

NEURONA



MAJALAH KEDOKTERAN NEURO - SAINS PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS SARAF INDONESIA

Efek Levetiracetam dan Penambahan Fenitoin pada Kejadian Kejang Pascakraniotomi Pasien Tumor Intrakranial (Studi Pendahuluan)

Defisit Olfaktori dan Peningkatan Risiko Gangguan Fungsi Bahasa pada Lansia

Dinamika Kadar Nitrit Oksida Selama Stimulasi Karbondioksida dan *Cold Pressor Test* pada Pasien Migren

Hubungan Peningkatan Kadar Malondialdehida Plasma dengan Volume Infark *CT Scan* Kepala pada Stroke Iskemik Akut

Hubungan Nyeri Kepala Primer dengan Peningkatan Tekanan Darah dalam Kehamilan

Uji Validitas dan Reabilitas *Neurological Depression Disorders Inventory for Epilepsy (NDDI-E)* Versi Indonesia

Hubungan antara Profil Lipid dan Gangguan Memori pada Usia Paruh Baya

Hubungan Trigliserida Tidak Puasa dengan Kejadian Stroke Iskemik

Kompleks Tuberosklerosis dengan Bangkitan Tonik dan Atonik

Sindrom Tremor dan Ataksia Terkait *Fragile X (Fxtas)* : Risiko Laki-laki Pembawa Sifat Sindrom *Fragile X*

NEURONA

Majalah Kedokteran Neuro-Sains
(The Journal of Neuro Sciences)
Diterbitkan Triwulan oleh
Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf
Indonesia (Indonesia Neurological
Association)

Dewan Penasehat
Ketua Umum PERDOSSI Pusat
M. Hasan Machfoed

Ketua Kolegium Neurologi
Indonesia (KNI)
Harsono

*Pemimpin Umum/Penanggung
Jawab*
Abdul Gofir

Wakil Pemimpin Umum
Hartono Prabowo

Pemimpin Redaksi:
Tiara Aninditha

Sekretaris Redaksi:
Zulfa Hanif

Redaksi Pelaksana:
Yuda Turana
Fitri Octaviana
Riwanti Estiasari
Herlyani Khosama
Octaviani

Alamat Redaksi:
Departemen Neurologi FKUI/RSCM
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat
10530
Indonesia
Telp : 081380651980
Email: neurona.perdossi@gmail.com

Izin terbit :
Surat Keputusan Menteri Penerangan
Republik Indonesia
No.770/SK/Ditjen PPG/STI 1987
ISSN-0216-6402



**NEURONA
Akreditasi B**

DAFTAR ISI

Volume 31 Nomor 1 Desember 2013

Editorial	i
Daftar Isi	ii
Petunjuk Bagi Penulis	iii

Artikel Penelitian:

Efek Levotiracetam dan Penambahan Fenitoin pada Kejadian Kejang Pascakraniotomi Pasien Tumor Intrakranial (Studi Pendahuluan) <i>Astri Budikayanti, Meidianie Camellia, Tiara Aninditha, Setyo Widi Nugroho, Joedo Prihartono, Fitri Octaviana</i>	1
--	---

Defisit Olfaktori dan Peningkatan Risiko Gangguan Fungsi Bahasa pada Lansia <i>Stevanie Regina, Josephine Retno Widayanti, Nelly Tina Widjaja, Yuda Turana</i>	10
--	----

Dinamika Kadar Nitrit Oksida selama Stimulasi Karbondioksida dan Cold Pressor Test pada Pasien Migren <i>Yudy Goysal, Amiruddin Aliah, Irawan Jusuf</i>	14
---	----

Hubungan Peningkatan Kadar Malondialdehida Plasma dengan Volume Infark CT Scan Kepala pada Stroke Iskemik Akut <i>Retnaningsih, Giri Wicaksono, Maria Immaculata Widiastuti</i>	21
---	----

Hubungan Nyeri Kepala Primer dengan Peningkatan Tekanan Darah dalam Kehamilan <i>Raden Ajeng Dwi Pujiastuti, Khairul Surbakti, Hasan Sjahrir</i>	31
--	----

Uji Validitas dan Reabilitas Neurological Depression Disorders Inventory for Epilepsy (NDDI-E) Versi Indonesia <i>Izati Rahmi, Astri Budikayanti, Datri Nari Lastri, Herqutanto</i>	36
---	----

Hubungan antara Profil Lipid dan Gangguan Memori pada Usia Paruh Baya <i>Fatma Adhayani, Dina Listyaningrum, Hasan Sjahrir</i>	42
--	----

Hubungan Trigliserida Tidak Puasa dengan Kejadian Stroke Iskemik <i>Leny Wardaini, Dina Listyaningrum, Khairul Putra Surbakti, Darulkuhni Nasution</i>	47
--	----

Laporan Kasus:

Kompleks Tuberosklerosis dengan Bangkitan Tonik dan Atonik <i>Aris Catur Bintoro</i>	52
--	----

Tinjauan pustaka:

Sindrom Tremor dan Ataksia Terkait Fragile X (Fxtas): Risiko Laki-laki Pembawa Sifat Sindrom Fragile X <i>Tri Indah Winarni, Tanjung Ayu Sumeekar, Maria Belladonna, Farmaditya Eka Putra Mundhofir, Sultana Muhammad Hussein Faradz</i>	58
--	----

SINDROM TREMOR DAN ATAKSIA TERKAIT *FRAGILE X* (FXTAS): RISIKO LAKI-LAKI PEMBAWA SIFAT SINDROM *FRAGILE X*

FRAGILE X ASSOCIATED TREMOR ATAXIA SYNDROME (FXTAS): THE RISK OF MALE CARRIERS

Tri Indah Winarni*, Tanjung Ayu Sumekar*, Maria Belladona**, Farmađitya Eka Putra Mundhofir*, Sultana
Muhammad Hussein Faradz*

ABSTRACT

Fragile X associated tremor ataxia syndrome (FXTAS) is a progressive neurodegenerative disorders in elderly males who carry fragile X mental retardation 1 (FMR1) premutation allele (fragile X syndrome carrier). The risk of FXTAS is 13 times compared to normal males. Main clinical feature are intention tremor and ataxia. FXTAS frequently misdiagnosis with parkinsonism, cerebellar tremor, and multiple system atrophy (MSA). The prevalence is high and estimated to be 1:4848 in general population.

Keywords: FXTAS, carrier, fragile X syndrome.

ABSTRAK

Sindrom tremor dan ataksia terkait fragile X (FXTAS) merupakan penyakit neurodegeneratif progresif pada laki-laki pembawa sifat (*carrier*) sindrom fragile X (SFX) di usia dewasa tua. Risiko menderita FXTAS pada laki-laki pembawa sifat sindrom fragile X adalah 13 kali lipat dibandingkan laki-laki normal. Gejala utama FXTAS berupa tremor intensi dan ataksia. FXTAS seringkali mengalami kesalahan diagnosis karena gejalanya yang menyerupai parkinson, tremor serebellum, dan *multiple system atrophy* (MSA). Prevalensi FXTAS cukup tinggi pada populasi umum, yaitu sebesar 1:4848.

Kata Kunci: FXTAS, pembawa sifat, sindrom fragile X.

*Center for Biomedical Research (CEBIOR) FK Universitas Diponegoro, Semarang, **Staf Bagian Neurologi FK Universitas Diponegoro, Semarang. **Korespondensi:** triindahw@gmail.com.

PENDAHULUAN

Sindrom fragile X (SFX) merupakan penyebab terbanyak disabilitas intelektual (DI) yang diwariskan secara Mendel X terangkai. Kelainan fisik sangat bervariasi mulai dari yang ringan sampai berat, pada anak-anak umumnya gejala fisik kurang spesifik sehingga seringkali tidak terdiagnosis sebagai SFX. Kelainan fisik yang paling sering ditemukan adalah wajah yang memanjang, dahi menonjol, telinga panjang dan menonjol, langit-langit atas mulut yang tinggi dan sempit, hiperekstensi persendian, otot dan ligamen yang sangat lentur, serta ukuran testis yang besar (makroorkidisme) pada penderita laki-laki yang sudah akil balik.^{1,2} Pada populasi umum, prevalensi SFX diperkirakan sebesar 1:2500 pada laki-laki dan 1:4000 pada perempuan.^{3,4} Selain DI, gangguan perkembangan saraf yang paling sering ditemukan adalah gejala-gejala autisme.⁵ SFX merupakan kelainan genetika yang disebabkan oleh mekanisme *trinucleotide repeat expansion* (TREs) diseases,

yaitu penyakit yang disebabkan oleh pengulangan basa nukleotida *cytosine-guanin-guanin* (CGG) lebih dari 200 (alel bermutasi penuh/*full mutation*) pada regio promotor/*non-coding* gen *fragile X mental retardation 1* (FMR1).⁶ Pengulangan CGG diatas 54 (55-200) disebut sebagai alel premutasi yang ditemukan pada seorang pembawa sifat (*carrier*) SFX. Alel premutasi merupakan alel yang tidak stabil pada saat pembelahan meiosis dan dapat mengalami ekspansi menjadi alel bermutasi penuh dengan pada keturunan berikutnya melalui pembawa sifat perempuan. Pada laki-laki, alel premutasi stabil sehingga pembawa sifat laki-laki hanya menurunkan alel premutasi.^{7,8}

Alel gen FMR1 bermutasi penuh mengakibatkan inaktivasi gen FMR1 sehingga *fragile X mental retardation protein* (FMRP) tidak diproduksi dan mengakibatkan kelainan gangguan perkembangan saraf yang disebut SFX. Pada jumlah pengulangan CGG yang lebih kecil (alel premutasi)

Laporan Kasus

mengakibatkan peningkatan kadar *messenger ribonucleic acid* (mRNA) gen FMR1 yang dapat memicu terjadinya kelainan neurodegeneratif yang disebut FXTAS pada usia dewasa tua (>50 tahun).⁹ Prevalensi pembawa sifat diperkirakan cukup tinggi di populasi umum, yaitu sebesar 1:178 pada perempuan dan 1:400 pada laki-laki.¹⁰ Seorang pembawa sifat disebut sebagai *unaffected individual*, tetapi sejak awal tahun 2000, seorang pembawa sifat dilaporkan berisiko tinggi menderita kelainan terkait fragile X, khususnya FXTAS. Ditemukan 40% pembawa sifat laki-laki usia dewasa tua menderita FXTAS.¹¹ FXTAS merupakan kelainan neurodegeneratif yang bersifat progresif pada seorang pembawa sifat SFX.

Tahun 2005, *American College of Medical Genetics* (ACMG) mengeluarkan pedoman untuk melakukan pemeriksaan gen FMR1 untuk penderita tremor dan ataksia dengan onset pada usia dewasa tua.¹² Prevalensi FXTAS diestimasikan sebesar 1:4848 pada populasi umum.¹⁰ Tulisan ini bertujuan untuk meningkatkan kesadaran para klinisi terutama ahli neurologi, penyedia jasa kesehatan maupun masyarakat di Indonesia mengenai manifestasi klinis dari seorang pembawa sifat fragile-X, yaitu FXTAS. Penyakit ini seringkali mengalami kesalahan diagnosis sebagai penyakit Parkinson yang tidak spesifik (atipik), tremor serebelum, ataupun *multiple system atrophy*.^{13, 14}

Patogenesis dan Neuropatologi

Sejak ditemukan pada tahun 2001 oleh Dr. Hagerman, berbagai penelitian dilakukan untuk menemukan terapi target yang tepat, sehingga dapat dilakukan intervensi dini atau tindakan preventif jauh sebelum onset penyakit mengingat onset FXTAS terjadi pada usia dewasa tua.¹⁵ FXTAS merupakan kelainan yang dimediasi RNA. Pengulangan jumlah CGG pada regio promotor gen FMR1 diatas 62 mengakibatkan terjadinya peningkatan konsentrasi mRNA gen FMR1¹⁶ sebesar 2-8 kali pada pembawa sifat alel premutasi dibandingkan dengan orang normal. Peningkatan konsentrasi tersebut disebabkan oleh karena peningkatan proses transkripsi yang melibatkan fragmen pengulangan CGG di regio promotor, sehingga mekanisme ini disebut sebagai RNA *gain-of-function* yang merupakan patogenesis FXTAS.¹⁷⁻²⁰ Peningkatan jumlah pengulangan CGG

mengakibatkan protein pengikat RNA tidak terbentuk sehingga sel-sel mengalami disregulasi, dengan salah satu manifestasi kliniknya adalah FXTAS. Sellier dkk menemukan patofisiologi dari disregulasi pada sel premutasi yaitu terjadinya sekuestrasi *DiGeorge syndrome critical region 8* (DGCR8) dan pasangannya, DROSHA (enzim RNA III pada inti sel) sebagai *micro RNA* (miRNA) oleh pengulangan CGG alel premutasi, sehingga mengganggu proses maturasi *precursor micro RNA* (pre-miRNAs).^{19,21,22} Penemuan ini menjelaskan mekanisme timbulnya penyakit-penyakit akibat alel premutasi, antara lain FXTAS.

Pembentukan inklusi pada inti sel baik sel neuron maupun astrosit pada sistem saraf pusat penderita FXTAS merupakan gambaran neuropatologi *post-mortem* dengan pengecatan anti-ubiquitin. Hal tersebut membuktikan adanya disregulasi sel akibat "keracunan" mRNA gen FMR1 yang memicu timbulnya gejala-gejala neurodegeneratif pada FXTAS.^{23,24} Inklusi sel nampaknya menjadi penemuan patognomonik FXTAS dan jumlah inklusi berkorelasi dengan jumlah pengulangan CGG dan berat ringannya gejala klinis.²³ Seiring dengan semakin meluasnya gejala-gejala yang dilaporkan yang menyertai FXTAS, penelitian tentang gambaran neuropatologis dilakukan pada organ-organ selain sistem saraf pusat, dan pembentukan inklusi ditemukan pada susunan saraf tepi dan organ lainnya termasuk testis dan kelenjar pituitari.^{25,26}

Diagnosis dan Karakteristik Klinis

Gejala klinis berupa tremor intensi dan/atau ataksia merupakan kriteria diagnosis klinis mayor pada FXTAS dengan onset pada usia 60-65 tahun (Tabel 2).²⁷ Tremor intensi dapat diderita selama bertahun-tahun sebelum onset ataksia.²⁸ Seiring dengan progresifitas penyakit, *resting tremor* seringkali ditemukan pada FXTAS stadium akhir. Gejala ataksia pada umumnya terjadi 2 tahun setelah onset tremor intensi yaitu berupa gaya berjalan yang lambat dan seperti meluncur (*lurching*). Penderita mengalami kesulitan berdiri dan berjalan dengan posisi tandem.²⁹ Pedoman melakukan pemeriksaan gen FMR1 pada gangguan neurodegeneratif dapat dilihat di Tabel 1.²⁹

Tabel 1. Pedoman Pemeriksaan Gen *FMRI* pada Gangguan Neurodegeneratif

Rekomendasikan pemeriksaan gen *FMRI* jika pasien mempunyai gejala-gejala berikut:

- Onset ataksia serebelar yang tidak diketahui sebabnya pada usia diatas 50 tahun
- Onset tremor intensi yang tidak diketahui sebabnya diatas usia 50 tahun disertai parkinsonism atau defisit kognisi
- Pernah didiagnosis dengan *multiple system atrophy* (MSA)
- Ditemukan tanda PSM* pada T2 MRI
- Mempunyai keluarga dengan infertilitas/menopause sebelum usia 40 tahun
- Tremor intensi dan ataksia
- Mempunyai keluarga dengan disabilitas intelektual yang tidak diketahui sebabnya

*PSM: pedunkulus serebri media

Tabel 2. Kriteria Diagnosis FXTAS

Pemeriksaan dan Derajat	
Molekuler	
Mayor	Pengulangan CGG* 55-200 (alel premutasi)
Radiologis	
Mayor	Pada MRI tampak lesi pada jaras neuron pada pedunkulus serebri media (tanda PSM)
Minor	<ul style="list-style-type: none"> • Pada MRI tampak lesi jaras neuron serebral • Atrofi serebral derajat sedang sampai berat
Klinis	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> • Tremor intensi • Ataksia gait • Parkinsonism
Minor	<ul style="list-style-type: none"> • Defisit memori jangka pendek derajat sedang sampai berat • Defisit fungsi eksekutif
Neuropatologis	
Mayor	Inklusi FXTAS
Kategori Diagnosis	
Terdapat kriteria molekuler berupa pengulangan CGG (55-200), dan:	
Definite	Terdapat satu tanda radiologis mayor dan (i) satu gejala klinis mayor atau (ii) terdapat inklusi FXTAS
Probable	Terdapat satu tanda radiologis mayor dan satu gejala klinis minor atau dua gejala klinis mayor
Possible	Terdapat satu tanda radiologis minor dan satu gejala klinis mayor

*CGG: *cytosine-guanin-guanin*

Parkinsonism, merupakan kriteria diagnosis minor yang ditemukan pada 64% individu dengan FXTAS, meskipun Gejala rigiditas pada penderita biasanya ringan atau parkinsonism yang atipikal, seringkali dikatakan sebagai kombinasi gejala tremor, ataksia, dan parkinsonism yang ringan.^{27,29,30} Neuropati perifer pada ekstremitas inferior juga merupakan salah satu gejala klinis yang sering dikeluhkan terutama pada pria (rasa tebal dan sakit pada ekstremitas inferior). Gejala neuropati perifer

yang didapatkan pada pemeriksaan fisik adalah menurunnya refleks tendon, dan gangguan sensasi vibrasi yang menurun pada ujung distal ekstremitas inferior.^{31,32} Walaupun pemeriksaan elektromiografi, menunjukkan neuropati perifer pada 81% penderita FXTAS,³⁰ namun neuropati tidak termasuk dalam kriteria diagnosis mayor FXTAS.²⁷

Manifestasi lain yang dapat muncul antara lain berupa gangguan memori dan defisit fungsi eksekutif yang merupakan kriteria diagnosis minor

Laporan Kasus

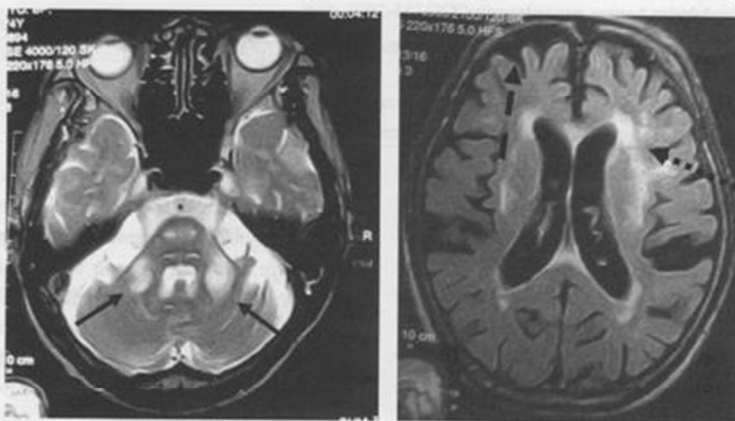
pada FXTAS.^{27,33,34} Penurunan fungsi kognitif dan memori biasanya terjadi bersamaan dengan munculnya tremor dan ataksia, namun beberapa individu dengan FXTAS telah mempunyai riwayat *attention deficit hyperactivity disorders* (ADHD) pada usia anak-anak.³⁵⁻³⁷ Defisit fungsi eksekutif dan proses visuospasial semakin memburuk dengan bertambahnya usia yang berakhir dengan penurunan fungsi kognitif yang luas.³⁸ Pada studi volumetrik neuroimaging tampak pula atrofi yang signifikan pada beberapa regio otak frontal yang merupakan pusat fungsi eksekutif termasuk korteks prefrontal dorsomedial dan dorsolateral, korteks orbitofrontal dan cingula anterior serta korteks parietal medial dan superior.³⁹ Kurang lebih 42% individu dengan FXTAS derajat berat menunjukkan penurunan fungsi kognitif yang berat dan sesuai dengan kriteria diagnosis dementia.⁴⁰

Gambaran Radiologis

FXTAS merupakan manifestasi klinis status molekuler seorang pembawa sifat yang berdampak terjadinya degenerasi pada jaringan substansia alba (jaras) maupun substansia grisea (pusat) otak.⁴¹ Gejala radiologis mayor FXTAS adalah tanda pedunkulus serebri media (PSM) berupa hiperintensitas pada T2-weighted MRI yang merupakan tanda adanya kerusakan jaras penghubung serebelum dengan batang otak (pons).^{27,42} Tetapi tanda PSM hanya ditemukan pada 60% laki-laki, sedangkan pada

perempuan hanya ditemukan sebesar 13%.^{42,43} Pada awalnya tanda PSM disimpulkan merupakan tanda spesifik FXTAS tetapi tanda ini dilaporkan ditemukan pula pada penderita tremor ringan, dan MSA.^{44,45} Meskipun merupakan gejala minor, atrofi serebral, dan serebelum ditemukan pada hampir semua kasus FXTAS.^{42,43} Dalam penelitian sebelumnya, kami menemukan beberapa penderita FXTAS yang merupakan penemuan pertama kali di Indonesia. Pada salah satu penderita, tanda PSM ditemukan pada penderita FXTAS yang asimtomatik (tidak ditemukan gejala tremor maupun ataksia). Pada pemantauan 1 tahun setelah dilakukan penapis biomolekuler, neurologis klinis, dan pemeriksaan radiologis pada penderita, ditemukan gejala klinis mayor berupa tremor dan ataksia derajat sedang.⁴⁶ Dari literatur terdahulu dilaporkan bahwa adanya tanda PSM pada pemeriksaan radiologis dapat menjadi prediktor munculnya FXTAS.⁴¹ Penderita FXTAS dengan tanda PSM mempunyai kecenderungan mengalami defisit fungsi kognitif yang lebih berat dan onset gejala lebih dini dibandingkan dengan penderita tanpa tanda PSM.⁴⁷

Penelitian dengan T1-weighted dan *diffusion tensor imaging* (DTI) dilaporkan keterlibatan talamus dan ganglion basalis (nukleus kaudatus, putamen, dan globus palidus) pada penderita FXTAS. Ganglia basalis dan talamus merupakan komponen utama jaringan *cortical-basal gangliathalamic-*



Gambar 1. Gambaran Radiologi FXTAS
 Petunjuk panah (→) merupakan gambaran tanda PSM, petunjuk panah (--->) menunjukkan gambaran atrofi serebri, dan tanda panah (----->) menunjukkan gambaran abnormalitas jaras otak.

cortical yang berfungsi dalam menerima, mengolah, mengintegrasikan, dan mengatur proses fungsi tertinggi korteks frontal yaitu berupa fungsi eksekutif.⁴⁸ Jaringan *cortical-basal ganglia-thalamic-cortical* tidak hanya penting dalam mengontrol gerakan motorik tetapi juga terlibat dalam mengontrol fungsi kognitif, motivasi dan proses emosi.⁴⁹ Kerusakan struktur talamus dan ganglia basalis yang dibuktikan dengan penurunan volume talamus dan ganglion basalis pada penderita FXTAS berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit.⁵⁰

Gambaran MRI lain yang dilaporkan antara lain berupa hiperintensitas jaras neuron pada pons, insula, splenium korpus kallosum, dan regio periventrikular. Pada pembawa sifat premutasi dengan atau tanpa FXTAS dapat dijumpai penipisan korpus kallosum, atrofi serebelum, dan abnormalitas jaras neuron terutama pada traktus frontoserebelar yang dapat dinilai dengan teknik *diffusion tensor imaging* (DTI).^{39,51-55} Hal-hal tersebut membuktikan bahwa toksisitas mRNA gen FMR1 mengawali terjadinya perubahan pada struktur otak sebelum onset klinik FXTAS.⁵⁶

Stadium dan Penetrasi

Perjalanan penyakit FXTAS pada umumnya diawali dengan munculnya gejala berupa tremor intensi pada pembawa sifat laki-laki berusia 60-an tahun. Penelitian longitudinal telah dilakukan untuk mengamati progresifitas FXTAS menemukan bahwa ataksia diperkirakan akan terjadi 2 tahun setelah onset tremor intensi. Gangguan keseimbangan akibat ataksia mengakibatkan penderita sering terjatuh terjadi 6 tahun setelah onset tremor intensi. Dependensi pada alat bantu jalan (kursi roda) diperkirakan 15 tahun setelah onset tremor intensi. Meninggal diperkirakan 25 tahun setelah onset tremor intensi.⁵⁷ Meskipun angka harapan hidup FXTAS mempunyai jarak yang sangat lebar yaitu antara 5-25 tahun, namun demikian progresifitas FXTAS sangatlah bervariasi dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan, stres, profil kesehatan, gaya hidup, dan penyakit yang menyertai FXTAS seperti hipertensi, kelainan terkait dengan otoimunisasi organ, maupun neuropati perifer.⁵⁸⁻⁶⁰

Individu dengan pengulangan jumlah CGG antara 70-100 (premutasi sedang) mempunyai risiko menderita FXTAS lebih besar dibandingkan dengan

individu yang mempunyai jumlah ulangan CGG antara 55-69 (premutasi kecil).^{11,61,62} Semakin tinggi jumlah pengulangan CGG semakin tinggi pula risiko menderita FXTAS.²³ Meskipun demikian penelitian yang dilakukan pada tikus *knock-in* (mempunyai alel premutasi) menunjukkan jumlah pembentukan inklusi pada otak ditemukan jauh lebih sedikit pada individu yang mempunyai jumlah pengulangan CGG diatas 150 (premutasi tinggi).⁶³ Tassone dkk⁶⁴, menemukan adanya hubungan yang bermakna antara jumlah pengulangan CGG dengan onset usia FXTAS. Jumlah pengulangan CGG dapat dijadikan sebagai prediktor onset usia penyakit.^{61,64,65} Penetrasi FXTAS juga ditemukan meningkat seiring dengan peningkatan usia. Pada usia 50-59 tahun penetrasi FXTAS adalah 17%, penetrasi akan meningkat menjadi 38% pada kelompok usia 60-69 tahun, kemudian menjadi 47% pada kelompok usia 70-79 tahun dan pada usia diatas 80 tahun kejadian FXTAS ditemukan sangat tinggi yaitu sebesar 75%.¹¹ Seorang pembawa sifat laki-laki mempunyai risiko 13 kali lebih besar menderita FXTAS dibandingkan dengan laki-laki normal (alel dengan pengulangan CGG 4-54).¹¹

Pembawa sifat laki-laki lebih berisiko menderita FXTAS dibandingkan dengan pembawa sifat perempuan (perempuan 16,5%; laki-laki 40%).^{11,66,67} Hal tersebut disebabkan karena rasio inaktivasi kromosom X menentukan penetrasi FXTAS pada pembawa sifat perempuan. Pada umumnya inaktivasi kromosom X terjadi secara random pada masa-masa awal perkembangan zigot, dengan perbandingan 50:50 (aktif:inaktif). Dalam kondisi tertentu dapat terjadi keadaan yang disebut *skewed form X inactivation* sehingga pada akhirnya perbandingan bergeser menjadi >80:<20.⁶⁸ Apabila kromosom X yang mengandung alel premutasi dominan aktif (>80), semakin besar kemungkinan mengalami toksisitas mRNA gen FMR1 pada otak, semakin besar pula risiko individu tersebut menderita FXTAS.⁶⁹

Keparahan FXTAS ditentukan berdasarkan dampak gejala klinis terhadap aktifitas sehari-hari (*activities of daily living/ADL*). Stadium FXTAS dibagi menjadi 0-6 berdasarkan dampak gangguan terhadap ADL. Stadium 0 tidak ditemukan gejala klinis, Stadium 1 gejala tremor dan/atau gangguan

Laporan Kasus

keseimbangan yang sangat ringan, Stadium 2 adanya tremor dan/atau gangguan keseimbangan yang secara minimal mempengaruhi ADL, Stadium 3 tremor dan/atau gangguan keseimbangan yang nyata dan secara bermakna mengganggu ADL, Stadium 4 tremor yang parah dan/atau gangguan keseimbangan yang berat sehingga penderita memerlukan alat bantu jalan seperti tongkat ataupun tripod, Stadium 5 penderita menggunakan kursi roda untuk aktifitas sehari-hari, dan Stadium 6 penderita hanya terbaring di tempat tidur (*bedridden*).^{38, 70}

Tatalaksana

Pengobatan ditujukan pada penyebab penyakit (terapi target) untuk menghilangkan toksisitas mRNA gen *FMRI* pada otak sampai sekarang belum ditemukan. Pendekatan pengobatan sampai saat ini masih terbatas pada pengobatan simptomatik FXTAS antara lain tremor, ataksia, neuropati perifer, dan penurunan fungsi kognitif telah banyak dilakukan untuk mengurangi keluhan yang berdampak pada aktifitas sehari-hari. Pengobatan tersebut terbukti dapat mengurangi gejala klinis dan juga bertujuan untuk mengurangi beban keluarga dalam merawat penderita FXTAS. Obat-obat golongan β -bloker, primidone, and topiramate terbukti bermanfaat mengurangi gejala tremor.⁷¹ Pemasangan *deep brain stimulation* bilateral dilaporkan dapat meringankan gejala tremor intensi yang berat, tetapi metode ini juga dilaporkan dapat memperberat gejala ataksia.⁷² Pengobatan dengan menggunakan farmakoterapi untuk gejala ataksia pada umumnya tidak menunjukkan efektivitas. Terapi fisik dengan memanfaatkan jasa pelatih dapat membantu meningkatkan kekuatan otot dan stabilitas keseimbangan.^{73,74} Pengobatan terhadap gejala minor maupun penyakit yang menyertai FXTAS seperti neuropati perifer, dan hipertensi penting dilakukan oleh karena hipertensi yang tidak terkontrol dilaporkan dapat mempercepat progresivitas FXTAS.⁴⁶

Alel premutasi gen *FMRI* merupakan faktor risiko FXTAS. Terdapat faktor-faktor yang menjadi pemicu munculnya FXTAS yang harus diwaspadai sehingga tindakan pencegahan baik terhadap timbulnya FXTAS maupun terhadap progresivitas FXTAS sangat penting dilakukan sejak dini. Faktor

lingkungan seperti merokok, polutan, kemoterapi, dan obat-obat anestesi umum merupakan faktor-faktor yang dilaporkan dapat memicu dan mempercepat progresivitas FXTAS.^{56,75}

KESIMPULAN

FXTAS merupakan penyakit neurodegeneratif pada laki-laki dewasa tua pembawa sifat SFX. Gejala klinis yang khas, berupa tremor intensi kemudian diikuti gejala ataksia yang menandai progresivitas FXTAS. Pemeriksaan gen *FMRI* sangat disarankan pada penderita gangguan gerak "khas FXTAS" khususnya laki-laki yang mempunyai cucu dengan diabilitas intelektual (oleh karena SFX diturunkan secara Mendel X terangkai), untuk menentukan diagnosis nya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hagerman RJ. Physical and behavioral phenotype. Dalam: Hagerman RJ and Hagerman PJ, editor. Fragile x syndrome: diagnosis, treatment and research. Edisi ketiga. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2002, hlm. 3-109.
2. Mundhofir FEP, Winarni TI, Nillesen W, van Bon BWM, Schepens M, Ruiterkamp-Versteeg M, dkk. Prevalence of fragile x syndrome in males and females in Indonesia. *World J Med Genet.* 2012;2:15-22.
3. Hagerman PJ. The fragile x prevalence paradox. *J Medical Genet.* 2008;45:498-9.
4. Song FJ, Barton P, Sleightholme V, Yao GL, Fry-Smith A. Screening for fragile x syndrome: a literature review and modelling study. *Health Technol Assess.* 2003;7:1-106.
5. Harris SW, Hessel D, Goodlin-Jones B, Ferranti J, Bacalman S, Barbato I, dkk. Autism profiles of males with fragile x syndrome. *Am J Ment Retard.* 2008;113:427-38.
6. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat rev Genet.* 2005;6:743-55.
7. Pearson CE, Nichol Edamura K, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat rev Genet.* 2005;6:729-42.
8. Nolin SL, Brown WT, Glicksman A. Expansion of the fragile x CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet.* 2003;72:454-64.
9. Maddalena A, Richards CS, McGinniss MJ, Brothman A, Desnick RJ, Grier RE, dkk. Technical standards and guidelines for fragile x: the first of a series of

- disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee. *Genet Med.* 2001;3:200-5.
10. Hantash FM, Goos DM, Crossley B, Anderson B, Zhang K, Sun W, dkk. FMR1 premutation carrier frequency in patients undergoing routine population-based carrier screening: insights into the prevalence of fragile x syndrome, fragile x-associated tremor/ataxia syndrome, and fragile x-associated primary ovarian insufficiency in the United States. *Genet Med.* 2011;13:39-45.
 11. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA, dkk. Penetrance of the fragile x-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA.* 2004;291:460-9.
 12. McConkie-Rosell A, Finucane BM, Cronister AC, Abrams L, Bennett RL, Pettersen BJ. Genetic counseling for fragile x syndrome: Updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counseling.* 2005;14:249-70.
 13. Kamm C, Healy DG, Quinn NP, Wullner U, Moller JC, Schols L, dkk. The fragile x tremor ataxia syndrome in the differential diagnosis of multiple system atrophy: data from the EMSA Study Group. *Brain.* 2005;128:1855-60.
 14. Tan EK, Zhao Y, Puong KY, Law HY, Chan LL, Yew K, dkk. Fragile X premutation alleles in SCA, ET, and parkinsonism in an Asian cohort. *Neurology.* 2004;63(2):362-3.
 15. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, dkk. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile x. *Neurology.* 2001;57:127-30.
 16. Hoem G, Raske CR, Garcia-Arocena D, Tassone F, Sanchez E, Ludwig AL, dkk. CGG-repeat length threshold for FMR1, RNA pathogenesis in a cellular model for FXTAS. *Hum Mol Genet.* 2011;20:2161-70.
 17. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;66:6-15.
 18. Tassone F, Beilina A, Carosi C, Albertosi S, Bagni C, Li L, dkk. Elevated FMR1 mRNA in premutation carriers is due to increased transcription. *RNA.* 2007;13:555-62.
 19. Hagerman PJ. Current Gaps in Understanding the Molecular Basis of FXTAS. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2012;2.
 20. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet.* 2004;74:805-16.
 21. Sellier C, Freyermuth F, Tabet R, Tran T, He F, Ruffenach F, dkk. Sequestration of DROSHA and DGCR8 by expanded CGG RNA repeats alters microRNA processing in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Cell reports.* 2013;3:869-80.
 22. Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): pathology and mechanisms. *Acta neuropathologica.* 2013;126:1-19.
 23. Greco CM, Berman RF, Martin RM, Tassone F, Schwartz PH, Chang A, dkk. Neuropathology of fragile x-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain.* 2006;129:243-55.
 24. Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F, Chudley AE, Del Bigio MR, Jacquemont S, dkk. Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile x carriers. *Brain.* 2002;125:1760-71.
 25. Greco CM, Soontarapornchai K, Wirojanan J, Gould JE, Hagerman PJ, Hagerman RJ. Testicular and pituitary inclusion formation in fragile X associated tremor/ataxia syndrome. *J Urol.* 2007;177:1434-7.
 26. Gokden M, Al-Hinti JT, Harik SI. Peripheral nervous system pathology in fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neuropathology.* 2009;29:280-4.
 27. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, dkk. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet.* 2003;72:869-78.
 28. Juncos JL, Lazarus JT, Rohr J, Allen EG, Shubeck L, Hamilton D, dkk. Olfactory dysfunction in fragile x tremor ataxia syndrome. *Mov Disord.* 2012;27:1556-9.
 29. Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, dkk. Fragile x-associated tremor/ataxia syndrome: Clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord.* 2007;22:2018-30.
 30. Apartis E, Blancher A, Meissner WG, Guyant-Marechal L, Maltete D, De Broucker T, dkk. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology.* 2012;79:1898-907.
 31. Berry-Kravis E, Goetz CG, Leehey MA, Hagerman RJ, Zhang L, Li L, dkk. Neuropathic features in fragile x premutation carriers. *Am J Med Genet.* 2007;143:19-26.
 32. Hagerman RJ, Coffey SM, Maselli R, Soontarapornchai K, Brunberg JA, Leehey MA, dkk. Neuropathy as a presenting feature in fragile x-associated tremor/ataxia syndrome. *Am J Med Genet.* 2007;143:2256-60.

Laporan Kasus

33. Hagerman RJ, Greco C, Chudley A, Leehey M, Tassone F, Grigsby J, dkk. Neuropathology and neurodegenerative features in some older male premutation carriers. 10th International Workshop on Fragile x Syndrome and x Linked Mental Retardation. Frascati, Italy, September 19-222001.
34. Hagerman PJ, Hagerman RJ. Fragile x-associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10:25-30.
35. Chonchaiya W, Au J, Schneider A, Hessel D, Harris SW, Laird M, dkk. Increased prevalence of seizures in boys who were probands with the FMR1 premutation and co-morbid autism spectrum disorder. *Hum Genet.* 2012;131:581-9.
36. Farzin F, Perry H, Hessel D, Loesch D, Cohen J, Bacalman S, dkk. Autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X premutation. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27:137-44.
37. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB, Harris SW, Gane LW, dkk. Clinical involvement and protein expression in individuals with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet.* 2000;91:144-52.
38. Bacalman S, Farzin F, Bourgeois JA, Cogswell J, Goodlin-Jones BL, Gane LW, dkk. Psychiatric phenotype of the fragile x-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in males: newly described fronto-subcortical dementia. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:87-94.
39. Hashimoto R-i, Javan AK, Tassone F, Hagerman RJ, Rivera SM. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in fragile x-associated tremor/ataxia syndrome. *Brain.* 2011;134:863-78.
40. Seritan AL, Nguyen DV, Farias ST, Hinton L, Grigsby J, Bourgeois JA, dkk. Dementia in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): comparison with Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:1138-44.
41. Rivera SM, Stebbins GT, Grigsby J. Radiological findings in FXTAS. Dalam: Kravis TEB, editor. *The Fragile X Tremor Ataxia Syndrome.* New York: Springer, 2010.
42. Brunberg JA, Jacquemont S, Hagerman RJ, Berry-Kravis EM, Grigsby J, Leehey MA, dkk. Fragile x premutation carriers: Characteristic MR imaging findings in adult males with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *Am J Neuroradiol.* 2002;23:1757-66.
43. Adams JS, Adams PE, Nguyen D, Brunberg JA, Tassone F, Zhang W, dkk. Volumetric brain changes in females with fragile x-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology.* 2007;69:851-9.
44. Storey E, Billimoria P. Increased T2 signal in the middle cerebellar peduncles on MRI is not specific for fragile X premutation syndrome. *J Clin Neurosci.* 2005;12:42-3.
45. Sadeh M, Lossos A. Cerebellar T2 hyperintensities in a patient with tremor. *Neurology.* 2008;70:578.
46. Winarni TI, Mundhofir FE, Ediati A, Belladonna M, Nillesen WM, Yntema HG, dkk. The fragile x-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS) in Indonesia. *Clin Genetics.* 2013;83:263-8.
47. Juncos JL, Lazarus JT, Graves-Allen E, Shubeck L, Rusin M, Novak G, dkk. New clinical findings in the fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS). *Neurogenetics.* 2011;12:123-35.
48. Stocco A, Lebiere C, Anderson JR. Conditional routing of information to the cortex: a model of the basal ganglia's role in cognitive coordination. *Psychological Rev.* 2010;117:541-74.
49. Haber SN, Calzavara R. The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res Bull.* 2009;78:69-74.
50. Wang JY, Hagerman RJ, Rivera SM. A multimodal imaging analysis of subcortical gray matter in fragile X premutation carriers. *Mov Disord.* 2013;28:1278-84.
51. Loesch DZ, Kotschet K, Trost N, Greco CM, Kinsella G, Slater HR, dkk. White matter changes in basis pontis in small expansion FMR1 allele carriers with parkinsonism. *Am J Med Genet B.* 2011;156B: 502-6.
52. Hashimoto R, Srivastava S, Tassone F, Hagerman RJ, Rivera SM. Diffusion tensor imaging in male premutation carriers of the fragile x mental retardation gene. *Mov Disord.* 2011;26:1329-36.
53. Wang JY, Hessel DH, Hagerman RJ, Tassone F, Rivera SM. Age-dependent structural connectivity effects in fragile x premutation. *Archives Neurol.* 2012;69:482-9.
54. Moris G, Arias M, Lopez MV, Alvarez V. Hyperintensity in the basis pontis: atypical neuroradiological findings in a woman with FXTAS. *Mov Disord.* 2010;25:649-50.
55. Battistella G, Niederhauser J, Fornari E, Hippolyte L, Gronchi Perrin A, Lesca G, dkk. Brain structure in asymptomatic FMR1 premutation carriers at risk for fragile x-associated tremor/ataxia syndrome. *Neurobiol Aging.* 2013;34:1700-7.
56. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol.* 2013;12:786-98.
57. Leehey MA, Berry-Kravis E, Min SJ, Hall DA, Rice CD, Zhang L, dkk. Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Mov*

- Disord. 2007;22:203-6.
58. Hamlin AA, Sukharev D, Campos L, Mu Y, Tassone F, Hessl D, dkk. Hypertension in FMR1 premutation males with and without fragile x-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1304-9.
 59. Winarni TI, Chonchaiya W, Sumekar TA, Ashwood P, Morales GM, Tassone F, dkk. Immune-mediated disorders among women carriers of fragile x premutation alleles. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:2473-81.
 60. Coffey SM, Cook K, Tartaglia N, Tassone F, Nguyen DV, Pan R, dkk. Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet*. 2008;146A:1009-16. .
 61. Jacquemont S, Leehey MA, Hagerman RJ, Beckett LA, Hagerman PJ. Size bias of fragile X premutation alleles in late-onset movement disorders. *J Med Genet*. 2006;43:804-9.
 62. Sevin M, Kutalik Z, Bergman S, Vercelletto M, Renou P, Lamy E, dkk. Penetrance of marked cognitive impairment in older male carriers of the FMR1 gene premutation. *J Med Genet*. 2009;46:818-24.
 63. Brouwer JR, Huizer K, Severijnen LA, Hukema RK, Berman RF, Oostra BA, dkk. CGG-repeat length and neuropathological and molecular correlates in a mouse model for fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *J Neurochem*. 2008;107:1671-82.
 64. Tassone F, Adams J, Berry-Kravis EM, Cohen SS, Brusco A, Leehey MA dkk. CGG repeat length correlates with age of onset of motor signs of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Am J Med Genet B*. 2007;144B:566-9.
 65. Leehey MA, Berry-Kravis E, Goetz CG, Zhang L, Hall DA, Li L, dkk. FMR1 CGG repeat length predicts motor dysfunction in premutation carriers. *Neurology*. 2008;70:1397-402.
 66. Hagerman RJ, Jacquemont S, Tassone F, Greco C, Brunberg J, Hessl D, dkk. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) involvement in females. *Am J Hum Genetic*. 2004;74(5):1051-1056.
 67. Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, Pagonabarraga J, Xuncia M, Badenas C, Kulisevsky J, dkk. Penetrance of FMR1 premutation associated pathologies in fragile X syndrome families. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:1359-62.
 68. Amos-Landgraf JM, Cottle A, Plenge RM, Friez M, Schwartz CE, Longshore J, dkk. X chromosome-inactivation patterns of 1,005 phenotypically unaffected females. *Am J Hum Genetic*. 2006;79:493-9.
 69. Berry-Kravis E, Potanos K, Weinberg D, Zhou L, Goetz CG. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in sisters related to X-inactivation. *Annals Neurol*. 2005;57:144-7.
 70. Tassone F, Berry-Kravis E. *Fragile x-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS)*. New York, NY: Springer-Verlag New York Inc.; 2011.
 71. Hall DA, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Rice CD, Leehey MA. Symptomatic treatment in the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Mov Disord*. 2006;21:1741-4.
 72. Ferrara JM, Adam OR, Ondo WG. Treatment of fragile-x-associated tremor/ataxia syndrome with deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2009;24:149-51.
 73. Hagerman RJ, Hall DA, Coffey S, Leehey M, Bourgeois J, Gould J, dkk. Treatment of fragile x-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS) and related neurological problems. *Clin Interv Aging*. 2008;3:251-62.
 74. Hall DA, O'Keefe JA. Fragile x-associated tremor ataxia syndrome: the expanding clinical picture, pathophysiology, epidemiology, and update on treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2012;2.
 75. Paul R, Pessah IN, Gane L, Ono M, Hagerman PJ, Brunberg JA, dkk. Early onset of neurological symptoms in fragile X premutation carriers exposed to neurotoxins. *Neurotoxicology*. 2010;3:399-402.