

Multipel Sklerosis pada Anak

Fredyton Rizminardo¹, Iskandar Syarif¹, Rahmi Lestari¹, Tuti Handayani²

Abstrak

Multipel sklerosis (MS) adalah suatu penyakit neurodegeneratif akibat proses demielinasi kronik pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh peradangan autoimun. Penyakit ini umumnya mengenai kelompok pasien usia dewasa muda (antara 30 sampai 40 tahun) dengan prevalensi umum di seluruh dunia adalah 30 kasus per 100.000 populasi; dan hanya sekitar 2-5% penyakit ini terjadi pada usia kurang dari 18 tahun. Berbeda halnya dengan yang terjadi pada populasi dewasa, penyakit MS pada populasi anak memiliki sejumlah variasi manifestasi klinis demielinasi atipikal yang menyebabkan pengenalan dan diagnosis MS pada pasien anak merupakan suatu proses yang rumit. Telah dilaporkan suatu laporan kasus pada seorang anak perempuan berusia 13 tahun 7 bulan dengan keluhan utama kejang yang disertai penurunan kesadaran, dimana kedua manifestasi klinis ini merupakan manifestasi klinis yang jarang ditemukan pada pasien multiple sklerosis. Diagnosis MS pada pasien ditegakkan setelah dilakukannya pemeriksaan MRI kepala. Pasien kemudian diterapi dengan menggunakan steroid intravena dan pada pengamatan selanjutnya ditemukan perbaikan klinis yang nyata.

Kata kunci: Multiple sklerosis, anak.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease due to chronic demyelinating process in the central nervous system caused by autoimmune inflammation. MS generally affects groups of young adults (age of 30 - 40 years) with prevalence throughout the world is 30 cases per 100,000 population. Only about 2-5% cases occur in patient aged less than 18 years. Unlike the adult population, MS in the pediatric population has various clinical manifestations of atypical demyelinating which lead to complexity in order of recognition and diagnosis. We had been reported a case of a girl aged 13 years and 7 months with the chief complaint of seizures accompanied by decrease of consciousness, which were rare clinical manifestations in multiple sclerosis patients. Diagnosis of MS in our patients was established based on the result of brain MRI. The patient subsequently was treated with intravenous steroid and the routine follow up revealed obvious clinical improvement.

Keywords: Multiple sclerosis, pediatric.

Afiliasi penulis : 1. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr.M.Djamil Padang; 2. Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr.M.Djamil Padang.

Korespondensi : dr.fredytonrizminardo@yahoo.co.id

Telp: 085278386524

Pendahuluan

Multipel sklerosis merupakan suatu penyakit peradangan idiopatik yang ditandai dengan adanya demielinasi dan degenerasi pada sistem saraf pusat.¹ Penyakit ini menyerang jaringan myelin otak dan medula spinalis yang menyebabkan kerusakan myelin dan akson. Kerusakan tersebut selanjutnya menyebabkan terjadinya gangguan transmisi konduksi sistem saraf.² Penyakit ini umumnya mengenai kelompok pasien usia dewasa muda (antara 30 sampai 40 tahun), dengan prevalensi umum di seluruh dunia adalah 30 kasus per 100.000 populasi; dan hanya sekitar 2-5% penyakit ini terjadi pada usia kurang dari 18 tahun.³⁻⁵ Rerata usia saat muncul onset penyakit MS adalah 14 tahun. Insidensi tahunan penyakit MS pada populasi anak bervariasi antara 0,07 hingga 2,9 tiap 100.000 anak. Rasio jenis kelamin perempuan berbanding laki – laki pada pasien MS anak sekitar usia pubertas adalah 4-5 : 1; namun rasio ini mendekati 1:1 pada populasi anak yang berusia lebih muda.²

Penyebab pasti terjadinya penyakit MS masih belum diketahui, namun sejumlah faktor diduga memiliki peranan penting. Faktor autoimun, genetik dan lingkungan merupakan sejumlah faktor penting terjadinya kondisi MS. Meskipun terdapat lebih dari 200 gen yang dapat berperan terhadap terjadinya MS, faktor genetik yang paling signifikan berkontribusi terhadap MS adalah perubahan pada antigen leukosit manusia (*human leukocyte antigen*, HLA) DRB 1. Faktor lingkungan yang diperkirakan berperan penting adalah infeksi virus Epstein-Barr, rendahnya kadar vitamin D dan kebiasaan merokok.⁴

Terjadinya penyakit MS diperkirakan dimulai dengan adanya kontak dengan faktor pemicu (agen infeksi) yang menyebabkan sistem imun mengaktifkan kondisi autoreaktivitas melalui aktivasi sel T CD4 (+) di sirkulasi sistemik. Sel T CD4 (+) ini dengan bantuan IL-23 kemudian berdiferensiasi menjadi sel T helper (Th17) yang selanjutnya memproduksi IL-17. Sel T yang telah teraktivasi ini selanjutnya melewati sawar darah otak dan bereaksi dengan autoantigen seperti myelin dan oligodendrosit melalui mekanisme molekular mimikri. Sel Th17 menyebabkan terjadinya inflamasi pada sistem saraf pusat yang selanjutnya diikuti dengan migrasi sejumlah sel T lainnya melewati sawar darah otak dan juga mengaktifkan makrofag. Produksi sejumlah sitokin proinflamasi pada peradangan ini menyebabkan kerusakan myelin dan

oligodendrosit yang selanjutnya membentuk *plaque* sklerotik.⁴

Penyakit multipel sklerosis pada populasi anak merupakan suatu kelompok penyakit demielinisasi idiopatik yang jarang ditemukan dan memiliki sejumlah variasi gejala klinis; gejala tersebut meliputi : defisit sensorik, neuritis optikum, defisit motorik, gangguan gait (pola berjalan) dan juga rasa pegal.⁵ Kepustakaan lainnya secara lebih sederhana menyatakan MS pada populasi anak memiliki tiga gejala pokok yang meliputi gangguan penglihatan, defisit neurologis dan gangguan mental. Terdapat perbedaan manifestasi klinis MS pada populasi anak dibandingkan dengan yang terjadi pada populasi dewasa, salah satunya adalah MS pada populasi anak cenderung lebih jarang berkembang menjadi MS progresif primer atau sekunder; dan juga sekitar 97-99% kasus multipel sklerosis pada populasi anak bermanifestasi sebagai episode remisi dan eksaserbasi yang silih berganti, kondisi ini ditandai dengan adanya serangan atau kekambuhan yang diikuti periode remisi parsial atau remisi kompliit.^{5,6}

Gejala pada mata merupakan gejala awal pada MS berupa penurunan visus yang dapat sembuh sempurna, kemudian dapat kambuh dengan proses yang semakin progresif dan dapat berakhir menjadi buta; gejala lain pada mata berupa diplopia dan buta sebagian. Pemeriksaan pada mata menunjukkan adanya paresis gaze, skotoma, nistagmus dan pada pemeriksaan fundus papila nervus optikus ditemukan gambaran papil pucat. Defisit neurologis dapat berupa kelumpuhan bulbar dan anggota gerak, ataksia, gangguan sensoris, adanya refleks patologis dan spastisitas. Hal ini disebabkan karena terdapatnya lesi di daerah substansia alba pada serebrum, serebelum, batang otak dan medulla spinalis. Gangguan mental pada pasien anak yang menderita MS berupa disorientasi, euphoria dan emosi yang tidak stabil. Semua gejala tersebut dapat mengalami remisi; dimana remisi tersebut bisa bersifat sempurna tanpa meninggalkan gejala sisa, kemudian terjadi kekambuhan yang memberikan gejala yang lebih berat.⁷

Tidak terdapat suatu pemeriksaan spesifik tunggal untuk mendiagnosis MS. Kriteria diagnosis merupakan kombinasi antara manifestasi klinis dan hasil sejumlah pemeriksaan penunjang.⁵ Manifestasi klinis terpenting dalam mendiagnosis MS pada populasi anak adalah identifikasi episode berulang manifestasi proses demielinisasi yang dipisahkan selang waktu (pola remisi dan eksaserbasi yang silih berganti).⁸

Telah diusulkan sejumlah kriteria diagnosis yang berbeda dalam mendiagnosis MS pada anak; hal ini disebabkan karena sulitnya mengeksklusikan sejumlah kondisi klinis lain yang menyerupai MS, serta juga sulit untuk membedakan suatu kondisi MS onset anak dengan sejumlah sindrom demielinisasi yang juga dapat terjadi pada masa anak. Sejumlah besar penelitian menggunakan kriteria diagnosis yang dipublikasi oleh Pediatric International Study Group; hal ini karena pada kriteria klasifikasi ini dicantumkan sejumlah kondisi demielinisasi didapat (*acquired demyelinating syndrome, ADSs*) lainnya yang juga dapat merupakan manifestasi awal dari MS onset anak. Klasifikasi ADSs yang telah direvisi pada tahun 2013 (terlihat pada tabel 1) meliputi : (1) MS onset anak; (2) Neuritis optikum; (3) mielitis transversa; (4) munculan tunggal sindrom klinis / *clinically isolated*

syndrome (CIS); (5) *Neuromyelitis opticum (NMO)*; (6) *ensefalomielitis akut yang tersebar luas (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)*.⁶

Tabel 1. Kriteria diagnosis (*acquired demyelinating syndrome, ADSs*)⁶

<p>Untuk mendiagnosis CIS pada anak, keseluruhan kriteria di bawah ini harus terpenuhi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suatu munculan manifestasi klinis sistem saraf pusat yang bersifat monofokal atau polifokal, dimana hal tersebut diperkirakan akibat dari suatu inflamasi demielinisasi. • Tidak pernah sebelumnya mengalami suatu episode klinis penyakit demielinisasi pada sistem saraf pusat (tidak pernah mengalami neuritis optikum, mielitis transversa dan sindrom terkait kelainan pada hemisfer atau pada batang otak). • Tidak terdapat suatu kondisi ensefalopati (tidak ada gangguan kesadaran atau gangguan tingkah laku) yang tidak dapat dijelaskan sebagai akibat dari demam. • Tidak terpenuhinya kriteria diagnosis radiologis MS melalui pemeriksaan MRI.
<p>Untuk mendiagnosis suatu ADEM pada pasien anak, keseluruhan kondisi berikut ini haruslah terpenuhi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suatu episode pertama gejala klinis sistem saraf pusat yang bersifat polifokal, dimana hal tersebut diperkirakan akibat dari suatu inflamasi demielinisasi. • Ensefalopati yang tidak dapat diterangkan sebagai akibat dari adanya demam. • Tidak terdapat temuan manifestasi klinis baru dan tidak terdapat temuan lesi baru pada MRI dalam 3 bulan terakhir setelah munculnya gejala pertama kali. • Ditemukannya gambaran MRI otak yang tidak normal selama fase akut (3 bulan) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Lesi difus berukuran besar (> 1-2 cm) dan berbatas tidak tegas yang terutama mengenai daerah substansia alba (cerebral white matter). ✓ Dapat ditemukan lesi pada bagian dalam substansia abu – abu (thalamus atau ganglia basalis). ✓ Jarang ditemukan gambaran hipointens pada MRI T1.
<p>Untuk mendiagnosis suatu neuromielitis optikum (NMO) pada pasien anak, harus dipenuhi keseluruhan ketentuan berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ditemukannya kondisi neuritis optikum. • Ditemukannya kondisi mielitis akut. • Setidaknya memenuhi dua dari tiga kriteria tambahan dibawah ini : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Adanya lesi yang berdampingan melewati tiga segmen korpus vertebra pada pemeriksaan MRI medulla spinalis. ✓ Hasil pemeriksaan MRI otak tidak memenuhi kriteria multipel sklerosis. ✓ Ditemukannya hasil pemeriksaan IgG aquaporin seropositif.
<p>Untuk mendiagnosis suatu multipel sklerosis pada pasien anak, haruslah dipenuhi salah satu kriteria di bawah ini :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ditemukannya ≥ 2 episode manifestasi klinis sistem saraf pusat bersifat non-ensefalopati yang diperkirakan terjadi akibat inflamasi, dimana episode tersebut terpisah setidaknya lebih dari 30 hari dan melibatkan lebih dari satu area sistem saraf pusat. • Adanya satu episode manifestasi klinis sistem saraf pusat bersifat non-ensefalopati yang spesifik terhadap manifestasi klinis MS, serta hasil pemeriksaan MRI bersesuaian dengan kriteria McDonald revisi 2010 perihal kategori perluasan dalam ruang (<i>dissemination in space, DIS</i>) dan pada saat dilakukan monitoring MRI ditemukan paling tidak satu lesi baru (baik lesi yang menyangat ataupun lesi yang tidak menyangat) yang bersesuaian dengan kategori perluasan dalam waktu (<i>dissemination in time, DIT</i>). • Satu episode serangan ADEM yang diikuti dengan sebuah manifestasi klinis non-ensefalopati dalam kurun waktu tiga atau empat bulan pasca onset gejala pertama, serta ditemukannya lesi MRI yang bersesuaian dengan kategori DIS pada kriteria McDonald revisi 2010. • Suatu kondisi manifestasi klinis tunggal pada sistem saraf pusat (CIS) yang tidak memenuhi kriteria ADEM, dan pada pemeriksaan MRI bersesuaian dengan kategori DIS serta DIT pada kriteria McDonald revisi 2010 (dipergunakan hanya pada anak yang berusia lebih dari 12 tahun).

Tabel 2. Kriteria McDonald 2010 untuk diagnosis Multipel Sklerosis.⁹

Gejala Klinis	Data tambahan yang dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis
≥ 2 serangan; terdapat ≥ 2 lesi atau 1 lesi dengan riwayat serangan sebelumnya	Tidak diperlukan data tambahan, tetapi apabila dilakukan pemeriksaan MRI dan tidak ditemukan lesi yang sesuai dengan MS, maka diagnosis MS perlu dievaluasi ulang.
≥ 2 serangan; terdapat bukti klinis 1 lesi	<ul style="list-style-type: none"> DIS (Disseminatin in Space) ≥ 1 lesi pada minimal 2 dari 4 area tipikal MS : periventrikuler, jukstakortikal, infratentorial dan medulla spinalis.
1 serangan, terdapat bukti klinis ≥ 2 lesi	<ul style="list-style-type: none"> DIT (Dissemination in Time) Terdapatnya lesi asimtomatik yang menyangat atau tidak menyangat dengan pemberian gadolinium kapan pun. atau Lesi baru pada T2 atau lesi menyangat pasca kontras pada MRI yang dilakukan pada saat pemantauan, tanpa melihat saat pelaksanaan MRI sebelumnya
1 serangan, terdapat bukti klinis untuk 1 lesi (clinically isolated syndrome)	<ol style="list-style-type: none"> DIS : ≥ 1 lesi pada minimal 2 dari 4 area tipikal MS : periventrikuler, jukstakortikal, infratentorial, dan medulla spinalis DIT : Terdapatnya lesi asimtomatik yang menyangat atau tidak menyangat dengan pemberian gadolinium kapan pun Atau Lesi baru pada T2 atau lesi menyangat pasca kontras pada MRI yang dilakukan pada saat pemantauan, tanpa melihat waktu pelaksanaan MRI sebelumnya
Gejala neurologis progresif yang menyerupai MS (PPMS)	<p>Progresifitas penyakit dalam satu tahun terakhir.</p> <p>Ditambah dua dari tiga kriteria :</p> <ol style="list-style-type: none"> DIS pada otak ≥ 1, berdasarkan potongan T2 minimal 1 area khas MS (periventrikuler, jukstakortikal, infratentorial atau medulla spinalis). Terdapat DIS pada medulla spinalis ≥ 2. Terdapatnya hasil positif LCS (pita oligoklonal dan atau peningkatan IgG).
<p>Pemeriksaan MRI</p> <p>DIS (Disseminated lesion in Space) tampak pada potongan T2 setidaknya 2 dari 4 area : 1. Periventrikular 2. Jukstakortikal 3. Infratentorial 4. Medulla spinalis.</p> <p>Penyangatan terhadap kontras tidak dibutuhkan lagi. Jika terdapat gejala batang otak atau medulla spinalis, lesi asimtomatik ini dieksklusi dari kriteria dan tidak dihitung</p> <p>DIT (Disseminated lesion in Time) dapat ditegakkan apabila : Terdapat lesi baru pada potongan T2 atau lesi baru yang menyangat pasca pemberian kontras gadolinium pada MRI yang dilakukan saat pemantauan, yang dibandingkan dengan MRI sebelumnya, tanpa melihat waktu pelaksanaan MRI awal Terdapatnya lesi baru asimtomatik, baik yang menyangat pasca pemberian kontras gadolinium atau yang tidak menyangat pasca pemberian kontras gadolinium kapan saja.</p>	

Sejak pengembangan modalitas *magnetic resonance imaging* (MRI) pada tahun 1980an, pemeriksaan ini telah secara cepat diterima sebagai pemeriksaan pencitraan yang penting pada proses diagnosis, pemantauan jangka panjang hasil pengobatan dan juga pada sejumlah penelitian klinis mengenai penyakit multipel sklerosis pada populasi pasien dewasa.¹⁰ Bersesuaian dengan yang ditemukan pada populasi dewasa, pemeriksaan pencitraan MRI juga memiliki peranan sangat penting dalam mendiagnosis multipel sklerosis pada pasien anak.⁸ Multipel sklerosis menyebabkan ditemukannya gambaran lesi multiple pada MRI sistem saraf pusat. Kriteria McDonald revisi 2010 juga memperlihatkan pentingnya peranan MRI dalam mendiagnosis MS pada populasi anak; dimana pada kriteria tersebut memungkinkan klinisi untuk menegakkan diagnosis MS bila pada pemeriksaan pencitraan neurologi ditemukan lesi *silent* di 2 dari 4 regio khas MS yang disertai paling tidak satu lesi yang menyangat dan ataupun tidak menyangat setelah pemberian kontras

gadolinium; region khas MS meliputi periventrikuler, jukstakortikal, infratentorial dan medulla spinalis.⁸ Pemeriksaan MRI konvensional memperlihatkan perubahan kadar air pada jaringan dan dinamika eksitasi proton; sehingga pencitraan ini memungkinkan visualisasi edema, inflamasi, demielinasi dan kerusakan akson akibat dari MS. Teknik MRI konvensional ini meliputi T2-*weighted image*, *fast fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) dan T1-*weighted image* dengan atau tanpa kontras gadolinium (Gd). Lesi MS terlihat hiperintens pada gambaran T2-*weighted image*, hipointens pada gambaran T1-*weighted image* dan gambaran fokus Gd pada pasca pemberian kontras.¹¹

Berbeda halnya dengan penyakit MS yang terjadi pada populasi dewasa, sedikitnya angka kejadian pada populasi anak berimplikasi pada sedikitnya penelitian perihal multipel sklerosis pada populasi anak; hal ini menyebabkan masih belum adanya kesepakatan diantara para klinisi mengenai tatalaksana pengobatan pada pasien anak yang menderita multipel sklerosis.² Sejumlah penelitian yang sedang berlangsung menunjukkan banyaknya medikamentosa yang dapat dipergunakan sebagai terapi MS pada populasi anak; namun keseluruhan pengobatan itu secara garis besar terkelompok menjadi terapi penatalaksanaan eksaserbasi akut, pencegahan relaps dan terapi asimtomatik manifestasi klinis yang ditemukan.^{12,13}

Terapi untuk eksaserbasi MS pada populasi anak umumnya berdasarkan pada protokol terapi yang diberikan pada populasi dewasa. Terapi ini diberikan bila muncul gejala eksaserbasi yang menyebabkan serangan baru ataupun perburukan dari kondisi klinis yang telah ada sebelumnya. Pengobatan eksaserbasi ini dapat dilakukan dengan menggunakan glukokortikoid dosis besar intravena, immunoglobulin intravena dan juga plasma *exchange*. Senyawa yang dipergunakan untuk terapi pencegahan relaps adalah senyawa kimia yang dapat memodifikasi penyakit, dimana kelompok senyawa ini meliputi pilihan terapi lini pertama (glatiramer asetat dan interferon beta) dan terapi lini kedua (natalizumab, siklofosamid dan rituksimab). Pemilihan terapi asimtomatik bergantung pada manifestasi klinis yang muncul pada pasien, seperti pemberian obat anti epileptik bila pasien mengalami manifestasi klinis kejang; penggunaan baklofen pada pasien – pasien yang mengalami spastisitas; dan penggunaan antidepresan pada pasien yang mengalami gangguan emosi dan tingkah laku.¹³

Laporan Kasus

Seorang anak perempuan berusia 13 tahun 7 bulan datang dengan keluhan utama kejang 6 jam sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Riwayat penyakit sekarang mendapatkan data bahwa pasien sebelumnya juga telah mengalami demam sejak 9 hari SMRS, demam tidak tinggi dan hilang timbul. Penglihatan semakin bertambah kabur sejak 6 hari SMRS. Buang air kecil tidak lancar sejak 2 hari SMRS, buang air kecil keluar sedikit-sedikit dan merasa tidak lapias setiap kali selesai berkemih. Buang air besar sulit keluar dan terakhir 2 hari SMRS. Kejang 6 jam SMRS, frekuensi 2 kali, durasi ± 5 menit, interval antar kejang ± 2 jam, kejang seluruh tubuh dengan mata melihat keatas serta kedua anggota gerak atas dan bawah kaku, kejang berhenti sendiri dan anak tampak banyak tidur serta tidak kontak dengan keluarga

setelah kejang, ini merupakan episode kejang yang pertama. Batuk tidak ada, pilek tidak ada, muntah tidak ada, sesak nafas tidak ada. Riwayat trauma kepala tidak ada. Riwayat jatuh terduduk dan benturan disekitar punggung tidak ada. Riwayat keluar cairan dari telinga tidak ada. Riwayat kontak dengan penderita batuk lama tidak ada. Pasien dibawa berobat ke rumah sakit swasta di kota Padang karena keluhan kejang dan kemudian dirujuk ke RSUP Dr.M.Djamil Padang dengan keterangan suspect meningitis. Di IGD RSUP Dr.M.Djamil Padang, pasien telah di konsultasikan ke bagian mata dengan hasil ditemukan papil atrofi bilateral.

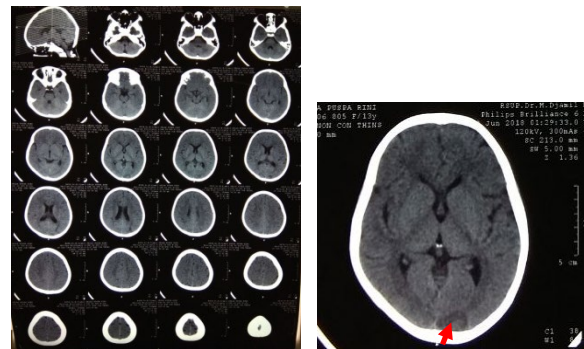
Pada riwayat penyakit dahulu didapatkan data bahwa pasien pertama kali mengeluhkan penglihatan kabur sejak ± 1 tahun yang lalu, awalnya keluhan tersebut berkurang setelah pasien berobat ke dokter spesialis mata dan diberikan obat makan; keluhan tersebut kembali muncul dan memberat, namun pasien tidak pernah lagi berobat ke dokter spesialis mata dan hanya mengkonsumsi vitamin. Pasien merupakan siswa kelas VIII SLTP dan sebelumnya merupakan murid yang berprestasi (masuk 5 besar), namun sejak ± 1 tahun terakhir prestasi menurun.

Pemeriksaan fisik memperlihatkan keadaan umum pasien sakit berat dan mengalami penurunan kesadaran dengan GCS 13 (E3M6V4); Frekuensi jantung 100 kali/menit, frekuensi napas 24 kali/menit, temperatur 38,1°C. Tekanan darah 158/82 mmHg. Konjungtiva tidak anemis, sklera tidak ikterik, pupil isokhor dengan diameter 3mm/3mm, reflek cahaya +/+. Lingkar kepala 49 cm (mikrosefal). Berat badan 24 kg. Leher didapatkan kaku kuduk. Inspeksi toraks *normochest*, rhonki dan wheezing tidak ada. Irama jantung normal, tidak terdengar bising. Pemeriksaan abdomen tidak ada distensi, hepar dan lien tidak teraba. Pemeriksaan ekstremitas, akral hangat perfusi baik, reflek fisiologis meningkat, reflek patologis tidak ada, tanda rangsangan meningeal tidak ada, klonus (+/+).

Hasil Pemeriksaan laboratorium didapatkan Hemoglobin 13,6 g/dl; leukosit 13.660/mm³, hitung jenis 0/0/0/91/6/3; Hematokrit 39%; dan trombosit 361.000/mm³.

Pasien didiagnosis menderita Suspect meningitis bakterial *dd/space occupaying lesion* (SOL), hipertensi stage II, mikrocephal dan gizi kurang. Pasien dirawat di PICU dan diberikan terapi O₂ 1L/menit nasal kanul, pemberian cairan intravena D5%NS 460 cc/hari, makanan cair 6 X 150 cc, dexamethason 12,5 mg iv yang dilanjutkan dexamethason 4 X 3,5 mg iv, Ampicilin 6 x 1 gram iv Kloramfenikol 4 x 500 mg iv, Fenobarbital 2 x 60 mg iv dan paracetamol 4 x 250 mg iv. Pasien selanjutnya dilakukan pemeriksaan elektrolit serum, gula darah sewaktu, urinalisis dan pemeriksaan CT scan kepala. Hasil pemeriksaan elektrolit serum, gula darah dan urinalisis pasien dalam batas normal. Pemeriksaan CT scan kepala mendapatkan hasil adanya gambaran yang mengarah pada abses serebri dengan diagnosis banding SOL, berupa gambaran lesi hipodens bulat berbatas tegas tepi regular dengan lesi hiperdens di daerah occipital kiri (terlihat pada gambar 1). Pasien diberikan tambahan terapi dengan menggunakan metil dopa 3 x 75 mg po, Metronidazol loading 750 mg yang dilanjutkan 4 x 200 mg iv dan konsultasi kebagian bedah saraf. Pasien direncanakan menjalani pemeriksaan ureum dan kreatinin serum guna

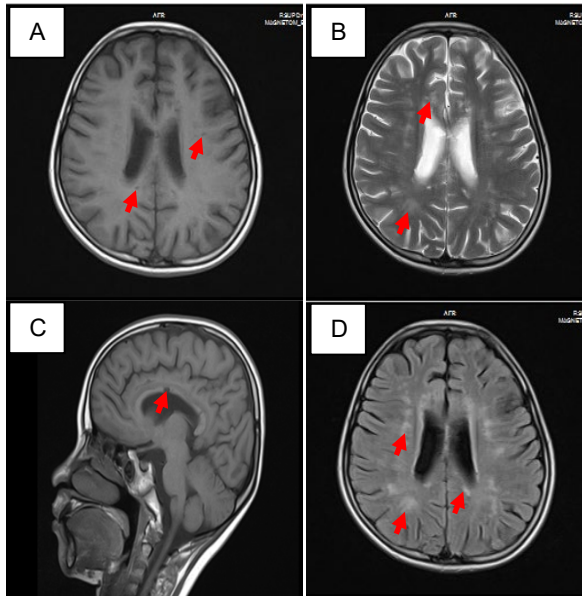
persiapan dilakukannya pemeriksaan pemeriksaan CT scan kepala dengan kontras. Hasil konsultasi dengan bagian bedah saraf didapatkan hasil sesuai dengan abses serebri; tidak ada indikasi operasi pada pasien dan rawat konservatif.



Gambar 1. CT scan kepala, tampak gambaran lesi hipodens bulat berbatas tegas tepi regular dengan lesi hiperdens di daerah occipital kiri

Pengamatan yang dilakukan selama rawatan hari kedua mendapatkan data bahwa pasien tidak lagi mengalami kejang, sudah sadar penuh dan kooperatif, serta muncul keluhan baru berupa kesulitan berkemih dengan kondisi kandung kemih penuh yang menyebabkan pasien berkemih melalui kateter urin. Pada rawatan hari ke lima pasien mengeluhkan mata tidak dapat melihat sama sekali, badan terasa lemah dan pasien juga mengalami konstipasi. Pasien dilakukan konsultasi ulang kebagian mata dengan hasil ditemukannya suatu kondisi atrofi papil, diberikan tambahan terapi cendolyter ED 6X1 ODS perihal keluhan penglihatan dan terapi pencahar guna mengatasi konstipasi.

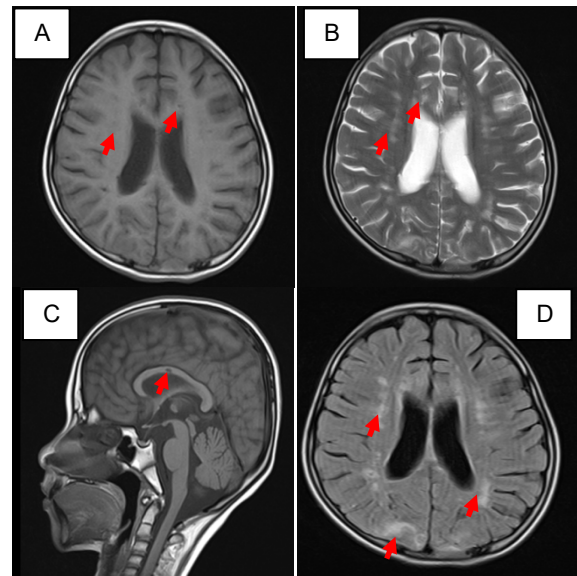
Terapi sesuai dengan protokol pengobatan abses serebri dilanjutkan selama sekitar 14 hari, namun tidak didapatkan kemajuan klinis yang bermakna pada pasien dan muncul keluhan baru berupa tidak mampu mengangkat anggota gerak bawah yang pada pemeriksaan fisik didapatkan kekuatan otot derajat 3/5. Kondisi ini menyebabkan dilakukannya pemeriksaan MRI kepala pada pasien yang menemukan hasil gambaran MRI (gambar 2) mengarah pada suatu kondisi multiple sklerosis, berupa ditemukannya gambaran multipel lesi kecil hipointens pada T1WI, hiperintens pada T2WI dan T2Flair di periventrikel lateral bilateral, corpus callosum serta juxtacortical kiri, tegak lurus terhadap sistem ventrikel. Lesi terlihat hiperintens pada ADC dan tidak mengalami penyngatan pasca kontras. Pada pasien kemudian dilakukan pemberian terapi metil prednisolon *high dose* 1 x 500 mg iv (dosis 20 mg/kg berat badan) selama 5 hari yang kemudian dilanjutkan menjadi 1 X 250 mg selama 3 hari dan 1 x 125 mg selama 3 hari berikutnya.



Gambar 2. MRI Kepala saat rawatan pertama; gambar A merupakan MRI T1WI potongan axial yang memperlihatkan lesi kecil multipel hipointens (panah) di periventrikuler lateral bilateral dan juktakortikal; gambar B merupakan MRI T2WI potongan axial yang memperlihatkan gambaran lesi kecil multipel hiperintens (panah) di periventrikuler lateral di juktakortikal; gambar C merupakan MRI T1WI potongan sagital yang memperlihatkan lesi kecil multipel hipointens (panah) di korpus kalosum; gambar D merupakan MRI T2WI Flair potongan axial yang memperlihatkan lesi kecil multipel hiperintens (panah) di periventrikuler dan juktakortikal.

Setelah mendapatkan terapi metil prednisolon *high dose* intravena selama 11 hari, pasien memperlihatkan perbaikan klinis yang signifikan berupa hilangnya keluhan kelemahan pada tubuh dan tungkai, pasien sudah mampu berdiri sendiri namun belum kuat untuk berjalan. Keluhan mata kabur masih ada, berkurang dari sebelumnya dan pasien sudah bisa mengenali bayangan wajah. Keluhan buang air kecil tidak ada lagi. Kejang tidak ada, muntah tidak ada, demam tidak ada. Pada pasien selanjutnya dilakukan rawat jalan dengan penurunan bertahap dosis metil prednisolon oral dan juga pasien direncanakan untuk kontrol ulang ke poliklinik neurologi anak.

Pasien dan orang tua pasien tidak pernah datang kontrol ke poliklinik dan menghentikan sendiri pengobatan pasien karena lebih memilih pengobatan alternatif dengan menggunakan obat tradisional. Setelah sekitar 40 hari dirumah, pasien kembali masuk ke rumah sakit dengan keluhan kejang dan sakit kepala. Pasien kembali dilakukan pemeriksaan MRI kepala dan didapatkan hasil sesuai dengan gambaran multiple sklerosis (dibandingkan MRI sebelumnya, tampak lesi bertambah). MRI ulangan (gambar 3) memperlihatkan ditemukannya Tampak multiple lesi kecil hipointens pada T1WI, hiperintens pada T2WI dan T2 flair di periventrikuler lateral bilateral, corpus callosum serta juxtacortikal temporooccipital bilateral, tegak lurus terhadap sistem ventrikel (Dowson's finger). Lesi terlihat hiperintens pada ADC; Beberapa lesi (minimal) terlihat hipointens pada semua sekuens.



Gambar 3. MRI Kepala saat rawatan kedua; gambar A merupakan MRI T1WI potongan axial yang memperlihatkan lesi kecil multipel hipointens (panah) di periventrikuler lateral bilateral dan juktakortikal; gambar B merupakan MRI T2WI potongan axial yang memperlihatkan gambaran lesi kecil multipel hiperintens (panah) di periventrikuler lateral di juktakortikal; gambar C merupakan MRI T1WI potongan sagital yang memperlihatkan lesi kecil multipel hipointens (panah) di korpus kalosum; gambar D merupakan MRI T2WI Flair potongan axial yang memperlihatkan lesi kecil multipel hiperintens (panah) di periventrikuler dan juktakortikal.

Pasien kembali dirawat dan diberikan metil prednisolon *high dose*, anti kejang dan neurotopik. Setelah terapi 5 hari pasien perbaikan klinis pengendalian kejang dan fungsi motorik serta sensorik, namun pasien mengeluhkan hanya dapat melihat bayangan cahaya; pasien kemudian diteruskan rawat jalan.

Pembahasan

Multipel sklerosis merupakan suatu penyakit yang dimediasi kompleks imun dengan karakteristik sejumlah episode demielinisasi berulang pada sistem saraf pusat, yang umumnya terjadi pada pasien kelompok usia dewasa muda. Penyakit ini juga dapat ditemukan pada populasi anak dengan prevalensi < 10% dari keseluruhan penyakit MS. Multipel sklerosis pada anak didefinisikan sebagai kejadian penyakit multipel sklerosis pada individu yang berusia kurang dari 18 tahun; dimana para klinisi baru mulai menyadari adanya kejadian penyakit MS pada populasi anak sejak 2 dekade terakhir. Bersesuaian dengan yang ditemukan pada populasi dewasa, diagnosis MS pada populasi anak bertumpu pada ditemukannya lesi yang mengalami perluasan dalam ruang dan waktu (*disseminated in time DIT and disseminated in space, DIS*), serta juga bertumpu pada keberhasilan eksklusi sejumlah kondisi klinis lainnya yang menyerupai multipel sklerosis.¹⁴

Pada laporan kasus ini, penulis menampilkan sebuah laporan kasus multipel sklerosis pada seorang anak perempuan berusia 13 tahun 7 bulan yang dirawat di bangsal anak RSUP Dr.M.Djamil Padang. Diagnosis multipel sklerosis pada pasien ini ditegakkan berdasarkan pada sejumlah penemuan manifestasi klinis yang ditunjang oleh pemeriksaan

penunjang menggunakan *magnetic resonance imaging* (MRI). Penegakan diagnosis ini bersesuaian dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa tidak terdapat suatu pemeriksaan spesifik tunggal untuk mendiagnosis multipel sklerosis dan diagnosis haruslah ditegakkan berdasarkan pada kombinasi antara manifestasi klinis dengan hasil pemeriksaan penunjang.⁵ MRI merupakan modalitas pemeriksaan penunjang terpilih dalam mendiagnosis multipel sklerosis, dimana modalitas ini dapat mendiagnosis adanya lesi – lesi kecil berukuran hingga 4x3 mm.^{9,15,16}

Dibandingkan dengan populasi dewasa, diagnosis multipel sklerosis pada populasi anak lebih sulit dilakukan, lebih sering tidak terdiagnosis dan juga lebih sering terdiagnosis sebagai penyakit lain. Kondisi ini disebabkan pasien anak memiliki sejumlah manifestasi klinis, hasil pemeriksaan neuroradiologis dan laboratorium yang berbeda dan bervariasi dibandingkan dengan populasi dewasa.¹⁷ Kondisi ini berkontribusi menyebabkannya ditegakkan diagnosis kerja kecurigaan meningitis purulenta yang di diagnosis banding dengan suatu lesi desak ruang pada pasien ini saat penilaian klinis awal di IGD RSUP Dr.M.Djamil Padang. Diagnosis kerja kecurigaan suatu meningitis purulenta pada pasien ini karena ditemukannya sejumlah gejala klinis yang spesifik dengan infeksi intrakranial pada pasien anak berupa manifestasi klinis keluhan utama kejang yang didahului demam dan diikuti dengan penurunan kesadaran; ditambah lagi ditemukannya manifestasi klinis kaku kuduk pada pasien. Hal ini bersesuaian dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa manifestasi klinis meningitis intrakranial pada populasi anak tidak spesifik dan bervariasi yang tergantung pada usia pasien; namun sejumlah manifestasi klinis yang paling sering ditemukan pada anak besar dan remaja meliputi demam, kejang, gangguan kesadaran, dan manifestasi iritasi meningen berupa kaku kuduk dan sejumlah tanda rangsang meningeal lainnya.^{18,19}

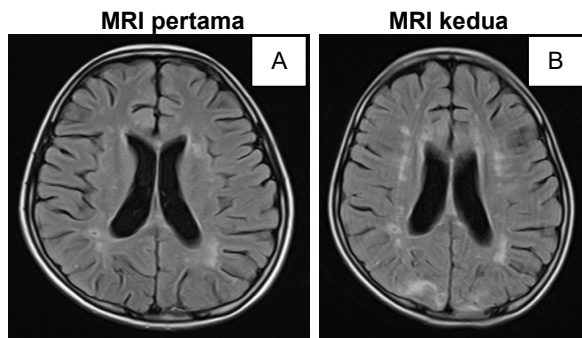
Keluhan utama pada pasien ini saat masuk IGD berupa kejang juga berkontribusi menyebabkan tidak terpikirkannya suatu diagnosis multipel sklerosis pada pasien; dimana kejang bersamaan dengan sejumlah gejala lainnya akibat lesi substansia grisea (demensia, afasia, penurunan kesadaran, sinkope, nyeri, atrofi dan fasikulasi muskular) merupakan manifestasi klinis yang jarang ditemukan pada pasien multipel sklerosis.²⁰ Pada kepustakaan didapatkan bahwa sejumlah manifestasi klinis yang paling sering ditemukan pada pasien multipel sklerosis meliputi : (1) kelemahan atau sensasi kebas pada salah satu anggota gerak; (2) neuritis optikum yang meliputi rasa nyeri dan penurunan penglihatan; (3) tremor dan gait ataksik akibat dari disfungsi cerebellum; (4) Penglihatan ganda, disartria, atau pusing akibat disfungsi batang otak; (5) kelelahan.²⁰

Kecurigaan sebagai suatu lesi desak ruang pada pasien ini saat awal masuk IGD RSUP Dr.M.Djamil disebabkan adanya manifestasi klinis penurunan penglihatan yang telah berlangsung selama satu tahun terakhir, serta disertai dengan hasil pemeriksaan fundus yang memperlihatkan atrofi papil bilateral; dimana pada kepustakaan ditemukan bahwa manifestasi klinis utama yang paling sering ditemukan dari pemeriksaan mata pada pasien – pasien anak yang menderita lesi desak ruang adalah penurunan penglihatan disertai dengan gambaran fundus yang memperlihatkan kepecatan dan atrofi pada papil

nervus optikus yang menunjukkan lesi kronis, serta gambaran papil sembab pada lesi akut.²¹ Diagnosis kerja selanjutnya setelah dilakukan pemeriksaan penunjang segera di IGD pada pasien ini adalah kecurigaan suatu abses serebri; dimana pada kepustakaan didapatkan bahwa abses serebri bersamaan dengan sejumlah kondisi patologis desak ruang intrakranial lainnya (neoplasma dan non-neoplasma yang meliputi hematoma dan malformasi vaskular) termasuk kedalam terminologi lesi desak ruang intrakranial.²²

Setelah diberikan terapi sesuai protokol tatalaksana abses serebri selama sekitar 2 minggu, pasien memperlihatkan keluhan manifestasi klinis baru berupa kelemahan pada tungkai bawah dan juga keluhan manifestasi keterlibatan medulla spinalis berupa gangguan autonom berkemih; hal ini bersamaan dengan adanya keluhan gangguan penglihatan progresif yang telah berlangsung lama dan juga temuan mikrosefali pada pasien menyebabkan munculnya perencanaan untuk melakukan pemeriksaan MRI kepala pada pasien. Pemeriksaan ini dilakukan guna mencari adanya kemungkinan suatu penyakit neurodegeneratif pada pasien. Kepustakaan menyatakan bahwa ditemukannya kondisi klinis perburukan fungsi penglihatan yang disertai dengan manifestasi klinis gangguan autonom dan kondisi mikrosefali merupakan sejumlah tanda klinis yang mengarahkan kepada suatu kondisi klinis penyakit neurodegeneratif.²³ Hasil pemeriksaan MRI kepala pada pasien memperlihatkan adanya gambaran lesi kecil multipel hipointens pada T1WI, hiperintens pada T2WI dan T2Flair di periventrikel lateral bilateral, corpus callosum serta juxtacortical kiri, tegak lurus terhadap sistem ventrikel. Gambaran MRI ini bersesuaian dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa lesi multipel sklerosis akan terlihat hiperintens pada MRI T2-weight image, terlihat hipointens pada MRI T1-weight image, dan terlihat focus Gd pada gambar pasca pemberian kontras.¹¹

Pada pemeriksaan MRI pasien ini ditemukan lesi kecil multipel di daerah periventrikuler lateral bilateral, korpus kallosum serta juxtacortical kiri; hal ini bersesuaian dengan terminologi *disseminated in Space* berupa ditemukannya ≥ 1 lesi pada minimal 2 dari 4 area tipikal multipel sklerosis yang meliputi : periventrikuler, juktakortikal, infratentorial dan medulla spinalis.⁹ Pada saat masuk rawatan yang kedua kalinya akibat tidak konsumsi obat dan tidak kontrol ulang di poliklinik, pada pasien ini dilakukan MRI ulang dengan hasil ditemukannya lesi bertambah dibandingkan dengan MRI sebelumnya (perbandingan MRI pertama dan kedua terlihat pada gambar 4 di bawah); hal ini bersesuaian dengan terminologi *disseminated in Time* berupa terdapat lesi baru pada potongan T2 atau lesi baru yang menyangat dengan gadolinium pada MRI yang dilakukan saat pemantauan, yang dibandingkan dengan MRI sebelumnya, tanpa melihat waktu pelaksanaan MRI awal.⁹



Gambar 4. Perbandingan MRI pertama (A) dan MRI kedua (B). Kedua gambar merupakan MRI T2WI potongan axial dari ketinggian yang sama dan memperlihatkan gambaran lesi multiple kecil hiperintens. Terlihat lesi hiperintens lebih dominan pada gambar B dibandingkan lesi hiperintens pada gambar A

Pada pasien ini ditemukan manifestasi klinis penurunan fungsi penglihatan sejak sekitar 1 tahun yang lalu, serta manifestasi fungsi penglihatan ini awalnya perbaikan dan kemudian keluhan ini muncul berulang disertai dengan perburukan klinis. Kondisi ini bersesuaian dengan kepastakaan yang menyatakan bahwa gejala pada mata merupakan gejala awal pada MS yang bermanifestasi berupa penurunan visus yang dapat sembuh sempurna, kemudian dapat kambuh kembali dengan proses yang semakin progresif dan dapat berakhir menjadi buta.⁷ Pada pasien ini juga ditemukan manifestasi klinis penurunan fungsi kognitif berupa penurunan prestasi akademik; hal ini bersesuaian dengan kepastakaan yang menyatakan bahwa domain kognitif pada populasi dewasa yang paling sering terpengaruh akibat dari penyakit multipel sklerosis adalah fungsi atensi, kecepatan berfikir dan kemampuan visuomotor; sedangkan pada pasien anak, domain yang paling sering terpengaruh adalah kemampuan berbahasa dan tingkat intelegensia.³

Terdapat sejumlah kriteria diagnosis yang berbeda untuk mendiagnosis penyakit multipel sklerosis pada pasien anak, namun sebagian besar publikasi ilmiah menggunakan kriteria diagnosis yang dipublikasi oleh *Pediatric International Study Group* perihal multipel sklerosis sebagai bagian dari berbagai kondisi demielinasi didapat (*acquired demyelinating syndrome, ADSs*). Berdasarkan kriteria tersebut, untuk menegakkan suatu diagnosis MS pada anak, haruslah dipenuhi salah satu kriteria berikut ini:⁶

1. Ditemukannya ≥ 2 episode manifestasi klinis sistem saraf pusat bersifat non-ensefalopati yang diperkirakan terjadi akibat inflamasi, dimana episode tersebut terpisah setidaknya lebih dari 30 hari serta melibatkan lebih dari satu area sistem saraf pusat.
2. Adanya satu episode manifestasi klinis sistem saraf pusat bersifat non-ensefalopati yang spesifik terhadap manifestasi klinis MS, serta hasil pemeriksaan MRI bersesuaian dengan kriteria McDonald revisi 2010 perihal kategori perluasan dalam ruang (*dissemination in space, DIS*) dan pada saat dilakukan monitoring MRI ditemukan paling tidak satu lesi baru (baik lesi yang menyangat ataupun lesi yang tidak menyangat) yang bersesuaian dengan kategori perluasan dalam waktu (*dissemination in time, DIT*).
3. Satu episode serangan ADEM yang diikuti dengan sebuah manifestasi klinis nonensefalopati

dalam kurun waktu tiga atau empat bulan pasca onset gejala pertama, serta ditemukannya lesi MRI yang bersesuaian dengan kategori DIS pada kriteria McDonald revisi 2010.

4. Suatu kondisi manifestasi klinis tunggal pada sistem saraf pusat (CIS) yang tidak memenuhi kriteria ADEM dan pada pemeriksaan MRI bersesuaian dengan kategori DIS dan DIT pada kriteria McDonald revisi 2010 (dipergunakan hanya pada anak yang berusia lebih dari 12 tahun).

Pada pasien ini, kumpulan data manifestasi klinis dan hasil pemeriksaan penunjang bersesuaian dengan kriteria diagnosis multipel sklerosis pada anak. Pada pasien ini ditemukan keluhan penurunan penglihatan yang bersesuaian dengan kriteria kambuh dan remisi yang silih berganti sejak 1 tahun yang lalu, ditambah juga dengan keluhan serangan kejang berulang akibat tidak mengkonsumsi dan tidak kontrol ulang yang terjadi dengan interval waktu lebih dari 30 hari; kedua hal ini bersesuaian dengan **kriteia diagnosis pertama** ADSs.⁶ Pada pasien juga ditemukan hasil pemeriksaan MRI yang memperlihatkan lesi multipel di daerah predomnan multiple sklerosis, serta ditemukannya penambahan lesi pada saat dilakukan MRI evaluasi; kedua hal ini bersesuaian dengan **kriteria diagnosis kedua** ADSs, dimana sebelumnya telah memenuhi terminologi DIS dan DIT pada kriteria McDonald.⁹

Pasien selanjutnya diberikan tatalaksana pemberian metil prednisolon 1 x 500 mg iv selama 5 hari yang diikuti dengan terapi penurunan dosis jangka panjang metil prednisolon. Hal ini bersesuaian dengan kepastakaan yang menyatakan bahwa metil prednisolon dosis tinggi selama 3-5 hari pemberian merupakan terapi utama penyakit multipel sklerosis, dimana steroid ini digunakan dalam dosis 20-30 mg/kg berat badan yang dapat diikuti dengan steroid oral yang diturunkan secara bertahap dalam 2 hingga 6 minggu.¹²

Simpulan

Multipel sklerosis pada populasi anak merupakan suatu penyakit yang jarang ditemukan dan memiliki sejumlah variasi manifestasi klinis demielinasi atipikal. Kedua kondisi ini menyebabkan sulitnya diagnosis multiple sklerosis pada pasien anak, namun kemajuan teknologi pencitraan (MRI) dapat membantu mengenali kondisi MS pada pasien anak.

Daftar Pustaka

1. Chou IJ, Wang HS, Whitehouse WP, Constantinescu CS. Paediatric multiple sclerosis: update on diagnostic criteria, imaging, histopathology and treatment choices. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:1-12.
2. Sandi D, Berg E, Biernacki T, Vörös E, Klivényi P, Bereczki C. Pediatric multiple sclerosis and fulminant disease course: Features and approaches to treatment – A case report and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2018;53:13-9.
3. Ekmekci O. Pediatric multiple sclerosis and cognition: a review of clinical, neuropsychologic, and neuroradiologic features. *Behavioural Neurology.* 2017:1-11.
4. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, Djuric V, Zaletel I, Stevanovic D, dkk. Multiple sclerosis in pediatrics:

- current concepts and treatment options. *Neurol Ther.* 2016;5:131–43.
5. Gupta S, Gupt G, Mittal A. Paediatric multiple sclerosis – a rare sub-group: case report evaluating the role of visual evoked potentials in silent demyelinating lesion. *Int J Med Health Sci.* 2014;3:324-7.
 6. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology.* 2018;18:1-8.
 7. Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:216–21.
 8. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *MultScler.* 2013;19:1261–7.
 9. Banwell B, Arnold DL, Tillema JM. MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;87:88–96.
 10. Hemond C, Bakshi R. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8:1-22.
 11. Bø L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mørk SJ, et al. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocytic infiltration. *MultScler* 2003;9:231–323.
 12. Chabas A, Green AJ, Waubant E. Pediatric multiple sclerosis. *The Journal of American Society for Experimental Neuro Therapeutics.* 2006;3:264-75.
 13. Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17:1-12.
 14. Ochi H. Clinical features, diagnosis and therapeutic strategies in pediatric multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2017;8:33-9.
 15. Wang CX, Greenberg BM. Pediatric multiple sclerosis from recognition to practical clinical management. *Neurol Clin.* 2018;36:135-149.
 16. Filippi M, Rocca MA. Conventional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimag.* 2007;17:3–9.
 17. Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis : current concepts and consensus definitions. *Autoimmune Diseases.* 2013;12:1-12.
 18. Pick AM, Sweet DC, Begley KJ. A review of pediatric bacterial meningitis. *US Pharm.* 2016;41:41-5.
 19. Saharso D, Hidayati SN. Infeksi susunan saraf pusat. Dalam: Soetomenggolo T, Ismael S, editor. *Buku Ajar Neurologi Anak.* Jakarta:BP IDAI. 1999;p340-85.
 20. Rolak LA. Multiple sclerosis: It's Not The Disease You Thought It Was. *CM&R.* 2003;1:57-60.
 21. Alswaina N, Elkhamary SM, Shammari MA, Khan AO. Ophthalmic features of outpatient children diagnosed with intracranial space-occupying lesions by ophthalmologists. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22:327-30.
 22. Soomro BA, Khalid S, Alvi S. Analytic study of clinical presentation of intracranial space-occupying lesions in adult patients. *PJNS:* 2014;9:1-7.
 23. Jan MM. Clinical approach to children with suspected neurodegenerative disorders. *Neurosciences.* 2002;7:2-6.

