dan spinal, serta analisis cairan serebrospinal (CSS) yang sesuai untuk diagnosis multipel sklerosis (MS) berdasarkan kriteria McDonald tahun 2017. Gejala klinis berupa neuritis optik, mielopati, vertigo, ataksia, dan gangguan miksi yang timbul dengan pola relaps-remisi pada dua pasien dan progresif pada satu pasien lainnya. Hasil MRI kepala menunjukkan lesi hiperintens pada sekuens T2 di area kortikal/jukstakortikal, periventrikular, dan infratentorial, serta lesi di medula spinalis pada pemeriksaan MRI spinal. Pada pemeriksaan CSS didapatkan pita oligoklonal IgG positif pada ketiga kasus. Ketiga pasien mendapatkan terapi relaps dengan perbaikan klinis pascaterapi, yang dilanjutkan dengan terapi jangka panjang berupa DMD (*disease-modifying drugs*) fingolimod, interferon β -1a, dan mikofenolat mofetil. Serial kasus ini bertujuan untuk mendiskusikan pendekatan diagnosis dan tata laksana di rumah sakit rujukan nasional Indonesia, dengan ketersediaan pilihan pengobatan jangka panjang yang terbatas dibandingkan dengan panduan internasional yang diterapkan saat ini.

Kata Kunci: *fingolimod, interferon beta, kriteria McDonald, mikofenolat mofetil, multipel sklerosis*

1. Pendahuluan

Multipel sklerosis (MS) merupakan penyakit inflamasi susunan saraf pusat (SSP) yang ditandai dengan demielinasi dan kematian sel saraf yang bersifat kronis dan progresif.^[1] Penyakit autoimun ini lebih banyak ditemukan pada perempuan, usia dewasa muda, dengan angka prevalensi dan insidensi yang terus meningkat baik pada negara maju dan negara berkembang.^[2] Meskipun belum diketahui secara pasti penyebabnya, diperkirakan terdapat interaksi kompleks antara variasi genetik, gaya hidup, dan lingkungan sebagai faktor risiko MS.^[3]

Manifestasi klinis dan perjalanan penyakit MS beragam, tetapi secara umum dapat dikelompokkan menjadi dua tahap perjalanan penyakit. Tahap awal inflamasi dengan karakteristik relaps-remisi klinis dan tahap lanjut neurodegenerasi yang menyebabkan perburukan klinis progresif serta disabilitas permanen seperti pada

MS progresif primer dan sekunder.^[4] Kunci penegakkan diagnosis MS adalah bukti diseminasi lesi demielinasi pada beberapa area di susunan saraf pusat (*dissemination in space* [DIS]) dan diseminasi lesi seiring waktu (*dissemination in time* [DIT]), berdasarkan bukti klinis, pencitraan, dan/atau pemeriksaan laboratorium setelah mengeksklusi penyakit lain dengan klinis yang menyerupai MS.^[5] Strategi tata laksana MS saat ini bertujuan untuk tata laksana eksaserbasi akut atau relaps, meringankan gejala klinis, dan menurunkan aktivitas biologis melalui terapi modifikasi penyakit (*disease-modifying drugs* [DMD]). Mekanisme aksi anti-inflamasi DMD khususnya pada MS relaps-remisi berperan penting dalam stabilisasi klinis dan menunda terjadinya relaps dan pembentukan lesi SSP baru, serta perburukan disabilitas.^[6]

Manifestasi klinis dan temuan pencitraan pada MS dapat memiliki gambaran yang tidak khas sehingga dapat menyulitkan proses penegakkan diagnosis dan inisiasi tata laksana, yang

kemudian dapat berpengaruh terhadap progresivitas klinis dan disabilitas yang mengikuti. Kewaspadaan dokter spesialis saraf terhadap temuan gejala klinis dan pencitraan tipikal dan atipikal ini penting karena diagnosis yang cepat dapat berdampak pada tata laksana dan prognosis pasien. Serial kasus ini bertujuan untuk mendiskusikan pendekatan diagnosis dan tata laksana berdasarkan tiga laporan kasus MS dengan fenotipe klinis yang berbeda-beda, pada negara dengan ketersediaan pilihan pengobatan jangka panjang yang terbatas.

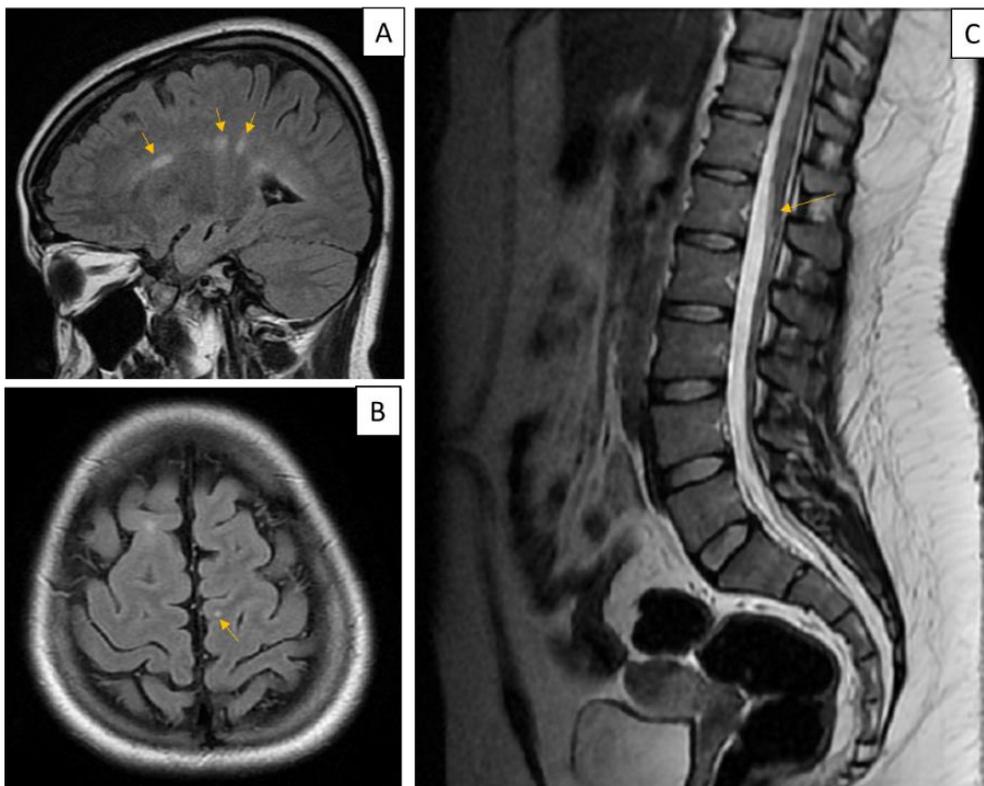
2. Kasus

Kasus 1

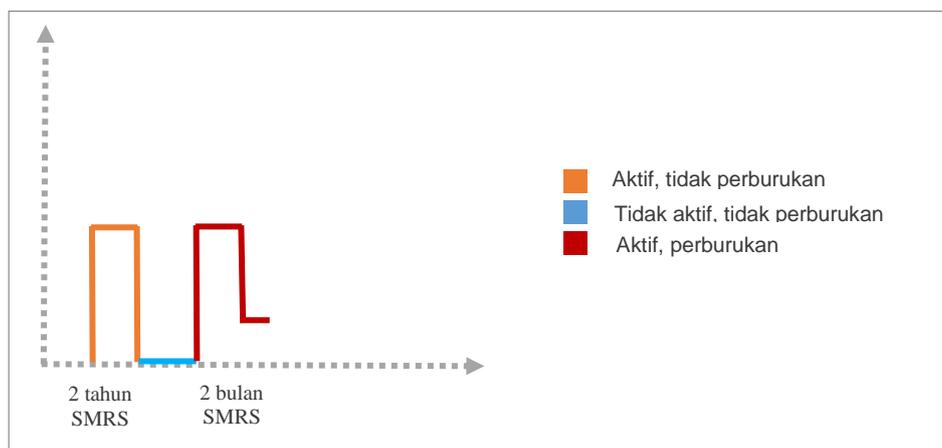
Perempuan, 18 tahun datang dengan keluhan kelemahan keempat ekstremitas, disertai kesemutan dan baal di kedua tangan dan kaki, serta kesulitan menahan BAK sejak 2 bulan yang lalu. Pada 2 tahun yang lalu, pasien pernah mengalami kelemahan tubuh sisi kiri dan gangguan penglihatan di kedua mata. Keluhan ini mengalami perbaikan tanpa pemberian terapi steroid atau imunoterapi lainnya (Gambar 1). Pemeriksaan tanda vital dan

status generalis dalam batas normal. Pemeriksaan status neurologis menunjukkan kelemahan motorik di keempat ekstremitas dengan kekuatan motorik 4+/5 di ekstremitas sisi kanan dan 4/5 di sisi kiri, parestesia dengan pola *gloves and stockings*, serta inkontinensia uri. Visus kedua mata dalam batas normal.

Pada pemeriksaan MRI Kepala dengan kontras didapatkan gambaran lesi hiperintens multipel pada sekuens T2 di area kortikal-jukstakortikal, periventrikular, dan infratentorial (serebelum dan batang otak). MRI spinal menunjukkan lesi hiperintens di sekuens T2 pada L1. Pemeriksaan analisis rutin cairan serebrospinal (CSS) menunjukkan jumlah sel 7 sel/uL (PMN 1, MN 6), protein 31 mg/dL, rasio glukosa CSS:serum 0,71, dengan hasil pita oligoklonal positif pada CSS dan tidak terdeteksi di serum. Pasien didiagnosis sebagai multipel sklerosis tipe relaps remitting (RRMS) yang mendapatkan terapi relaps berupa metilprednisolon 1000 mg selama 5 hari dengan perbaikan gejala parestesia dan inkontinensia uri. Terapi jangka panjang dengan fingolimod 1x0.5 mg segera dimulai untuk mencegah kekambuhan.



Gambar 1. MRI kepala sekuens T2 menunjukkan lesi multipel hiperintens pada periventrikular (A dan B), kortikal dan jukstakortikal (C). MRI torakolumbal sekuens T2 menunjukkan lesi hiperintens pada segmen L1 (D).



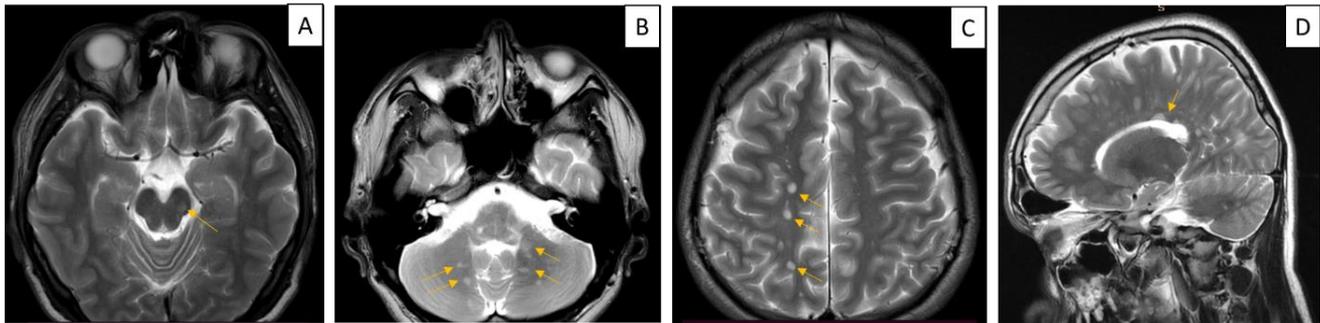
Gambar 2. Perjalanan penyakit kasus 1.

Kasus 2

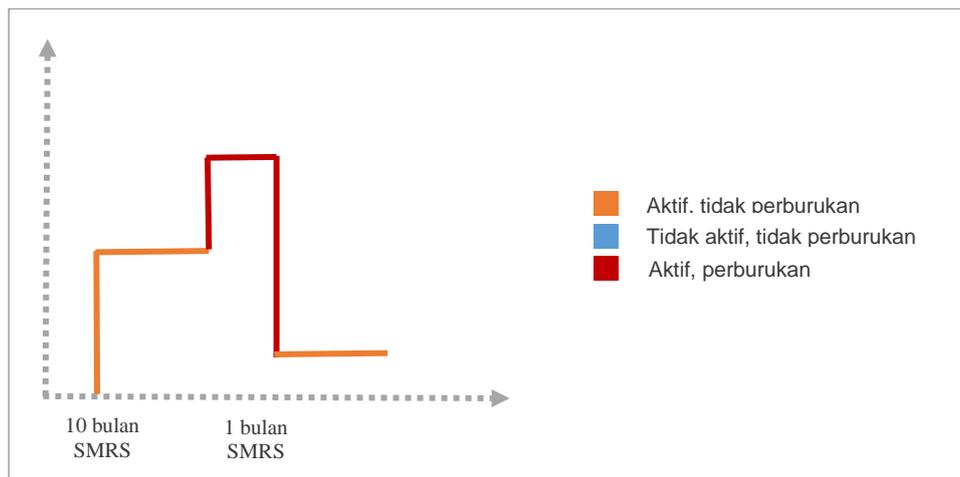
Laki-laki, 18 tahun dengan keluhan gangguan keseimbangan memberat sejak 10 bulan lalu, diperberat dengan adanya kelemahan tubuh sisi kanan serta kesemutan di kedua tangan dan kaki sejak 1 bulan terakhir. Pasien sempat menjalani perawatan di rumah sakit sebelumnya dan mendapatkan terapi immunoglobulin intravena (IVIg) selama 5 hari namun keluhan gangguan keseimbangan masih menetap, sementara kelemahan sisi kanan dan kebas pada kedua tangan dan kaki dirasakan perbaikan. Pada saat admisi ke rumah sakit, tidak didapatkan kelainan pada pemeriksaan tanda vital dan status generalis. Pada pemeriksaan status neurologis didapatkan kelemahan motorik di ekstremitas atas dan bawah sisi kanan dengan kekuatan motorik 4+/5, disertai parestesia di kedua ujung tangan.

Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan insufisiensi vitamin D dengan kadar 13.8 ng/mL. Pada MRI Kepala dengan kontras sekuens T2, tampak lesi hiperintens multipel di area kortikal-jukstakortikal, periventrikular, dan infratentorial (batang otak). Hasil analisis CSS didapatkan jumlah 30/uL (PMN 1, MN 29), protein 89, dengan rasio glukosa CSS:serum 0,63. Pita oligoklonal terdeteksi pada CSS dan tidak ditemukan di serum.

Diagnosis multipel sklerosis kemudian ditegakkan dengan kecurigaan tipe *primary progressive* (PPMS) dengan tetap melaksanakan observasi ketat terkait gejala pasien dalam 1 tahun. Pasien ditatalaksana dengan pemberian pregabalina, dan mecobalamin dengan perbaikan pada keluhan kesemutannya. Pasien kemudian mendapatkan interferon β -1a 22ug, 3 kali sehari sebagai tata laksana jangka panjang.



Gambar 3. MRI kepala sekuens T2 menunjukkan lesi multipel hiperintens pada batang otak (A), serebelum (B), kortikal-jukstakortikal (C), dan periventrikular (D).



Gambar 4. Perjalanan penyakit kasus 2.

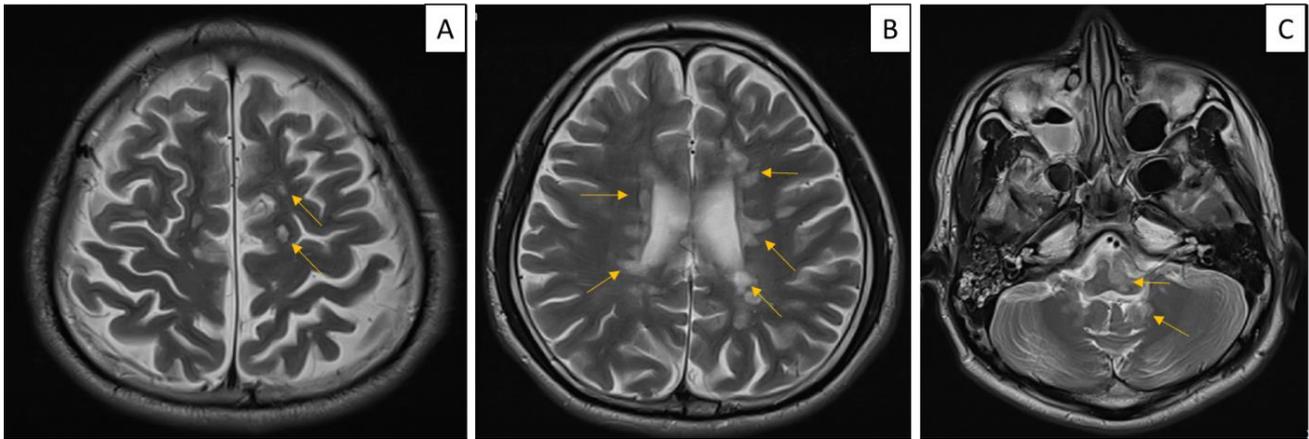
Kasus 3

Laki-laki, 23 tahun dengan keluhan penglihatan berbayang, disertai dengan kelemahan wajah sisi kiri, gangguan keseimbangan, dan mudah lelah sejak 1 minggu lalu. Keluhan serupa berupa penglihatan berbayang dan pusing berputar juga sudah pernah dialami berulang pada 4 tahun, 1 tahun, dan 6 bulan yang lalu, yang masing-masing berlangsung selama 2 hingga 3 bulan dan kemudian mengalami perbaikan sempurna. Pada pemeriksaan fisik, tanda vital dan status generalis dalam batas normal. Pada status neurologis didapatkan paresis nervus kranialis III dan VI bilateral, VII sinistra perifer, disertai ataksia trunkal dan apendikular.

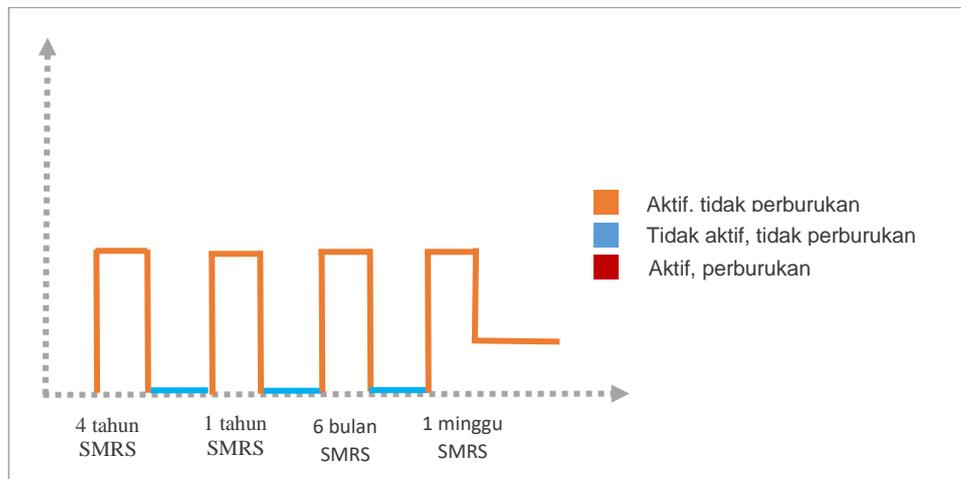
Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan insufisiensi vitamin D dengan kadar 25.5 ng/mL. Pemeriksaan MRI kepala dengan kontras, sekuens T2, menunjukkan lesi hiperintens

multipel di area kortikal-jukstakortikal, periventrikular, dan infratentorial (batang otak dan serebelum). Pada MRI servikal dan thorakal dengan kontras sekuens T2, tampak lesi hiperintens multipel di medulla spinalis level C3-C6, Th2-Th3, Th10-Th11, dan Th11-Th12 yang menyangat tipis pasca kontras. Pada pemeriksaan cairan otak didapatkan jumlah sel 3 sel/uL (PMN 1, MN 2), protein 42 mg/dL, rasio glukosa CSS: serum 0,61, dengan temuan pita oligoklonal IgG positif.

Pasien didiagnosis dengan multipel sklerosis tipe relapse remitting (RRMS) dan mendapatkan terapi relaps metilprednisolon 1000 mg selama 5 hari dengan perbaikan signifikan pada keluhan pandangan double dan kelemahan wajah sisi kiri. Pasien kemudian mendapatkan terapi mikofenolat mofetil 2x500 mg sebagai terapi jangka panjang. Tabel 1 menunjukkan rangkuman perbandingan kasus satu hingga kasus tiga.



Gambar 5. MRI kepala sekuens T2 menunjukkan lesi multipel hiperintens pada kortikal-jukstakortikal (A), periventrikular (B), batang otak (C).



Gambar 6. Perjalanan penyakit kasus 3.

Tabel 1. Rangkuman Perbandingan Ketiga Kasus

	Kasus 1	Kasus 2	Kasus 3
Jenis kelamin	Perempuan	Laki-laki	Laki-laki
Usia	18 tahun	18 tahun	23 tahun
Gejala tipikal MS	<ul style="list-style-type: none"> Kelemahan keempat ekstremitas, kesulitan menahan BAK Riwayat kelemahan tubuh sisi kiri Riwayat pandangan buram kedua mata 	<ul style="list-style-type: none"> Gangguan keseimbangan Kelemahan tubuh sisi kanan 	<ul style="list-style-type: none"> Gangguan keseimbangan dan koordinasi Vertigo dan pandangan ganda
Durasi perjalanan penyakit	2 tahun	10 bulan	4 tahun
Subtipe perjalanan klinis	<i>Relapse-remitting</i>	<i>Primary progressive</i>	<i>Relapse-remitting</i>
Analisis CSS	Sel 7/uL (PMN 1, MN 6), protein 31 mg/dL, rasio glukosa 0,71	Sel 30/uL (PMN 1, MN 29), protein 89 mg/dL, rasio glukosa 0,62	Sel 3 (PMN 1, MN 2), protein 42 mg/dL, rasio glukosa 0,6
Pita oligoklonal CSS	Positif	Positif	Positif
Lokasi lesi hiperintens T2 pada MRI dengan kontras	<ul style="list-style-type: none"> Kortikal & jukstakortikal Periventrikular Infratentorial (serebelum & batang otak) Medulla spinalis setinggi L1 	<ul style="list-style-type: none"> Kortikal & jukstakortikal Periventrikular Infratentorial (serebelum & batang otak) 	<ul style="list-style-type: none"> Kortikal & jukstakortikal Periventrikular Infratentorial (serebelum & batang otak) Medulla spinalis setinggi C3-C6, T2-T3, T10-T11, dan T11-12
Tata laksana relaps	Metilprednisolon 1000 mg selama 5 hari	IVIg pada perawatan sebelumnya (saat ini tidak ada relaps)	Metilprednisolon 1000 mg selama 5 hari
Terapi jangka panjang (<i>disease-modifying drug</i>)	Fingolimod 1x0,5 mg	Interferon β-1a 3x22ug	Mikofenolat mofetil 2x500 mg

3. Diskusi

Multipel sklerosis memiliki manifestasi klinis dan pencitraan yang beragam dan dapat berubah-ubah seiring waktu, sehingga sering menyulitkan proses penegakkan diagnosis. Kriteria McDonald 2017 yang saat ini digunakan sebagai panduan diagnosis MS tidak dibuat untuk membedakan MS dengan diagnosis banding lain, tetapi bertujuan untuk menegakkan diagnosis MS pada pasien dengan sindrom klinis tipikal MS setelah mengeksklusi kemungkinan diagnosis lain, sehingga dibutuhkan kewaspadaan dokter untuk mengidentifikasi serangan klinis dengan gejala tipikal MS sebagai tahap awal pendekatan diagnosis (Tabel 2).^[5]

Serangan klinis, relaps, eksaserbasi, atau sindrom klinis terisolasi (*clinically isolated syndrome* [CIS] pada gejala pertama) merupakan episode klinis monofasik yang terjadi secara akut atau subakut, berdurasi sedikitnya 24 jam, dengan atau tanpa kesembuhan, tanpa adanya demam atau bukti infeksi.^[5] Proses inflamasi dan demielinasi yang bertanggungjawab pada keadaan ini dapat terjadi secara monofokal (pada satu lokasi) atau multifokal dengan gejala klinis sesuai dengan lokasi anatomi yang terlibat. Manifestasi klinis tipikal yang mengarahkan pada MS dapat berupa neuritis optik unilateral, sindrom fokal supratentorial, serebelum atau batang otak, atau mielopati parsial.^[5]

Serial kasus ini memaparkan tiga kasus dewasa muda, dengan sedikitnya dua serangan klinis dengan gejala tipikal multifokal yang terjadi secara episodik, sehingga mengarahkan pada MS. Manifestasi klinis tipikal pada kasus pertama merupakan kelemahan sisi tubuh yang merupakan gejala fokal supratentorial, sementara kasus kedua berupa ataksia (gejala serebelum) dan kelemahan sisi tubuh (gejala fokal supratentorial), dan pada kasus ketiga berupa ataksia dan dismetria (gejala serebelum), serta vertigo dan pandangan ganda (gejala batang otak).

Sementara itu, gejala lain seperti parestesia *stocking and gloves* merupakan suatu manifestasi klinis atipikal pada MS. Awitan gejala kecurigaan MS pada ketiga kasus ini juga sesuai dengan studi epidemiologi MS yang melaporkan awitan pada kisaran usia 20-40 tahun, dan 10% pasien dapat mengalami serangan klinis awal pada usia anak atau remaja.^[8] Pasien pertama dengan status gizi obesitas, sedangkan pasien kedua dan ketiga memiliki kadar vitamin D rendah, yang meningkatkan risiko untuk MS. Faktor risiko lain yang perlu dipertimbangkan pada kasus MS, antara lain riwayat infeksi virus Epstein-Barr, penyakit autoimun lainnya, merokok, dan riwayat keluarga dengan MS.^[3]

Gambaran klinis pada ketiga pasien didukung oleh temuan lesi multipel pada MRI kepala dan/atau spinal pada area predileksi yang mengarahkan pada lesi demielinasi tipikal pada MS. *Magnetic Resonance Imaging* dengan sekuens utama T1 dengan dan tanpa kontras serta T2, merupakan modalitas pencitraan yang sensitif dalam mendeteksi lesi pada MS. Lesi tipikal MS berupa lesi hiperintensitas pada T2 atau T2-FLAIR, berbentuk bulat atau

ovoid, berukuran ≥ 3 mm, pada sedikitnya dua lokasi predileksi MS yaitu area periventrikel, kortikal/jukstakortikal, infratentorial, dan medulla spinalis untuk memenuhi kriteria *dissemination in space* (DIS) berdasarkan temuan MRI sebagaimana temuan pada kasus pertama hingga ketiga.^[7] Pascapemberian kontras, lesi baru yang berusia kurang dari 4 minggu akan tampak menyangat pada sekuens T1.^[7] Kriteria *dissemination in time* (DIT) pada MRI terpenuhi jika ditemukan bersamaan dengan lesi tipikal MS lain yang tidak menyangat pascapemberian kontras.^[7]

Pada kasus dengan manifestasi klinis tipikal dengan temuan klinis atau MRI yang sesuai dengan DIS dan tidak dapat dijelaskan oleh keadaan lain, temuan pita oligoklonal pada cairan serebrospinal (CSS) tanpa gambaran atipikal pada CSS juga mengarahkan pada diagnosis MS. Analisis rutin CSS dengan gambaran peningkatan protein >100 mg/dL, pleositosis >50 sel/mm³, atau temuan neutrofil, eosinofil, atau sel atipikal merupakan karakteristik atipikal MS sehingga harus dipikirkan diagnosis lain.^[7] Pada ketiga kasus ini tidak didapatkan karakteristik atipikal ataupun bukti yang mengarahkan kepada proses infeksi atau inflamasi pada analisis rutin CSS, dengan hasil pemeriksaan pita oligoklonal CSS tipe 2, yaitu ditemukan hanya pada CSS, tanpa temuan positif di serum. Oleh karena itu, diagnosis MS dapat ditegakkan berdasarkan seluruh kriteria klinis, pencitraan, dan analisis CSS.

Terdapat empat subtipe MS berdasarkan perjalanan klinisnya, yaitu *clinically isolated syndrome* (CIS), relaps-remisi (RRMS, *relapse-remitting MS*), progresif sekunder (SPMS, *secondary progressive MS*), dan progresif primer (PPMS, *primary progressive MS*).^[9] Subtipe RRMS didapatkan pada 85% pasien, dengan karakteristik berupa relaps berulang pada interval yang ireguler dengan kesembuhan neurologis komplisit atau inkomplit. Sebagian besar RRMS akan berkembang menjadi SPMS berupa disabilitas progresif dan ireversibel tanpa adanya periode relaps.^[10] Sekitar 10-15% pasien memiliki presentasi klinis PPMS, dengan karakteristik berupa progresivitas klinis sejak awitan tanpa adanya periode relaps dengan durasi waktu minimal satu tahun.⁷ Kasus pertama dan ketiga merujuk pada RRMS dengan periode relaps berulang dengan kesembuhan yang bervariasi, sementara pada kasus ketiga saat ini dicurigai subtipe PPMS dengan progresivitas gejala tanpa perbaikan klinis yang telah terjadi pada periode waktu 10 bulan.

Merujuk pada perjalanan klinisnya, tata laksana MS dapat dibagi menjadi tata laksana relaps sebagai tata laksana jangka pendek dan pemberian *disease-modifying drugs* (DMD) untuk menurunkan aktivitas inflamasi dan progresivitas disabilitas jangka panjang. Kedua tata laksana tersebut biasanya disertai dengan terapi simptomatik serta rehabilitasi medik untuk mengurangi gejala seperti kelelahan (*fatigue*), nyeri, dan spastisitas. Pilihan pertama terapi relaps yaitu metilprednisolon *pulse dose* 500-1000 mg/hari yang dapat diberikan per oral atau intravena selama 3-5 hari, sebagaimana pada kondisi relaps kasus pertama dan ketiga.

Tabel 2. Kriteria McDonald 2017 untuk penegakkan diagnosis multipel sklerosis.^[7]

Serangan klinis	Jumlah lesi dengan bukti klinis objektif ^a	Data tambahan yang dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis multipel sklerosis
≥ 2 serangan klinis	≥ 2	Tidak ada
≥ 2 serangan klinis	1 (disertai bukti riwayat serangan klinis yang melibatkan lesi di lokasi anatomi yang berbeda)	Tidak ada
≥ 2 serangan klinis	1	<i>Dissemination in space</i> dibuktikan dari serangan klinis yang melibatkan lokasi SSP yang berbeda atau berdasarkan temuan MRI
1 serangan klinis	≥ 2	<i>Dissemination in time</i> dibuktikan dari serangan klinis tambahan atau temuan MRI atau temuan pita oligoklonal spesifik pada cairan serebrospinal
1 serangan klinis	1	<i>Dissemination in space</i> dan <i>dissemination in time</i>

^aBukti klinis objektif adalah temuan abnormal pada pemeriksaan fisik neurologis, pencitraan (MRI atau *optical coherence tomography*), atau pemeriksaan neurofisiologi (*visual evoked potentials*) yang sesuai dengan gejala klinis dan lokasi lesi patologis

Tabel 3. Risiko aktivitas penyakit baru pada clinically isolated syndrome dan multipel sklerosis.^[18]

Kelompok Risiko	Fenotipe	Pemberian Terapi DMD
Risiko rendah	<i>Clinically isolated syndrome</i> dengan MRI otak normal	Tidak terindikasi
Risiko sedang	Temuan radiologis tanpa adanya gejala klinis (<i>radiologically isolated syndrome</i>); risiko lebih tinggi pada lesi medulla spinalis atau pita oligoklonal positif	Terindikasi
Risiko tinggi	<i>Clinically isolated syndrome</i> dengan ≥ 2 lesi T2 berdiameter ≥ 3 mm pada MRI kepala; risiko lebih tinggi pada perokok, usia < 30 tahun, dan kadar vitamin D yang rendah	Terindikasi
Risiko sangat tinggi	<i>Single attack</i> yang memenuhi kriteria diagnosis MS; risiko lebih tinggi jika terdapat ≥ 2 lesi menyangat kontras pada MRI otak <i>Clinically isolated syndrome</i> yang diikuti dengan aktivitas penyakit baru pada MRI <i>Relapsing-remitting</i> MS dengan ≥ 2 kejadian inflamasi dalam 2-3 tahun terakhir (relaps atau temuan lesi T2 baru atau lesi menyangat kontras pada MRI kepala)	Terindikasi

Penurunan dosis metilprednisolon secara bertahap setelah pemberian 3-5 hari tidak diperlukan, sebab pemberian *pulse dose* steroid secara singkat tidak menyebabkan supresi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal, dan tidak berhubungan dengan kesembuhan.^[11,12] Pada kasus kedua, tidak didapatkan progresivitas klinis dan juga tidak didapatkan relaps pada saat admisi ke rumah sakit, sehingga metilprednisolon tidak diberikan. Pemberian IVIg 2 g/kg terbagi dalam pemberian 2-5 hari merupakan terapi alternatif relaps pada pasien anak dengan respon metilprednisolon yang minimal atau pada gejala klinis yang berat pada saat admisi.^[13]

Sebagai tata laksana jangka panjang, DMD dapat diberikan sesegera mungkin berdasarkan risiko terjadinya aktivitas penyakit baru (Tabel 3).^[14-16] Aktivitas penyakit baru merupakan kejadian relaps baru atau temuan lesi T2 baru atau lesi menyangat kontras pada MRI kepala dalam 2 tahun.^[15] Hingga saat ini terdapat lebih dari 18 pilihan DMD yang telah disetujui penggunaannya oleh US *Food and Drug Administration* sebagai tata laksana MS relaps-remisi. Sementara ocrelizumab merupakan satu-satunya obat yang terbukti efektif untuk MS progresif primer berdasarkan uji klinis acak terdandi fase III.^[17] Namun hingga artikel ini diterbitkan, baru terdapat tiga pilihan DMD yang tersedia di Indonesia yaitu interferon β -1a, interferon β -1b dan fingolimod. Beberapa obat lain yang bersifat *off-label* (disetujui untuk penyakit lain namun memberikan manfaat dalam mencegah relaps pada pasien MS) yaitu mikofenolat mofetil, azatioprin, dan rituximab.

Pemilihan DMD ditentukan berdasarkan karakteristik dan komorbiditas pasien, aktivitas atau keparahan gejala, prognosis, profil keamanan obat, akses kepada fasilitas kesehatan, dan ketersediaan obat di rumah sakit serta biayanya. Kasus pertama hingga ketiga termasuk ke dalam MS kelompok risiko aktivitas penyakit baru sangat tinggi sehingga DMD terindikasi untuk diberikan. Fingolimod merupakan pilihan terapi pada kasus pertama dan ketiga yang memiliki subtype RRMS aktif disertai dengan perburukan. Akan tetapi pada kasus ketiga karena masalah finansial pasien diberikan mikofenolat mofetil. Fenotip pada kasus kedua mengarah kepada bentuk progresif primer namun masih membutuhkan observasi hingga 1 tahun. Pilihan terapi untuk PPMS adalah ocrelizumab yang hingga saat ini belum tersedia di Indonesia. Pada kasus kedua, pasien belum pernah mendapatkan terapi DMD maupun imunosupresan sebelumnya, dan status progresif juga belum terkonfirmasi karena masih menunggu observasi selama 1 tahun. Oleh karenanya, pasien diberikan interferon β -1a terlebih dahulu sambil menunggu evaluasi selanjutnya.

Sebagai pemantauan efek samping, pemeriksaan darah perifer lengkap dan fungsi hati perlu untuk dilakukan sebelum memulai DMD dan rutin setiap 3-6 bulan. Efek samping serius yang dapat terjadi pada pemberian interferon- β yaitu anemia, leukopenia, trombositopenia, gangguan fungsi hati, nekrosis kulit, dan depresi. Sementara efek samping berat pada fingolimod yaitu *progressive multifocal leukoencephalopathy*, infeksi jamur, campak, gangguan fungsi hati, edema makula, dan gangguan fungsi hati.^[19]

Pemantauan respon DMD dan progresivitas klinis dapat dilakukan melalui evaluasi klinis serta MRI. Pemeriksaan MRI evaluasi dapat dilakukan pada 3-6 bulan pasca inisiasi terapi DMD, kemudian dilanjutkan pada bulan ke 6-12. Jika kemudian didapatkan lesi baru atau perubahan DMD, maka MRI evaluasi dapat dilakukan setiap 3-6 bulan bergantung dari aktivitas penyakit. Sementara itu pada kondisi stabil dengan DMD, MRI kepala evaluasi dapat dilakukan per tahun, dan MRI servikal dapat dipertimbangkan sedikitnya setiap dua tahun.^[20]

Berdasarkan perjalanan klinisnya, ketiga pasien memiliki prognosis progresivitas disabilitas yang buruk. Beberapa faktor prognostik yang berhubungan dengan disabilitas pada RRMS yaitu faktor lingkungan, genetik, klinis, laboratorium, dan gambaran MRI.^[21] Pasien perempuan dan usia yang lebih muda memiliki prognosis yang lebih baik terkait dengan progresivitas disabilitasnya.^[22,23] Sementara itu laki-laki memiliki progresivitas disabilitas yang lebih buruk.^[23] Beberapa faktor lain yang meningkatkan risiko progresivitas disabilitas adalah angka relaps dan akumulasi disabilitas yang tinggi pada 2-5 tahun pertama semenjak awitan, kesembuhan parsial setelah relaps, waktu konversi SPMS yang pendek, pita oligoklonal CSS positif, jumlah dan volume lesi hiperintens T2 yang lebih tinggi, lesi pada infratentorial dan medula spinalis, serta adanya temuan lesi T2 baru pada lima tahun pertama.^[24]

Ketiga pasien pada laporan kasus ini telah memberikan persetujuan untuk informasi klinis dan pemeriksaan pendukung lainnya yang berkaitan dengan kasus ini untuk dilaporkan dalam publikasi medis. Setiap pasien memiliki pandangan yang berbeda terkait gejala yang dianggap penting yang membawa mereka untuk berobat dan dianggap sebagai disabilitas terberat dalam aktivitas sehari-harinya. Kelemahan motorik dan gangguan keseimbangan ditemukan sebagai keluhan yang sangat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Pemilihan terapi jangka panjang juga didasarkan pada kesanggupan pasien, di samping memikirkan indikasi medis. Pertimbangan ini meliputi ketersediaan obat, biaya, cara administrasi obat, serta kemungkinan efek sampingnya.

4. Kesimpulan

Multipel sklerosis memiliki manifestasi klinis dan perjalanan penyakit yang beragam. Penegakkan diagnosis MS membutuhkan bukti diseminasi lesi demielinasi pada beberapa area SSP (*dissemination in space*) dan diseminasi lesi seiring waktu (*dissemination in time*), berdasarkan bukti klinis, pencitraan, dan/atau pemeriksaan laboratorium setelah mengeksklusi penyakit lain. Strategi tata laksana MS saat ini bertujuan untuk tata laksana relaps, meringankan gejala klinis, dan menurunkan aktivitas biologis melalui pemberian *disease-modifying drug*.

5. Daftar Pustaka

- Hauser S, Goodin D. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Disease. In: Hauser S, Josephson S, editors. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. Mc-Graw-Hill; 2013.

- [2] Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec 1;26:1816.
- [3] Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Dec 28;13:26–36.
- [4] Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Jul;133:1900.
- [5] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018.
- [6] Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020 Dec 1;133:1380-1390.e2.
- [7] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb 1;17:162–73.
- [8] Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:216–21.
- [9] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Vol. 83, *Neurology*. Hagerstown, MD; 2014. p. 278–86.
- [10] Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet (London, England)*. 2017 Apr 1;389:1336–46.
- [11] Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008 Jul;15:677–80.
- [12] Lević Z, Micić D, Nikolić J, Stojisavljević N, Sokić D, Janković S, et al. Short-term high dose steroid therapy does not affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in relapsing multiple sclerosis patients. Clinical assessment by the insulin tolerance test. *J Endocrinol Invest*. 1996;19:30–4.
- [13] Chitnis T. Pediatric Central Nervous System Demyelinating Diseases. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019 Jun 1;25:793–814.
- [14] Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2017 Apr 1;389:1347–56.
- [15] Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:777–88.
- [16] Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018 Feb 1;25:215–37.
- [17] Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky JS, Belachew S, et al. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Mult Scler*. 2018 Dec 1;24:1862–70.
- [18] Metz LM. Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019 Jun 1;25:670–88.
- [19] Gross RH, Corboy JR. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019 Jun 1;25:715–35.
- [20] Kaunzner UW, Gauthier SA. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Jun 1;10:247.
- [21] Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11:157–69.
- [22] Mowry EM, Pestic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol*. 2009 Jul;256:1061.
- [23] Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis. *Mult Scler*. 2012;18:600–4.
- [24] Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Prim* 2018 41. 2018 Nov 8;4:1–27.