

GAMBARAN PENILAIAN KLINIS UNTUK SINDROM FRAGILE X PADA PENYANDANG RETARDASI MENTAL

CLINICAL ASSESSMENT OF FRAGILE X SYNDROME IN PATIENTS WITH MENTAL RETARDATION

Eny Waeningsih, *Siti Aminah, * Paulus Anam Ong*

ABSTRACT

Introduction: Fragile X syndrome (FXS) is the commonest form of X-linked inherited mental retardation. FXS patients show characteristic abnormalities, such as long and narrow face, prominent ears, testicular enlargement, cognitive impairment, hyperactivity, and autistic behavior. Abnormalities in FXS are associated with CGG tri-nucleotide repeat of the untranslated region 5' of the FMRI > 200 CGG (full mutation), rendering it non-functional. Laing and Vries clinical checklist (LVCC) for FXS can be used for screening with ≥ 5 points suggest further genetic examination for FXS.

Aims: To demonstrate the use of LVCC in patients with mental retardation and to investigate the most common clinical signs in patients with ≥ 5 points.

Method: This was a cross-sectional study in males with mental retardation from special-education schools of Cipaganti and Cibiru in Bandung. The subjects underwent examination using LVCC. Clinical signs from subjects with ≥ 5 points were compared with clinical signs from subjects with <5 points. Data was analyzed by Chi-square test.

Results: In this study, we recruited 50 males with mental retardation. Seven males (14 %) scored ≥ 5 points and 43 males (86 %) scored <5 points. The significant abnormalities were ear abnormality and personality disorder ($p=0.024$ and $p=0.017$).

Discussion: There were 7 males with LVCC score ≥ 5 requiring genetic examination for FXS, with statistically significant subtest for ear abnormalities and personality disorder.

Keywords: Clinical checklist, FMRI, Fragile X syndrome, mental retardation

ABSTRAK

Pendahuluan: Sindrom fragile X (SFX) merupakan bentuk paling umum dari retardasi mental (RM) yang diwariskan secara X-linked. Namun penegakan diagnosis SFX masih sulit dan membutuhkan biaya. Daftar tilik Laing dan Vries dapat digunakan sebagai tes penyaring dengan nilai potingskor ≥ 5 berarti berhubungan dengan SFX.

Tujuan: Mengetahui gambaran penggunaan daftar tilik Laing dan Vries pada orang dengan retardasi mental dan mengetahui subttes tanda klinis yang sering muncul pada skor ≥ 5 .

Metode: Penelitian ini merupakan potong lintang terhadap anak dan dewasa laki-laki penyandang retardasi mental di Sekolah Luar Biasa (SLB) Cipaganti dan Cibiru, Bandung. Subyek dilakukan pemeriksaan daftar tilik Laing dan Vries; lalu dibandingkan gambaran klinis subyek yang memiliki nilai ≥ 5 dengan subyek bernilai <5. Data dianalisis menggunakan uji Chi square.

Hasil: Dari 50 subyek dengan rerata usia 16 (6-49) tahun, didapatkan 7 orang (14%) dengannilai ≥ 5 , 43 orang (86%) dengan nilai <5. Nilai χ^2 signifikan ditemukan pada kelainan telinga dan gangguan personalitas ($p=0,024$ dan $p=0,017$).

Diskusi: Didapatkan 7 subyek dengan nilai ≥ 5 memerlukan pemeriksaan lanjutan untuk SFX dengan subttes yang bermakna secara statistik adalah kelainan telinga dan gangguan personalitas.

Kata kunci: Daftar tilik, retardasi mental, sindroma Fragile X

*Departemen Neurologi FK Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

Korespondensi: dr_eny_w@yahoo.com

PENDAHULUAN

Fragile X syndrome atau sindrom *Fragile X* (SFX) merupakan bentuk paling umum dari retardasi mental yang diwariskan secara *X-linked*. Pasien SFX menunjukkan kelainan fisik dan perilaku, seperti wajah panjang dan sempit, telinga yang menonjol, pembesaran testis, gangguan kognitif, hiperaktif, dan perilaku autis. Hampir seluruh kelainan dari SFX berkaitan dengan pengulangan CGG pada daerah *untranslated 5'* dari gen FMR1. Pada individu normal di daerah ini memiliki pengulangan CGG antara 6 hingga 54 pengulangan, pada orang dengan SFX pengulangan akan lebih dari 200, sehingga gen FMR1 akan menjadi tidak berfungsi.¹⁻⁵

Gangguan SFX disebabkan oleh mutasi gen pada kromosom X. Gen yang rusak berada pada area kromosom yang tampak rapuh, sehingga disebut sindrom *Fragile X*.⁶ SFX merupakan penyebab keterbelakangan mental genetika/herediter kedua setelah sindrom Down, pada pola pewarisan secara *X-linked*. Prevalensi SFX pada laki-laki adalah sebesar 1 dari 3600-4000 kelahiran, sedangkan pada perempuan sebesar 1 dari 4000-6000 kelahiran. Perempuan memiliki angka prevalensi lebih rendah karena seluruh laki-laki dengan mutasi penuh FMR1 akan memiliki SFX, sedangkan pada perempuan mutasi penuh FMR1 sebagian tidak mengalami kelainan perilaku, kognitif maupun fisik dari SFX.^{2-3, 7-8}

Diagnosis laboratorium SFX adalah dengan pemeriksaan DNA menggunakan teknik molekuler seperti *southern blotting* atau *polymerase chain reaction* (PCR). Selain itu, uji saring SFX dengan teknik sitogenetika khusus juga dapat mendiagnosis SFX pada sebagian besar penderita laki-laki (99 %) dan pada penderita perempuan (90%-95%). Iqbal dkk melaporkan perbandingan hasil analisis DNA langsung untuk pengulangan CGG dengan pemeriksaan sitogenetika menunjukkan hasil yang sama untuk diagnosis SFX dalam sebuah studi dengan sampel 434 pasien retardasi mental (RM) di Jepang.⁶

Vries dkk melakukan uji saring dengan menggunakan pemeriksaan fisik dan penilaian klinis untuk mendiagnosis SFX berdasarkan 7 karakteristik, yaitu riwayat keluarga dengan RM, wajah yang memanjang, telinga menonjol (*prominent*), sendi jari yang hiperekstensi, kulit yang halus, testis yang besar, dan gangguan kepribadian. Vries dkk menggunakan sistem penilaian klinis yang digugah oleh Laing dkk dan menambahkan tiga komponen dan setiap karakteristik diberikan nilai tertentu, untuk mempermudah penggunaan sistem daftar tilik. Cara ini disebut *Clinical Scoring Laing and Vries for Fragile X Syndrome* (Daftar tilik Laing dan Vries untuk SFX). Nilai potong skor ≥ 5 pada pemeriksaan ini dikatakan berhubungan dengan pengulangan CGG dari FMR1 pada SFX dengan sensitivitas 100 % dan spesifisitas 87 %, sehingga dapat digunakan sebagai uji penyaring pasien RM.⁹

Diagnosis SFX di Indonesia masih sulit karena keterbatasan fasilitas di daerah tertentu dan pemeriksaan memerlukan waktu lama serta biaya yang tinggi. Oleh karena itu, dengan adanya daftar tilik Laing dan Vries maka dapat dilakukan pemeriksaan lanjutan dengan tepat dan efektif sesuai dengan kecurigaan diagnosis ke arah SFX. Deteksi dini ini dan konseling terhadap keluarga dapat mengurangi angka kejadian SFX, sehingga mengurangi beban moril maupun materil/ekonomi dari keluarga tersebut.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik secara potong lintang terhadap anak dan dewasa laki-laki dengan retardasi mental di Sekolah Luar Biasa (SLB) Cipaganti dan SLB Cibiru, Bandung. Kriteria eksklusi berupa kelainan sindroma Down. Dilakukan pemeriksaan daftar tilik Laing dan Vries untuk SFX dan penilaian klinis yang paling banyak muncul pada penyandang retardasi mental. Terdapat tujuh tanda klinis yang diperiksa dalam daftar tilik Laing dan Vries dengan tiga skala penilaian untuk gejala,

yaitu nilai nol (0) jika tanpa tanda klinis, satu (1) untuk tanda klinis ringan atau sedang, dan dua (2) untuk tanda klinis berat. Penilaian klinis riwayat keluarga bernilai dua jika riwayat ditemukan pada keluarga inti; wajah yang memanjang (dinilai menggunakan indeks morfologi); telinga menonjol (diukur menggunakan kurva standar pengukuran telinga); hiperekstensi sendi (bernilai dua bila lebih dari 90°); pemeriksaan kulit tangan (dilakukan secara subyektif); pengukuran volume testis (menggunakan orchidometer); dan penilaian gangguan kepribadian (dinilai secara subyektif oleh peneliti). Uji statistik antara hasil penilaian klinis dengan skor menggunakan uji *Chi-square*.

HASIL

Didapatkan 50 subyek dari perhitungan awal minimal 36 sampel, sebanyak 54 % subyek berasal dari SLB Cibiru dan 46 % subyek dari SLB Cipaganti, Bandung. Rentang usia subyek adalah 6 hingga 49 tahun dengan rerata usia 16 tahun. Berdasarkan daftar tilik klinis Laing dan Vries, sebanyak 14 % subyek memiliki nilai ≥ 5 , dengan skor minimal adalah 0 dan skor tertinggi adalah 7 (Tabel 1).

Tabel 1. Subtes Klinis dari Penilaian Daftar Tilik Laing dan Vries untuk Nilai <5 (n=41) dan ≥ 5 (n=9)

Penilaian Klinis SFX	Nilai Skor		Total	x ²	P (2-sided)
	≥ 5	< 5			
Riwayat keluarga dengan RM					
• Ya	0	1	1	0,166	0,684
• Tidak	7	42	49		
Wajah yang memanjang					
• Ya	7	32	39	2,296	0,130
• Tidak	0	11	11		
Telinga menonjol					
• Ya	5	12	17	5,081*	0,024
• Tidak	2	31	33		
Sendi jari yang hiperekstensi					
• Ya	2	3	5	3,119	0,077
• Tidak	5	40	45		
Kulit yang halus					
• Ya	0	2	2	0,339	0,560
• Tidak	7	41	48		
Testis yang besar**					
• Ya	2	4	6	2,429	0,119
• Tidak	2	21	23		
Gangguan kepribadian					
• Ya	6	16	22	5,748*	0,017
• Tidak	1	27	28		

RM: retardasi mental; x²: *Chi-square*

*Signifikan dengan $p < 0,05$, **Dihitung hanya pada sampel postpubertas (>12 tahun, $n=29$)

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian ini terdapat 7 subyek yang memiliki nilai potong skor daftar tilik Laing dan Vries ≥ 5 , yang memerlukan pemeriksaan lanjutan untuk SFX. Rossel dkk mengemukakan bahwa secara garis besar orang dengan SFX dapat dikategorikan menjadi mutasi penuh (termetilasi) dan premutasi (tidak menunjukkan gejala/*unaffected*). Fenotip pada orang SFX mutasi penuh sudah sejak lama diketahui, akan tetapi seiring perkembangan mutasi pada gen FMR1, gejala klinis berkaitan dengan SFX dapat dilihat

sebagai sebuah tahapan, yakni kelainan premutasi memiliki kelainan klinis yang ringan hingga sedang dan kelainan pada mutasi penuh dapat muncul dengan kelainan klinis berat, dan gejala ini sangat relevan dengan kelainan genetik yang dialami.¹⁰⁻¹¹ Pada penelitian yang dilakukan Vries dkk di Belanda dengan menggunakan daftar tilik Laing dan Vries terhadap 896 laki-laki dan 685 perempuan dengan retardasi mental, seluruh subyek dilakukan analisis DNA dan 11 dari mereka terdiagnosis SFX dengan nilai skor ≥ 5 . Pemeriksaan daftar tilik Laing dan Vries untuk SFX memiliki sensitivitas 100 % dan spesifisitas 87 %. Pada penelitian ini dilaporkan peserta penelitian dengan diagnosis SFX paling banyak menunjukkan kelainan klinis berupa wajah panjang dan pembesaran testis (masing-masing 67 %).⁹

Adanya satu atau lebih dari gejala klinis pada laki-laki dengan retardasi mental tidak spesifik terhadap adanya SFX, akan tetapi penilaian dari kombinasi dari gejala yang ada dapat digunakan sebagai pertimbangan SFX sebagai penyebab dari retardasi mental. Penyandang retardasi mental yang mempunyai skor daftar tilik klinis Laing dan Vries untuk sindroma *Fragile X* yang menunjukkan nilai ≥ 5 merupakan kandidat SFX, dan sebaiknya dilanjutkan dengan pemeriksaan diagnostik SFX antara lain dengan pemeriksaan sitogenetik, metilasi, dan pengulangan CGG.

KESIMPULAN

Dalam penelitian ini didapatkan 14 % laki-laki retardasi mental dengan nilai skor ≥ 5 berdasarkan daftar tilik klinis Laing dan Vries. Kelainan pada telinga dan gangguan kepribadian pada orang dengan kemungkinan SFX menunjukkan perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan orang tanpa SFX.

SARAN

Perlunya penggunaan daftar tilik klinis Laing dan Vries sebagai alat uji saring sebelum dilakukannya pemeriksaan lebih lanjut untuk diagnosis pasti SFX. Penelitian lebih lanjut sangat disarankan untuk membandingkan dan menghubungkan nilai daftar tilik dengan individu yang memiliki SFX.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhang J, Hou L, Klann E, Nelson DL. Altered hippocampal synaptic plasticity in the FMR1 gene family knockout mouse models. *J Neurophysiol* 2009;101(5):2572–80.
2. Alegría EG, Ibáñez B, Mínguez M, Poch M, Valiente A, Parra SA, dkk. Analysis of FMR1 gene expression in female premutation carriers using robust segmented linear regression models. *RNA*.2007;13(5):756–62
3. Sofocleous C, Kitsious S, Fryssire H, Kloalexí A, Kalaitzidaki M, Roma E, dkk. 10 years' experience in fragile X testing among mentally retarded individuals in Greece: a molecular and epidemiological approach. *In Vivo*.2008;22(4):451-6.
4. Phadke SR. Fragile X syndrome. *Orphanet Encyclopedia* [serial online]. 2005. [diunduh 25 juli 2012]. Tersedia dari: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Fragile-X.pdf>.
5. Brouwer JR, Willemsen R, Oostra B. The FMR1 gene and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatric Genetics* 2009;150B(6):782-98.
6. Iqbal MA, Sakati N, Nester M, Ozand P. Cytogenetic diagnosis of fragile X syndrome: Study of 305 Suspected Cases in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 2000;20(3-4):214-7.
7. National Fragile X Foundation. Prevalence: how common is fragile X syndrome [serial online]. [diunduh 19 agustus 2013]. Tersedia dari: <http://www.fragilex.org/fragile-x-associated-disorders/prevalence/>
8. Coffee B, Keith K, Albuzua I, Malone T, Mowrey J, Sherman SL, dkk. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *The American Journal of Human Genetics*.2009;85(4):503–14.

9. Vries BBA, Mohkamsing S, Ouweland AMWvd, Mol E, Gelsema K, Rijn Mv, dkk. Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. *J Med Genet.* 1999;36(6):467-70.
10. Rosell AM, Finucane B, Cronister A, Abrams L, Bennett RL, Pettersen BJ. Genetic counseling for fragile X syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling.* 2005;14(4): 249-70.
11. Hessel D, Rivera SM, Reiss AL. The neuroanatomy and neuroendocrinology of fragile X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review.* 2004;10(1):17-24.