

Aspek Klinis dan Tatalaksana Duchenne Muscular Dystrophy Pada Anak

Tita Menawati Liansyah¹, Hidayaturrahmi Hidayaturrahmi²

Sinapsunsrat@gmail.com

¹Bagian Kedokteran Keluarga, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

²Bagian Anatomi Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked recessive disease, progressive muscular type, hereditary in nature, and is inherited through X-linked recessive so that it only affects boys, while girls are carriers. Usually patients die in the second decade due to complications of pulmonary infection or heart failure. Clinically DMD patients are unable to walk at the age of about 10 years. Surgery and rehabilitation, can help patients to prolong ambulation function and provide a sense of comfort.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, DMD, children

Abstrak

Duchenne muscular dystrophy (DMD) merupakan suatu penyakit X-linked resesif, tipe muskular progresif, bersifat herediter, dan diturunkan melalui X-linked resesif sehingga hanya mengenai anak laki-laki, sedangkan perempuan sebagai karier. Biasanya penderita meninggal dalam dekade ke dua akibat komplikasi infeksi paru atau payah jantung. Secara klinis pasien DMD tidak mampu berjalan pada usia sekitar 10 tahun. Tindakan pembedahan dan rehabilitasi, dapat membantu pasien untuk memperlama fungsi ambulasi serta memberikan rasa nyaman.

Kata kunci : Duchenne muscular dystrophy, DMD, anak

Pendahuluan

Duchenne muscular dystrophy (DMD) merupakan penyakit distrofi muskular progresif, bersifat herediter, dan mengenai anak laki-laki. Insidensi penyakit itu relatif jarang, hanya sebesar satu dari 3500 kelahiran bayi laki-laki.¹ Penyakit tersebut diturunkan melalui X-linked resesif, dan hanya mengenai pria, sedangkan perempuan hanya sebagai karier. Pada DMD terdapat kelainan genetik yang terletak pada kromosom X, lokus Xp21.2²⁻⁴ yang bertanggung jawab terhadap pembentukan protein distrofin. Perubahan patologi pada otot yang mengalami distrofi terjadi secara primer dan bukan disebabkan oleh penyakit

sekunder akibat kelainan sistem saraf pusat atau saraf perifer.¹

*Adapun onset DMD sekitar 74%-80% nya terjadi sebelum usia 4 tahun, meskipun sebagian besar kasus terjadi pada usia 5-6 tahun. Gejala klinis yang khas pada pasien DMD yaitu kelemahan pada otot-otot proksimal, *Gower's Sign dan calf hypertrophy*.⁵*

Penatalaksanaan pada DMD dapat berupa medikamentosa, nutrisi, rehabilitasi medik dan tindakan pembedahan.⁶ Kematian pada DMD biasanya terjadi oleh karena insufisiensi respiratori kronis dan atau gagal jantung.⁷

Definisi

Distrofi muskular Duchenne adalah suatu penyakit otot herediter yang disebabkan oleh mutasi genetik pada gen dystropin yang diturunkan secara x-linked resesif mengakibatkan kemerosotan dan hilangnya kekuatan otot secara progresif.⁸

Epidemiologi

Insiden distrofi muskular Duchenne hampir 1 kasus dari 3300 kelahiran hidup bayi laki-laki. Bentuk paling sering dari penyakit ini adalah x-linked resesif (ibu carrier), 70% dari kasus pria dengan kelainan ini mewarisi mutasinya dari ibu yang membawa satu salinan gen DMD tetapi hampir 30% kasus terjadi mutasi spontan. Oleh karena itu hampir sepertiga laki-laki dengan distrofi muskular Duchenne tidak memiliki riwayat keluarga dengan distrofi muskular.⁹ Pasien distrofi muskular Duchenne yang tidak memiliki riwayat keluarga mungkin merupakan hasil germinal mosaicism pada kromosom X (suatu mutasi yang muncul sebelum kelahiran ibu), dimana ibu adalah carrier, tetapi tidak ada anggota keluarga lain yang terkena distrofi muskular Duchenne. Kemungkinan lain adalah ibu atau ayah memiliki gonadal mosaicism, suatu mutasi baru pada sel-sel bibit maternal atau paternal.⁸ Distrofi muskular Duchenne merupakan bentuk yang paling banyak dan paling dikenal diantara distrofi muskular, dimana gejala dapat terlihat pada usia 3-5 tahun atau sebelum usia 12 tahun.^{10,11}

Patogenesis

DMD terjadi karena mutasi gen dystrophin pada lokus Xp21 sehingga tidak dihasilkannya protein dystropin atau terjadi defisiensi dan kelainan struktur dystropin. Walaupun demikian, pemahaman mendalam terkait mekanisme setelah terjadinya defisiensi dystrophin sampai terjadinya degenerasi pada otot masih diperdebatkan hingga saat ini.¹²

Fungsi utama distrofin adalah untuk menstabilkan membran plasma dan menghubungkan sitoskeleton dari setiap serat otot yang mendasari lamina basal (matriks ekstraselular). Kekurangan dystrophin pada membran plasma akan sebabkan tidak adanya komplek dystrophin protein dan kerusakan costamer sehingga menyebabkan kerapuhan membran plasma yang berakibat hilangnya beberapa komponen yang ada di sitoskeleton sehingga menyebabkan gangguan homeostasis kalsium. Nekrosis dapat terjadi akibat peningkatan konsentrasi kalsium yang tidak terkontrol pada sel mengakibatkan aktifnya enzim-enzim proteolitik yang menyebabkan proteolisis sel dan membran sel dan akhirnya nekrosis sel dan akhirnya diganti dengan adiposa dan jaringan ikat. Gangguan regenerasi, adanya inflamasi, dan ketidakmampuan adaptasi vaskular serta fibrosis juga dapat berkontribusi pada patogenesis muskular dystrophy.¹²

Gambaran Klinis

Kelainan ini muncul pada masa bayi dengan nekrosis serat otot dan enzim creatine kinase tinggi, tapi secara klinis baru terlihat ketika anak berusia 3 tahun atau lebih. Anak mulai bisa berjalan lebih lambat dibanding anak normal lainnya dan lebih sering jatuh. Gaya berjalan yang tidak normal sering terlihat pada usia 3-4 tahun.^{8,13,14} Otot-otot pelvis dipengaruhi lebih awal dibanding otot bahu. Karena kelemahan otot gluteus medius sebagai penyerap tekanan, ketika berjalan cenderung gemetar saat berjalan yang menimbulkan gaya berjalan tertatih-tatih (*waddling gait*). Untuk menjaga keseimbangan tubuh timbul lordosis. Usia prasekolah, anak mengalami kesulitan bangkit dari lantai dengan posisi kaki terkunci, posisi bokong diikuti penekanan lantai dengan tangan, berdiri dengan menyangga lengan pada paha anterior (*maneuver Gower*). Manuver ini timbul karena kelemahan otot paha terutama gluteus maximus. Anak kesulitan naik tangga dimana menggunakan tangan saat menapaki anak tangga. Anak cenderung berjalan dengan jari kaki (jinjit) disebabkan kontraktur otot gastrocnemius dan menimbulkan rasa nyeri pada otot tersebut. Muncul pseudohipertropi otot gastrocnemius disebabkan oleh infiltrasi lemak dan proliferasi kolagen.^{8,13-16} Refleks tendon menurun dan dapat hilang karena hilangnya serat-serat otot, refleks patella cenderung menurun diawal penyakit sedangkan refleks achilles biasanya masih

dapat muncul dalam beberapa tahun. Kiphoskoliosis bisa berkembang setelah anak tidak bisa berjalan. Dengan mempertahankan postur tegak dengan penopang kaki bisa membantu mencegah skoliosis.⁸

Kelemahan intelektual terjadi pada penderita distropi muskular Duchenne, kemampuan yang lebih terganggu adalah kemampuan verbal dan ini tidak bersifat progresif.¹³ Pernapasan dapat terganggu karena kelemahan otot interkostalis, otot diafragma dan skoliosis berat. Kelemahan otot mempengaruhi semua aspek dari fungsi paru termasuk *mucociliary clearance*, pertukaran gas, kontrol pernapasan. Kardiomiopati dapat terjadi berupa pembesaran jantung, takikardi persisten dan gagal jantung terjadi pada 50% - 80% kasus.^{8,10,13,14}

Diagnosis

Anamnesis

Pada anak dengan DMD gejala yang paling sering timbul adalah kelemahan otot terutama anggota gerak bawah yang menyebabkan gangguan pola jalan, sering jatuh, dan kesulitan naik tangga.¹²

Berikut beberapa gambaran klinis yang biasa didapatkan pada penderita DMD adalah:^{5,12}

1. pola jalan jinjit (*toe walking*)
2. *gowers sign* (bila pasien dari posisi duduk akan berdiri mula-mula mengangkat pantatnya ke atas dan kedua tangan bertopang di lantai dan lalu berusaha

berdiri dengan menggerakkan kedua tangannya berganti-gantian seolah memanjat di sepanjang tungkai kiri dan kanan).

3. gaya berjalan seperti bebek (*waddling gait*).
4. nyeri dan pembesaran otot di beberapa tempat (*Pseudohipertrophy*).

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada DMD dapat ditemukan:^{5,12,17,18}

1. Keterlambatan perkembangan motorik pada anak
2. Gangguan pola jalan (*toe walking* ataupun *waddling gait*)
3. *Gowers sign*
4. *Pseudohipertrophy* otot pada betis dan juga deltoid
5. *Winging scapulae*
6. Kelemahan otot wajah menyebabkan ekspresi muka monoton.
7. Makroglosia
8. Kelemahan otot. Dengan *manual muscle test* (MMT), kelemahan otot akan menunjukkan pola yang linear dari usia 5-13 tahun, dan kemudian akan mengalami progresifitas yang cukup stabil.
9. Sering terjadi kontraktur plantar fleksi *ankle*, fleksi lutut, fleksi *hip*, fleksi siku, dan fleksi pergelangan tangan.
10. Deformitas tulang belakang. Kelainan postur skoliosis dan lordosis. Sekitar 50% pasien DMD mengalami skoliosis

antara usia 12-15 tahun, berhubungan dengan pertumbuhan masa remaja.

11. Gangguan jantung hingga dapat terjadi kardiomiopati.
12. Gangguan sistem respirasi.
13. Ditemukan tes IQ subnormal (IQ<70).
14. Peningkatan insiden *autism spectrum disorder*.

Pemeriksaan Penunjang^{8,10,13,14}

a) Laboratorium

Kadar creatine kinase serum adalah yang paling bernilai dan umum digunakan untuk mendiagnosis distropinopati Duchenne. Kadar creatine kinase serum berkisar 10-20 kali normal atau lebih (normal: < 160 IU/L).

b) **Elektromiogram** (EMG)

Elektromiogram menunjukkan gambaran miopati dan tidak spesifik untuk distrofi muskular Duchenne. EMG menunjukkan fibrilasi, gelombang positif, amplitude rendah, potensial motor unit polipasik kadang-kadang frekuensi tinggi.

c) Biopsi otot

Secara histologis menunjukkan variasi ukuran serat, degenerasi dan regenerasi serat otot, kelompok fibrosisendomsial, ukuran serat lebih kecil dan adanya limposit. Degenerasi melebihi regenerasi dan terjadi penurunan jumlah serat otot, digantikan dengan lemak dan jaringan konektif (fibrosis).

d) Analisa genetik

Pemeriksaan genetik untuk mengetahui adanya delesi pada kedua titik penting gen

dengan PCR (Polymerase Chain Reaction) multiplex dapat mengidentifikasi adanya delesi sekitar 60% pasien, tetapi teknik ini tidak bisa digunakan mengidentifikasi adanya penduplikasian atau untuk menentukan genotip pada wanita carrier. Untuk menentukan carrier dengan multiplex amplifiable probe hybridization. Pemeriksaan DNA pada sel darah putih atau sel otot akan dapat memperlihatkan adanya mutasi gen dystrofin.

Penatalaksanaan

Dalam penatalaksanaan penderita distrofi muskular Duchenne membutuhkan multidisiplin keahlian diantaranya neurologi, psikiatri, bedah ortopedi, kardiologi, pulmonologi, gizi, dan fisioterapi. Saat ini belum ada terapi yang efektif untuk distrofi muskular Duchenne.^{8,19} Untuk memperlambat progresifitas penyakit dapat digunakan prednison, prednisolon, deflazacort, yang dapat menurunkan apoptosis dan menurunkan kecepatan timbulnya nekrosis.⁸

Pemberian steroid lebih awal dapat meningkatkan kekuatan otot sehingga kemampuan berjalan pasien diperpanjang sampai usia belasan dan menurunkan kejadian skoliosis, kontraktur, menjaga fungsi pernapasan dan fungsi jantung.^{8,9} Dosis prednison/ prednisolon 0,75 mg/ kgbb/ hari bisa diberikan secara harian atau diberikan secara intermiten, misalnya 10 hari diberikan/10 hari tidak untuk menghindari

komplikasi kronis. Pemberian steroid sebelum hilangnya kemampuan berjalan lazim diberikan di sejumlah pusat perawatan, akan tetapi belum terdapat bukti atas efek yang menguntungkan saat memulai terapi steroid setelah hilangnya kemampuan berjalan pada pasien. Adapun efek samping pemberian prednison jangka lama antara lain bertambahnya berat badan anak, osteoporosis, *cushingoid*, iritabilitas, dan hirsutisme.^{9,15,20} Analog prednison, deflacort dengan dosis 0,9 mg/kgbb/hari yang sama efektif dengan prednison tapi efek samping yang lebih sedikit tapi berisiko timbulnya katarak asimtomatik. Penggunaan deksametason dan triamsinolon harus dihindari karena akan menginduksi miopati.⁹

Anak dengan muskular distrofi yang diterapi dengan prednison seharusnya juga diberikan suplemen kalsium dan vitamin D karena efek kortikosteroid mengganggu metabolisme pada tulang sehingga menyebabkan osteoporosis, kalsium diberikan 1000 mg/hari dan 400 unit vitamin D.^{8,9}

Fisioterapi penting untuk pemeliharaan fungsi otot dan dapat mencegah terjadinya kontraktur pada penderita DMD, tetapi jika telah muncul kontraktur, fisioterapi tidak banyak bermanfaat.^{9,14} Sembilan puluh persen penderita cenderung timbul skoliosis. Pengawasan terhadap perkembangan adanya skoliosis harus dimulai sebelum hilangnya kemampuan berjalan termasuk profilaksis

dengan fisioterapi dan tempat duduk yang sesuai untuk mencegah ketidaksimetrisan pelvis dan memberikan dukungan postural. Skoliosis yang terjadi secara klinis dapat dikoreksi dengan pembedahan.⁹

Gangguan respirasi pada penderita DMD bisa diperkirakan dan berkaitan dengan kekuatan otot secara keseluruhan, sehingga anak yang kehilangan kemampuan berjalan cenderung lebih dini memerlukan bantuan ventilasi dibandingkan anak yang masih dapat berjalan. Pada dasarnya fungsi respiratori pada anak yang masih bisa berjalan adalah normal dan permasalahan yang berhubungan dengan gangguan respirasi tidak terlihat hingga hilangnya kemampuan berjalan.⁹

Kardiomiopati merupakan komplikasi umum yang terjadi pada 10% penderita DMD. Pemeriksaan jantung harus dilakukan setiap 2 tahun sesudah usia 10 tahun dan setiap tahun atau lebih sering jika terdeteksi ketidak normalan. Diperkirakan 20-30% terjadi kerusakan ventrikel kiri pada pemeriksaan echokardiografi pada usia 10 tahun. Jika ditemukan kelainan dapat diberikan ACE inhibitor dan beta bloker, ditambahkan diuretik bila terjadi gagal jantung.⁹

Prognosis Penderita distrofi muskular Duchenne tahap lanjut hidup bergantung pada kursi roda. Kematian terjadi akibat gagal nafas, infeksi paru atau kardiomiopati. Pasien umumnya masih dapat

bertahan sampai awal 20 tahun, dan 20-25% dapat hidup diatas usia 25 tahun.^{10,14,20}

Kesimpulan

Duchenne muscular dystrophy merupakan penyakit kelainan distrofik yang diwariskan secara X-linked dan hanya mengenai laki-laki, sementara perempuan hanya sebagai pembawa sifat. Biasanya penderita meninggal dalam dekade ke dua akibat komplikasi infeksi paru atau payah jantung. Secara klinis pasien DMD tidak mampu berjalan pada usia sekitar 10 tahun. Tindakan pembedahan dan rehabilitasi, dapat membantu pasien untuk memperlama fungsi ambulasi serta memberikan rasa nyaman.

Perlu pemberian informasi yang jelas dan konseling genetika mengenai perjalanan penyakit terhadap pasien dan keluarganya. Diagnosis DMD dapat ditegakkan dengan analisis DNA untuk mendeteksi delesi gen yang bertanggung jawab terhadap penyandian protein distrofin. Pemeriksaan immunohistokimia protein distrofin, juga dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis pasti. Penanganan pasien dengan DMD harus dilakukan secara multidisiplin.

Daftar Pustaka

1. Tachjian MO. Clinical pediatric orthopedic the art of diagnosis and principles of management. Generalized affection of the muscular skeletal system. Stamford, CT, Appleton & Lange; 1997.p.401-3

2. Sussman M. Duchenne Muscular Dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10:138-51
3. Chapman W. Chapman's Orthopaedic Surgery (CD ROM), 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001.p.4506-19.
4. Muntoni F, Torelli Silvia, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2:731-40.
5. Jeffrey S. Chamberlain TAR, editor. *Duchenne Muscular Dystrophy Advances in Therapeutics*. New York: Taylor & Francis Group; 2016. p. 1-16
6. Petrus N, Lumbantobing SM. Penyakit unit motor dan sindrom neurocutan. Dalam Soetomenggolo TS, Sofyan I. Buku ajar neurologi Anak. Jakarta. Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2009; 287-8.
7. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5-24 years - four states, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Oct 16;58(40):1119-22.
8. Escolar DM, Leshner RT. Muscular dystrophies. Dalam:Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. *Neurology Principles & Practice*. Edisi ke4. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006; 1969-85.
9. Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle A, Gibson M, Quinby J. Multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Current Pediatrics*, 2005;15:292-300.
10. Ropper AH, Brown RH. The Muscular dystrophies. Dalam: Adams and Victor's *Principles of Neurology*. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill, 2005; 1213-15.
11. O'Brien KF,Kunkel LM. Minireview dystrophin and muscular dystrophy: past, present and future. Diunduh dari <http://www.idealibrary.com>. Diakses tanggal 4 Juni 2009.
12. Deconinck N, Dan B. *Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: Current hypotheses*. *Pediatr Neurol* 2007;36:1-7.
13. Sarnat HB, Menkes JH. Disease of motor unit. Dalam: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, editor. *Child Neurology*. Edisi ke-7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 984-89.
14. Sarnat HB. Neuromuscular disorder. Dalam:Behrman RE,Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatric*. Edisi ke-18. Philadelphia: Saunders, 2007; 2540-44.
15. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Myopathic disorder. Dalam: Foltin J, Fernando N, editor. *Clinical Neurology*. Edisi ke-6. New York: McGrawHill, 2005;186-89.
16. Drislane FW, Benatar M, Chang BS, dkk. Disorder of neuromuscular junction and skeletal muscle. Dalam: *Blueprints Neurology*. Edisi ke2. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2006;166- 72.
17. Palmieri B, Sblendorio V, Ferrari A, Pietrobelli A. *Duchenne muscle activity evaluation and muscle function preservation: is it possible a prophylactic strategy? obesity reviews*. 2008;121-139
18. McDonald CM, Han JJ, Carter GT. *Myopathic Disorder*. In: *Braddom RL, editor. Physical Medicine and Rehabilitation*. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1097-1098.
19. Novak KJ, Davies KE. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: Pathogenesis and opportunities for treatment. Diunduh dari: <http://www.pubmedcentral.nih.gov>. Diakses tanggal 16 September 2022
20. Beenaker EA,Fock JM,Vantol MJ,dkk. Intermitten prednison therapy in

Duchenne muscular dystrophy. Arch
Neurol 2005;62:128-131.