

Pasien *Spinocerebellar Ataxia 3 (SCA3)* dengan neuropati perifer di Indonesia :laporan kasus

Iin Pusparini¹, Siti Aminah¹, Nushrotul Lailiyya¹, Ahmad Rizal Ganiem¹, Uni Gamayani¹, Yusuf Wibisono¹, Fathul Huda^{1,2},
Yunia Sribudiani^{3,4}, Tri Hanggono Achmad^{3,4}

Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia
Email: dr.iin.pusparini@gmail.com

Abstrak. Rasional: *Spinocerebellar Ataxia 3 (SCA3)*, dikenal juga *Machado-Joseph Disease (MJD)*, merupakan kelainan neurodegeneratif bawaan yang melibatkan serebelum, jaras aferen, dan jaras eferennya. Umumnya, gejala awalnya adalah gangguan cara berjalan, penglihatan ganda, disartria, dan vertigo.

Pasien: Seorang pria, berusia 43 tahun yang diketahui menderita SCA3, mengalami baal ringan di kedua telapak tangannya sejak dua tahun lalu. Pemeriksaan sensorik tidak ditemukan kelainan. *Nerve Conduction Study (NCS)* menunjukkan neuropati perifer sensorimotor demielinasi aksonal yang parah. Pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* menunjukan atrofi serebelum dengan infark lakunar serebral multipel.

Diagnosis: SCA3 didiagnosis berdasarkan gambaran klinis, silsilah keluarga, pemeriksaan fisik, studi elektrofisiologi, pencitraan, biopsi saraf, dan uji genetik. Manifestasi elektrofisiologi menunjukkan lesidemyelinasi aksonal yang parah pada saraf perifer. Analisis genetik belum dilakukan karena kurangnya ketersediaan pengujian genetik saat ini meskipun uji tersebut merupakan standar emas untuk diagnosis. Pelajaran: SCA3 dengan neuropati perifer merupakan klinis spesifik yang sejauh ini belum pernah diungkapkan sebelumnya di Indonesia.

Singkatan: SCA3 = *Spinocerebellar Ataxia 3*, MJD = *Machado-Joseph Disease*, NCS = *Studi Konduksi Saraf*

Kata kunci: *Spinocerebellar Ataxia 3*, neuropati perifer, *Nerve Conduction Study*

Abstract. Rationale: *Spinocerebellar ataxia (SCA) 3*, also known as *Machado-Joseph Disease (MJD)*, is a neurodegenerative disease which involves cerebellum and its afferent and efferent pathways. Generally, the initial symptoms were gait disturbance, double vision, dysarthria, and vertigo.

Patient concerns: a 43-year-old male, with known SCA3, presented hereditary ataxia had mild numbness in his both palms since two years ago. Sensory examination found no abnormality. *Nerve Conduction Studies (NCS)* showed severe axonal demyelinating sensorimotor peripheral neuropathy. In magnetic resonance imaging atrophy cerebellum with cerebral multiple lacunar infarction were seen.

Diagnoses: SCA3 was diagnosed on the basis of clinical features, family pedigree, physical examination, electrophysiology study, neuroimaging, nerve biopsy, and genetic testing results. The electrophysiological manifestations revealed profound axonal demyelinating lesion in peripheral nerves. Genetic analysis was not done yet due to lack of availability of genetic testing in our country at this moment although it is the gold standard for diagnosis.

Lessons: SCA3 with peripheral neuropathy represents a specific clinical entity that so far has never been described previously in Indonesia. Abbreviations: SCA3 = *Spinocerebellar ataxia*, MJD = *Machado-Joseph Disease*, NCS = *Nerve Conduction Studies*

Keywords: *Spinocerebellar Ataxia 3*, peripheral neuropathy, *Nerve Conduction Study*

Pendahuluan

SCA3 merupakan kelainan neurodegeneratif genetik yang memiliki tanda dan gejala spektrum yang luas. Secara patofisiologi, SCA3 melibatkan serebelum, jaras aferen, dan eferennya. SCA3 telah dimasukkan sebagai kelainan berulang trinukleotida yang disebabkan oleh pengulangan trinukleotida CAG (*Cytosine Adenine Guanine*) yang tidak stabil sehingga menyebabkan pemanjangan polyQ yang abnormal. Hal ini menyebabkan neurotoksisitas dan kematian sel. SCA3 ditandai terutama oleh ataksia diikuti oleh tanda-tanda neurologis lainnya, termasuk disfungsi piramidal dan ekstrapiramidal, tanda bulbar, gejala medula spinalis, gangguan okulomotor, gangguan kognitif, dan keterlibatan sistem saraf perifer.¹ Gejala pertama SCA3 umumnya adalah gangguan gaya berjalan. Keluhan

sensorik telah diungkapkan 3% sebelum terjadinya gejala ataksia.² Saraf perifer dikatakan sebagai tempat yang sering dari proses degeneratif pada SCA3.³ Secara umum, keterlibatan sistem saraf tepi ditemukan pada 70% pasien SCA. Neuronopati dan aksonopati merupakan bagian dari keterlibatan saraf perifer pada SCA3.⁴

Nerve Conduction Study (NCS) merupakan pemeriksaan standar emas yang noninvasif untuk mengidentifikasi gangguan saraf perifer.⁵ Pemeriksaan NCS dapat secara akurat mendiagnosis neuropati dengan mengkonfirmasi lokasi kerusakan saraf yang menyebabkan gangguan sensorik. Meskipun neuropati perifer sering disinggung pada SCA3, namun gambaran neuropati secara konstan belum terungkap dalam literatur. Terutama di Indonesia,

penyakit trinukleotida, seperti SCA3, belum pernah dilaporkan sebelumnya. Oleh karena itu, untuk pertama kalinya kami melaporkan kasus SCA3 dengan neuropati perifer di Indonesia.

Ilustrasi Kasus

Seorang laki-laki berusia 42 tahun, dengan riwayat telah diketahui menderita SCA3, saat berusia 34 tahun mengalami kesulitan ambulasi yang digambarkan dengan gaya berjalan yang lebar. Pasien juga mengeluh sering terjatuh dan kesulitan meraih benda karena tremor. Selama enam tahun, gangguan koordinasinya memburuk. Pasien hanya bisa berjalan beberapa langkah dan berjalan dengan alat bantu atau menggunakan kursi roda. Keluhan disertai gangguan bicara, disartria, kesulitan menelan, dan vertigo. Dua tahun kemudian, pasien mengalami baal ringan di telapak tangan dan sering kram pada kedua kakinya. Tidak ada kelainan pada pendengaran atau penglihatan. Pasien belum pernah diperiksa dan diobati sebelumnya. Pasien membantah adanya riwayat diare kronis, hipertensi, hipertiroid, diabetes melitus, konsumsi alkohol, keganasan, dan penyakit autoimun yang pernah didiagnosis sebelumnya. Pasien juga membantah mengkonsumsi obat-obatan tertentu dalam jangka panjang.

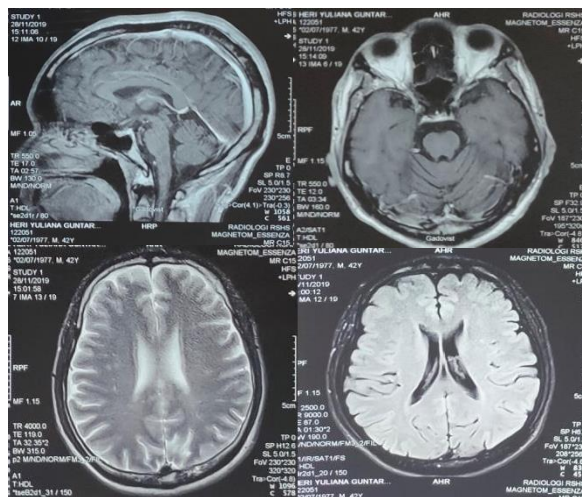
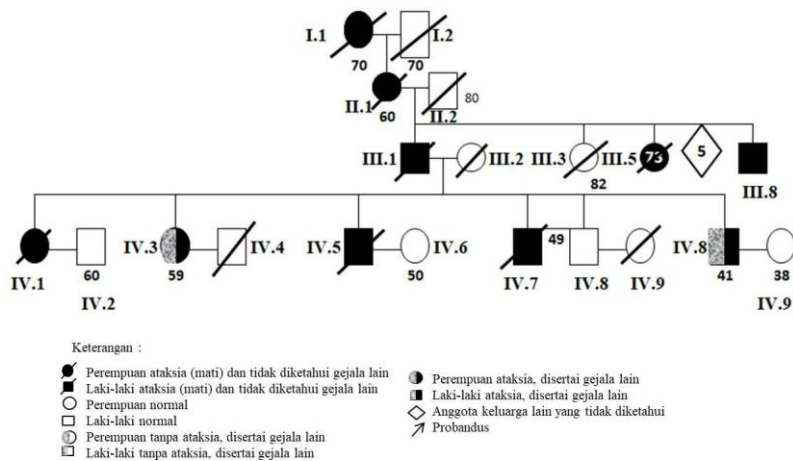
Riwayat keluarga digambarkan dengan silsilah keluarga (Gambar 1). Tanda panah menunjukkan *proband* (IV.8). *Proband* memiliki nenek (II.1) yang dikenal memiliki masalah keseimbangan sejak usia 40-an. Pasien meninggal karena penyakit yang tidak diketahui. Ayah *proband* (III.1), saudara perempuan (IV.1), dan saudara laki-lakinya (IV.5 dan IV.7) dilaporkan mengalami gangguan gaya berjalan sejak usia muda dan meninggal karena penyakit yang belum terdiagnosis. Usia kematian tidak diketahui karena kurangnya informasi. Adik *proband* (IV.3) memiliki gangguan koordinasi namun informasi lebih lanjut tidak dapat diperoleh karena tidak mendapatkan persetujuan pasien. Bibi *proband* (III.5) dan paman (III.8) juga dilaporkan mengalami keluhan jalan yang tidak seimbang saat masih kecil. Riwayat medis sebelumnya sulit diperoleh karena kurangnya informasi.

Pada pemeriksaan neurologis, didapatkan nistagmus pada kedua mata, paresis nervus fasialis dan hipoglossus kiri, disartria, dan disfonia. Pada muskuloskeletal, ditemukan atrofi pada otot bisep,

deltoid, dan femur anterior. Fasikulasi tidak ditemukan. Pemeriksaan sensorik nyeri, tekan, suhu normal. Pemeriksaan vibrasi dan arah gerak tidak didapatkan kelainan. Refleks tendon meningkat pada tungkai atas dan bawah. Tanda Romberg dan Romberg yang dipertajam ternyata positif. Tes berjalan tandem positif. Refleks patologis tidak ada. Ataksia trunkus, dismetria, dan tremor intensi terlihat jelas. Untuk stratifikasi nilai neuropati, kami menggunakan *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS).⁶ Pasien kami memiliki skor 2 yang menunjukkan tidak ada neuropati. Kami juga menggunakan *Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) untuk mengukur tingkat keparahan ataksia.⁷ Pasien kami memiliki skor 15,5 yang menunjukkan ataksia sedang.^{8, 9} Untuk penilaian nonataksia, kami menggunakan *Inventory of Nonataxia Signs* (INAS) untuk mengidentifikasi apakah ada tanda-tanda nonataksia. Instrumen klinis ini membantu menilai kecacatan pada pasien ataksia karena defisit ekstraserebellar sering memperburuk gejala ataksia. Pada skor INAS didapatkan hiperrefleksia, paresis, atrofi otot, dan tanda otot okulomotor batang otak. Hal ini menunjukkan adanya tanda nonataksia.

Pada MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) otak menunjukkan tanda-tanda atrofi serebellar dini bersama dengan infark lakunar multipel di periventrikel bilateral, terutama di sisi kanan (Gambar 2). Hasil untuk NCS ekstremitas atas dan bawah, untuk saraf peroneal kanan dan sural kanan, tidak didapatkan respons SNAP (*Sensory Nerve Action Potential*) yang terdeteksi; untuk saraf sural kiri, amplitudo SNAP menurun; untuk saraf medianus kiri, amplitudo CMAP (*Compound Muscle Action Potential*) menurun dan latensi distal yang memanjang diamati; untuk saraf peroneus kiri, ulnaris kiri, dan ulnaris kanan, terlihat penurunan amplitudo CMAP; dan untuk saraf tibialis kiri, latensi distal CMAP memanjang. Sebagai kesimpulan, hasil NCS ini menunjukkan tidak adanya respon terhadap saraf peroneus dan suralis kanan; lesi aksonal pada saraf suralis kiri, saraf peroneus motorik kiri, saraf ulnaris motorik kiri, dan saraf ulnaris motorik kanan; lesi demielinasi pada saraf tibialis kiri; dan lesiaksonal demielinasi pada saraf motorik medianus kiri. Pemeriksaan jarum EMG (*Electromyography*) tidak dilakukan.

Gambar 1. Silsilah Keluarga Pasien



Gambar 2 . Potongan sagittal dan koronal MRI kepala : pelebaran plika serebelum yang menunjuktanda awal atrofi serebelum dengan infark lakuner multipel di periventrikuler bilateral, terutama kanan.

Berdasarkan pemeriksaan fisik neurologis, dokumentasi riwayat keluarga dengan ataksia, hasil genetik, MRI otak, dan NCS, pasien kami diagnosis dengan SCA3.

Diskusi

Laporan kasus ini menunjukkan bukti adanya gejala ekstraserebelum dari ataksia serebular heredit, yaitu keterlibatan saraf tepi. Saraf perifer sering dilaporkan terlibat pada SCA3 dan dapat dinilai secara kuantitatif dengan tes neurofisiologis, seperti NCS. Dalam studi Warrenburg dkk, bukti elektrofisiologis dari keterlibatan saraf perifer ditemukan pada 70,3% pasien SCA. Sementara, dalam studi EUROSCA multisenter, neuropati secara klinis terlihat 84% pada pasien dengan SCA, tetapi secara elektrofisiologi 55%.^{10, 11} Berdasarkan pemeriksaan NCS, SCA3 menunjukkan neuropati perifer yang diklasifikasikan menjadi neuropati

aksonal, demielinasi, dan campuran pada saraf sensorik, motorik, dan sensorimotor.

Pada pasien kami ditemukan gejala neuropati berupa baal pada kedua tangan yang terjadi dua tahun setelah terjadinya keluhan ataksia. Skor TCNS menunjukkan tidak adanya neuropati. Pada penelitian sebelumnya, gangguan saraf tepi pada SCA dilaporkan ringan dan seringnya subklinis.¹²⁻¹⁵ Lebih lanjut dikatakan bahwa keterlibatan saraf tepi dapat menjadi gejala awal penyakit dan dilaporkan sebagai gejala nonserebelum yang sering terjadi pada SCA3.^{3, 11} Gejala awal pada SCA umumnya tidak sama karena beberapa sub tipe SCA tetap asimtomatik sampai beberapa tahun.³ Penelitian mengenai kelainan elektrofisiologi pada anggota keluarga asimtomatik yang telah diketahui secara genetik SCA3 nampaknya belum ada sehingga diperlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk mendeteksi kelainan awal pada pasien SCA3.

Pada NCS pasien kami ditemukan adanya lesi aksonal pada saraf suralis, peroneus, ulnaris, dan medianus, sedangkan lesi demielinasi ditemukan pada saraf tibialis dan medianus. Hal ini menjadi tanda yang khas ada penyebab genetik pada kelainan saraf perifer yang berbeda dengan penyebab metabolik. Pada penyebab metabolik, bagian paling distal dari akson biasanya mengalami degenerasi paling awal, diikuti dengan kerusakan selubung mielin yang dikenal dengan "*dying-back mechanism*".^{16, 17} Sebaliknya, pada penyebab genetik dapat mempengaruhi mielin secara difus atau hanya akson saja dengan mielin yang masih utuh.^{18, 19} Temuan NCS pada pasien kami sesuai dengan penelitian Linneman dkk yang menyatakan bahwa neuropati sensorimotorik ditemukan pada 69% pada pasien SCA3. Namun berbeda dengan penelitian Burk dkk, semua saraf motorik yang diperiksa pada penelitian tersebut menunjukkan tanda demielinasi, sedangkan pada penelitian Warrenburg dkk, tidak ditemukan adanya tanda saraf tepi yang mengalami demielinasi dan tidak ditemukan neuropati sensorik aksonal.^{4, 20} Sebagai kesimpulan, temuan neuropati pada SCA3 sangat bervariasi sehingga hingga saat ini pola temuan neuropati pada SCA3 masih belum ada.

Selain gejala sensorik, pada pasien ini juga ditemukan adanya tanda atrofi otot. Tanda atrofi otot merupakan manifestasi pada pasien SCA3 yang mirip dengan penyakit neuron motor. Pada penelitian sebelumnya, fasikulasi ditemukan pada pemeriksaan EMG jarum. Hal ini dapat muncul akibat pelepasan listrik spontan pada unit motorik tunggal yang disebabkan oleh perubahan pada akson motorik perifer.²¹ Rangsangan abnormal ini terkait erat dengan keparahan kerusakan neuron motorik dalam kondisi seperti atrofi otot pada penyakit neuron motor sehingga pemeriksaan EMG jarum perlu dilakukan pada pemeriksaan lanjutan pada pasien kami.

Mekanisme yang mungkin melibatkan sistem saraf perifer adalah disfungsi akar dorsal, saraf kornu anterior, aksonopati, atau mielinopati. SCA3 disebabkan oleh ekspansi pengulangan CAG yang menghasilkan protein mutan *ataxin-3* yang mengandung ekspansi rantai *polyQ*. Agregasi protein *ataxin-3* ini menyebabkan inklusi dalam sel saraf. Agregat aksonal tersebar luas tidak hanya di sistem saraf pusat, tetapi juga di sistem saraf tepi karena kerentanan sistem saraf tepi terhadap toksisitas *polyQ*.^{4, 12, 20, 22, 23} Pola neuropati dalam kasus kami lebih dominan lesi aksonal pada saraf

sensorik dan motorik, daripada lesi demielinasi. Bukti ini menunjukkan bahwa neuropati perifer dapat mempengaruhi akson karena gangguan transpor aksonal yang disebabkan oleh badan inklusi *ataxin-3* di akson. Demielinasi kemungkinan disebabkan oleh agregat *ataxin-3* dalam sel Schwann. Hilangnya akson menyebabkan menurunnya amplitudo potensial aksi saraf dan hilangnya mielin mengakibatkan pemanjangan latensi distal dan perlambatan kecepatan konduksi pada NCS. Hasil studi konduksi saraf pada studi sebelumnya menunjukkan neuropati demielinasi sensorimotor aksonal pada SCA3, dengan beberapa juga menunjukkan kehilangan aksonal tingkat ringan hingga parah.⁴

Daftar pustaka

1. Shakkottai VG, Fogel BL. Clinical Neurogenetics : Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia. Neurol Clin. 2013;31(4).
2. Jayadev S, Bird TD. Hereditary Ataxias : Overview. Volume 15 | Number 9 | September 2013 | Genetics in Medicine. 2013;15(9):673-83.
3. Globas C, du Montcel ST, Baliko L, Boesch S, Depondt C, DiDonato S, et al. Early Symptoms in Spinocerebellar Ataxia Type 1, 2, 3, and 6. Movement Disorders. 2008;23(25):2232–8.
4. van de Warrenburg BP, Notermans NC, Schelhaas HJ, van Alfen N, Sinke RJ, Knoers NV, et al. Peripheral Nerve Involvement in Spinocerebellar Ataxias. Arch Neurol. 2004;61(11):1757–60.
5. Mallik A, Weir AI. Nerve Conduction Study : Essentials and Pitfalls in Practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(II):ii23–ii31.
6. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. Diabetes Care. 2002;25(11):2048-52.
7. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: Development of a New Clinical Scale. Neurology. 2006;66(11):1717-20.
8. Velázquez-Perez L, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Sanchez-Cruz G, Fernandez-Ruiz J, Montero JM, et al. Progression Markers of Spinocerebellar Ataxia 2. A Twenty Years Neuphysiological Follow Up Study. Journal of The Neurological Science. 2009;290(1-2):22-6.
9. Velázquez Pérez L, Sánchez Cruz G, Canales Ochoa N, Rodríguez Labrada R, Rodríguez Díaz J, Almaguer Mederos L, et al. Electrophysiological Features in Patients and Presymptomatic Relatives with Spinocerebellar

- Ataxia Type 2. *J Neurol Sci.* 2007;263(1-2):158–64.
10. Schöls L, Linnemann C, Globas C. Electrophysiology in Spinocerebellar Ataxias: Spread of Disease and Characteristic Findings. *The Cerebellum.* 2008;7(2):198-203.
 11. Linnemann C, Tezenas du Montcel S, Rakowicz M, Schmitz-Hübsch T, Szymanski S, Berciano J, van de Warrenburg BP, et al. Peripheral Neuropathy in Spinocerebellar Ataxia Type 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum.* 2015;15(2):165–73.
 12. Coutinho P, Guimarães A, Pires MM, Scaravilli F. The Peripheral Neuropathy in Machado-Joseph Disease. *Acta Neuropathol.* 1986;71(1-2):119-24.
 13. Yadav R, Pal PK, Krishna N, Amar BR, Jain S, Purushottam M. Electrophysiological Evaluation of Spinocerebellar Ataxias 1, 2 and 3. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;312(1-2):142-5.
 14. Lin KP, Soong BW. Peripheral Neuropathy of Machado Joseph Disease in Taiwan: a Morphometric and Genetic Study. *Eur Neurol.* 2002;48(4):210-7.
 15. McLeod JG, Evans WA. Peripheral Neuropathy in Spinocerebellar Degenerations. *Muscle & Nerve.* 1981;4(1):51-61.
 16. England JD, Asbury AK. Peripheral Neuropathy. *Lancet Neurol* 2004;363(9427):2151–61.
 17. Shapiro BE et al. Polyneuropathy. In: Shapiro BE PD, editor. *Electromyography and Neuromuscular Disorders, Clinical-Electrophysiologic Correlations.* 3rd ed. USA: Elsevier; 2013. p. 37-43.
 18. JM Vallat. Dominantly Inherited Peripheral Neuropathies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2003;62(7):699-714.
 19. Kuhlénbaumer G et al. *Hereditary Peripheral Neuropathies:* Springer; 2005.
 20. Abele M, Bürk K, Andres F, Topka H, Laccone F, Bösch S, et al. Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia Type I: Nerve Conduction and Evoked Potential Studies in Families with SCA1, SCA2, and SCA3. *Brain.* 1997;120(Pt 12):2141-8.
 21. Moro A, Munhoz RP, Arruda WO, Raskin S, Moscovich M, Teive HA. Spinocerebellar Ataxia Type 3: Subphenotypes in A Cohort of Brazilian Patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2014;72(9):659-62.
 22. Stevanin G, Bouslam N, Thobois S, Azzedine H, Ravoux L, Boland A, et al. Spinocerebellar Ataxia with Sensory Neuropathy (SCA25) Maps to Chromosome 2p. *Ann Neurol.* 2004;55(1):97-104.
 23. Klockgether T, Schöls L, Abele M, Bürk K, Topka H, Andres F, et al. Age Related Axonal Neuropathy in Spinocerebellar Ataxia Type 3 / Machado-Joseph Disease (SCA3/MJD). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(2):222-4.