

## PENDEKATAN DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA MULTIDISIPLIN JANGKA PANJANG PADA NEUROPATI HEREDITER: *CHARCOT MARIE TOOTH*

### *MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE DIAGNOSIS AND LONG-TERM MANAGEMENT OF HEREDITARY NEUROPATHY: CHARCOT MARIE TOOTH*

Putri Widya Andini,\* Manfaluthy Hakim,\* Fitri Octaviana,\* Luh Ari Indrawati,\* Winnugroho Wiratman,\* Triana Ayuningtyas,\*  
Ahmad Yanuar Safri\*

#### ABSTRACT

*Hereditary neuropathy is the most common inherited neuromuscular diseases, with Charcot Marie Tooth being the most common form. It is characterised by degeneration of peripheral sensory and motor nerves due to axonal degeneration or demyelination. The diagnosis of hereditary neuropathy requires comprehensive history taking including family history to determine the mode of inheritance, clinical and neurophysiological examination, and genetic testing. This review provides a diagnostic approach and long-term multidisciplinary management in patients with suspected hereditary neuropathy.*

**Keywords:** *Charcot Marie Tooth, genetics, neuropathy*

#### ABSTRAK

Neuropati hereditas merupakan penyakit neuromuskuler turunan yang paling sering terjadi, dengan *Charcot Marie Tooth* (CMT) sebagai bentuk yang paling umum. Penyakit CMT memiliki karakteristik berupa degenerasi saraf sensorik dan motorik perifer akibat degenerasi aksonal atau demielinasi. Pendekatan diagnosis dari neuropati hereditas membutuhkan anamnesis mencakup riwayat keluarga untuk menentukan pola pewarisan, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan neurofisiologi, serta pemeriksaan genetik. Tinjauan pustaka ini akan membahas mengenai pendekatan diagnosis dan tata laksana multidisiplin jangka panjang pada pasien dengan kecurigaan neuropati hereditas

**Kata kunci:** *Charcot Marie Tooth, genetik, neuropati*

\*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. **Korespondensi:** ahmad.yanuar01@ui.ac.id

#### PENDAHULUAN

Neuropati hereditas merupakan penyakit neuromuskuler progresif lambat yang paling sering terjadi, dengan *Charcot Marie Tooth* (CMT) sebagai bentuk yang paling umum (prevalensi 1/2500 hingga 1/1200).<sup>1</sup> Pendekatan diagnosis penyakit ini membutuhkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang yang mengarahkan, mencakup pola pewarisan, fenotipe (klinis dan pemeriksaan neurofisiologi), dan pemeriksaan genetik.

Merujuk pada banyaknya gen yang terlibat pada neuropati hereditas, heterogenitas fenotipe serta keterbatasan pilihan tata laksana, pemilihan pemeriksaan diagnostik dan pemeriksaan gen yang terlibat dapat menjadi tantangan yang bermakna. Biaya pemeriksaannya yang tinggi dan belum dibiayai oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial menegaskan pentingnya pemilihan pemeriksaan gen yang terarah untuk meminimalisir biaya namun memberikan nilai diagnostik yang adekuat. Untuk

itu diperlukan pendekatan diagnosis yang terarah dan efektif dari segi biaya. Tinjauan pustaka ini akan membahas mengenai pendekatan diagnosis dan tata laksana multidisiplin jangka panjang pada pasien dengan kecurigaan neuropati hereditas.

#### PEMBAHASAN

##### Neuropati Hereditas

Neuropati hereditas merupakan kelompok besar gangguan sistem saraf perifer dengan genotipe dan fenotipe yang heterogen. Kelainan ini dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu (1) neuropati sebagai kelainan primer atau satu-satunya (CMT dan kelainan yang berhubungan) dan (2) Neuropati sebagai bagian dari gangguan multisistem (Tabel 1).<sup>2</sup> Kelompok pertama mencakup penyakit CMT yang merupakan neuropati hereditas tersering dengan prevalensi sekitar 1:2500 pada populasi kaukasian. Penyakit lain pada kelompok pertama memiliki hubungan secara genetik dengan CMT (*hereditary neuropathy with pressure palsies*, [HNPP])

**Tabel 1. Klasifikasi Neuropati Herediter**

<b>Neuropati sebagai kelainan primer atau satu-satunya (CMT dan kelainan yang berhubungan)</b>	
<i>Charcot Marie Tooth (CMT)</i>	
<i>Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)</i>	
<i>Hereditary sensory and autonomic neuropathies/hereditary sensory neuropathies (HSAN/HSN)</i>	
<i>Hereditary motor neuropathies (HMN)</i>	
<i>Hereditary neuralgic amyotrophy (HNA)</i>	
<b>Neuropati sebagai bagian gangguan multisistem kompleks</b>	
<b>Ataksia herediter</b>	<b>Autosomal dominan:</b> ataksia spinocerebellar <b>Autosomal resesif:</b> ataksia Friedrich, defisiensi vitamin E, <i>autosomal recessive spinocerebellar ataxia of Charlevoix Saguenay (ARSACS)</i> , ataksia dengan apraksia okulomotor
<b>Paraplegia spastik herediter</b>	Mutasi BSCL2, REEP1, Atlastin, KIF1A
<b>Porfiria</b>	Porfiria intermiten akut, <i>variegate porphyria</i> , <i>hereditary coproporphyria</i>
<b>Gangguan metabolisme lipid</b>	<b>Defisiensi lipoprotein:</b> <i>Tangier's disease</i> , abetalipoproteinemia, <i>cerebrotendinous xanthomatosis</i> <b>Leukodistrofi:</b> metakromatik, <i>Krabbe's disease</i> , adrenoleukodistrofi <b>Kelainan peroksismal:</b> <i>Refsum's disease</i> , <i>Fabry's disease</i> <b>Sfingomielin lipidosi dan gangliosidosis</b>
<b>Gangguan mitokondria</b>	<i>Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE)</i> ; Neuropati, ataksia, dan retinitis pigmentosa (NARP); <i>Sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia (SANDO)</i>
<b>Gangguan perbaikan atau maintenans DNA defek</b>	Xeroderma pigmentosum, sindrom Cockayne, ataksia telangiectasia
<b>Lainnya</b>	<i>Neuroachantocytosis</i> , neurofibromatosis tipe 1 dan 2, distrofi miotonik, <i>familial amyloid polyneuropathy</i>
<b>Kelainan multisistem yang bermanifestasi sebagai neuropati (terkadang neuropati merupakan satu-satunya manifestasi)</b>	
HMN distal akibat mutasi REEP1	
HSN1 akibat mutasi atlastin 1	
Neuropati akibat mutasi MT-ATP 6	

atau dapat memiliki manifestasi serupa dengan CMT (*hereditary sensory and autonomic neuropathies* [HSAN], *hereditary motor neuropathy* [HMN], *hereditary neuralgic amyotrophy* [HNA], *familial amyloid polyneuropathy* [FAP]).

Sementara itu, kelompok kedua merupakan kelompok besar dari kelainan yang melibatkan susunan saraf pusat (leukodistrofi, ataksia spinocerebellar dan lain-lain) atau kelainan dengan keterlibatan selain susunan saraf pusat (kelainan mitokondria dan porfiria).<sup>3</sup> Selain kelainan genetik, neuropati juga dapat terjadi akibat kelainan nongenetik.

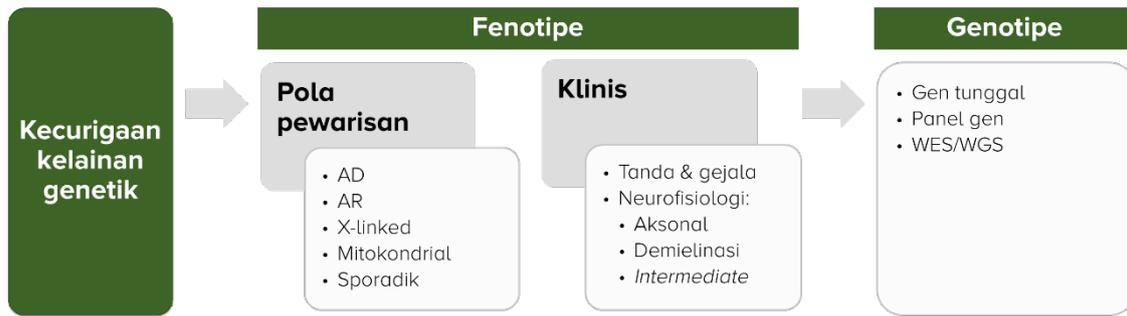
#### **Kecurigaan kelainan genetik**

Gambar 1 menunjukkan pendekatan diagnostik CMT dan kelainan yang berhubungan. Langkah

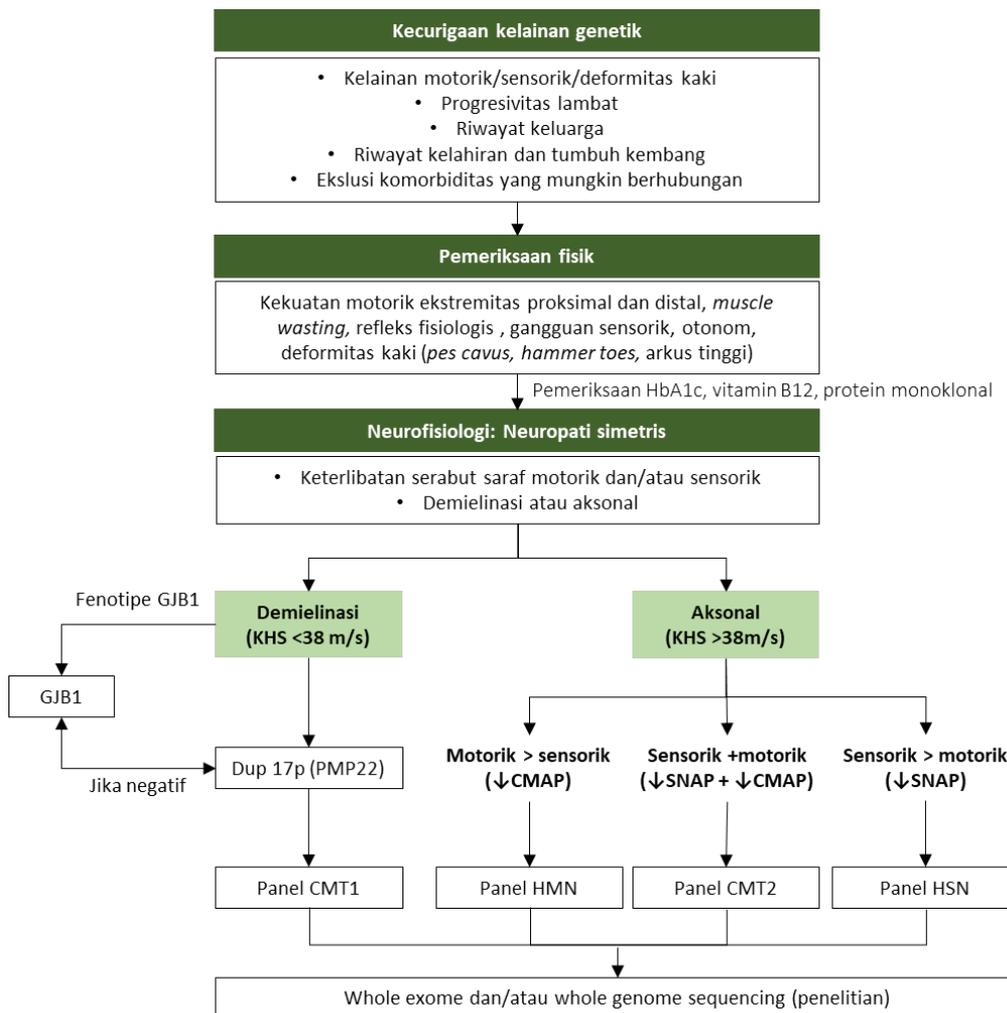
pertama dalam pendekatan diagnosis neuropati herediter adalah memastikan bahwa manifestasi klinis yang terjadi kemungkinan besar disebabkan oleh kelainan genetik. Kecenderungan kelainan genetik dapat dieksplorasi berdasarkan riwayat keluarga, awitan dan progresivitas klinis, serta riwayat tumbuh kembang. Manifestasi klinis serupa pada beberapa anggota keluarga dapat memberikan informasi yang cukup untuk mengarahkan kepada kelainan genetik, namun hal ini sulit untuk dieksplorasi pada pasien yang diadopsi atau berasal dari keluarga yang kecil.<sup>2</sup>

Petunjuk lainnya adalah progresivitas yang lambat dalam beberapa tahun serta usia awitan. Umumnya kelainan genetik terjadi pada dekade pertama atau kedua kehidupan. Meskipun demikian,

**Pendekatan Diagnosis Charcot Marie Tooth dan Kelainan yang Berhubungan**



**Gambar 1. Pendekatan Diagnosis Charcot Marie Tooth dan Kelainan yang Berhubungan**



**Gambar 2. Algoritma Pemeriksaan pada Kecurigaan Charcot Marie Tooth**

perlu diperhatikan bahwa beberapa CMT tipe aksonal (seperti pada mutasi gen *Heat Shock Protein Family B (Small) Member 1* [HSPB1]) dapat terjadi pada usia 40-an, dan terdapat beberapa jenis CMT2 baru bermanifestasi pada usia 60-70 tahun.<sup>2</sup> Riwayat tumbuh kembang, seperti riwayat kontraktur pada saat lahir, *milestones* perkembangan, sepatu yang

tidak pernah sesuai, serta performa yang buruk saat pelajaran olah raga dapat mengarahkan kepada kelainan genetik pada pasien.<sup>2</sup>

**Penentuan fenotipe klinis**

Diagnosis neuropati herediter ditegakkan berdasarkan fenotipe klinis dan pemeriksaan genetik.

Menentukan diagnosis banding berdasarkan fenotipe klinis diharapkan dapat membantu menentukan dan interpretasi pemeriksaan genetik. Tiga pertanyaan utama dalam menentukan fenotipe klinis adalah (1) pola pewarisan; (2) manifestasi klinis neuropati motorik, sensorik, atau keduanya; (3) neuropati demielinasi atau aksonal.<sup>2</sup> Neuropati perifer pada CMT dan kelainan yang berhubungan biasanya terjadi secara progresif lambat, disertai dengan adanya riwayat keluarga dengan kelainan yang serupa yang dapat diturunkan secara autosomal dominan, de novo dominan, autosomal resesif, *x-linked*, atau akibat mutasi DNA mitokondria.<sup>3</sup> Memperoleh silsilah keluarga yang terperinci, idealnya tiga generasi atau lebih, merupakan salah satu langkah paling penting dalam menetapkan diagnosis banding CMT. Informasi mengenai silsilah keluarga perlu mencakup kematian dini pada keluarga besar, konsanguinitas, dan riwayat keluarga dengan masalah berjalan tanpa diagnosis yang jelas.<sup>4</sup> Pada pemeriksaan fisik, neuropati perifer dapat disertai dengan *muscle wasting* dan kelemahan pada otot distal, gangguan sensoris, gangguan otonom, deformitas kaki, dan refleks fisiologis yang menurun atau hilang (Tabel 2).

Setelah menentukan pola pewarisan dan manifestasi klinis utama, langkah selanjutnya adalah pemeriksaan kecepatan hantar saraf untuk menentukan kelainan demielinasi atau aksonal melalui pemeriksaan elektrofisiologi. Pada degenerasi aksonal, dapat ditemukan penurunan amplitudo motorik dan sensorik dengan distal latensi, respon lambat, dan kecepatan hantar normal atau sedikit melambat. Sementara itu pemeriksaan EMG jarum menunjukkan degenerasi aksonal yang lebih nyata pada bagian distal dibandingkan proksimal. Pada kasus dimana polineuropati telah terjadi secara kronis dan memiliki progresivitas lambat, reinervasi dapat terjadi sejalan dengan denervasi, sehingga pada area distal dapat ditemukan MUAP reinervasi dengan penurunan *recruitment*, dengan sedikit atau tanpa denervasi aktif.<sup>5</sup>

Hampir semua polineuropati menunjukkan degenerasi aksonal primer dengan demielinasi sebagai fenomena sekunder. Akan tetapi terdapat beberapa jenis polineuropati dengan demielinasi sebagai proses patologis primer, dengan karakteristik klinis berupa arefleksia global, saraf hipertrofik, kelemahan otot sedang hingga berat dengan massa

**Tabel 2. Fenotipe Neuropati Hereditas**

Fenotipe	Deskripsi
<i>Hereditary motor and sensory neuropathy</i> atau <i>Charcot Marie Tooth (CMT)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kelemahan otot distal progresif (kaki lebih berat) (terlambat berjalan, tidak dapat berlari meskipun sebelumnya memiliki riwayat perkembangan yang baik)</li> <li>Paresthesia dan/atau hipestesi</li> <li>Refleks fisiologis menurun atau hilang</li> <li>Deformitas kaki: <i>Drop foot, hammer toes, pes cavus</i></li> </ul>
<i>Hereditary motor neuropathy</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gangguan motorik dominan, jarang disertai gejala sensorik dan otonom</li> <li>Kelemahan progresif dan atrofi otot distal</li> <li>Refleks fisiologis menurun atau hilang</li> <li>Deformitas kaki</li> <li>Paralisis diafragma dan plika vokalis, gejala traktus piramidalis (jarang)</li> </ul>
<i>Hereditary sensory (and autonomic) neuropathy</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gangguan sensorik progresif</li> <li>Gangguan persepsi nyeri, suhu, dan raba yang dapat menyebabkan hiperkeratosis, ulkus kronis, kuku distrofik, osteomyelitis, hingga mutilasi</li> <li>Kelemahan otot distal</li> <li>Refleks fisiologis menurun</li> <li>Keringat berlebih</li> <li>Refluks gastroesofageal</li> <li>Hipotensi postural</li> <li>Inkontinensia</li> <li>Gangguan pendengaran</li> </ul>

otot yang relatif tidak terganggu, serta tanda dan gejala motorik yang lebih menonjol daripada sensorik.<sup>5</sup> Pada pemeriksaan KHS, demielinasi primer ditunjukkan dengan adanya pemanjangan distal latensi (>130% dari batas atas normal), perlambatan kecepatan hantar saraf (<75% dari batas bawah normal) dan pemanjangan atau tidak adanya respon lambat (>130% dari batas atas normal) yang terjadi secara seragam atau simetris pada kedua sisi dan pada area proksimal dan distal, tanpa adanya blok konduksi atau dispersi temporal. Adanya blok konduksi atau dispersi temporal menandakan polineuropati yang didapat dan bukan hereditas.<sup>5</sup>

Biopsi saraf dapat dilakukan untuk menegakkan atau mengeksklusi neuropati perifer akibat kelainan nongenetik. Pada kecurigaan kelainan genetik, biopsi saraf tidak rutin dilakukan karena bersifat invasif dan jarang menunjukkan kelainan gen yang spesifik.<sup>6,7</sup>

#### Pemeriksaan genetik

Pemeriksaan genetik mencakup uji gen bertarget (uji gen tunggal dan panel gen) serta uji genomik komprehensif (*whole exome sequencing*, *whole genome sequencing*). Dalam menggunakan uji gen bertarget, klinisi harus memiliki hipotesis mengenai kemungkinan gen yang terlibat, sementara pada uji genomik komprehensif tidak diperlukan hipotesis tersebut. Karena banyaknya kemungkinan gen dengan manifestasi klinis yang berbeda-beda, maka fenotipe klinis memiliki informasi penting mengenai gen yang perlu diperiksa.

#### Charcot Marie Tooth

*Charcot Marie Tooth* bukan merupakan entitas klinis tunggal, melainkan merupakan spektrum gangguan neuropatik yang disebabkan oleh mutasi genetik. Berdasarkan pola pewarisan dan patologi kelainan, CMT dapat diklasifikasikan menjadi tipe 1 (CMT1, demielinasi), tipe 2 (CMT2, aksonal), tipe 4 (CMT4, autosomal resesif), *X-linked* (CMTX), dan *dominant-intermediate* (DI-CMT).<sup>4</sup> Neuropati hereditas atau genetik perlu dicurigai pada kelemahan distal simetris disertai gangguan sensorik sejak usia muda, deformitas kaki, perlambatan kecepatan hantar saraf, dan riwayat keluarga dengan klinis serupa.<sup>4</sup> Dalam menegakkan diagnosis melalui pemeriksaan kecepatan hantar saraf, *American Academy of*

*Neurology* menggunakan sistem klasifikasi sebagai berikut, normal >45 m/s, *intermediate* 35-45 m/s, lambat 15-35 m/s, dan sangat lambat pada <15 m/s. Adapun konsensus lain berdasarkan studi Stojkovic 2016 menggunakan kecepatan konduksi saraf median atau ulnar <38 m/s untuk demielinasi, sementara >38 m/s merupakan kelainan aksonal. Terdapat kategori ketiga, yaitu CMT *intermediate*, dengan kecepatan konduksi saraf 25-38 m/s.<sup>1,4</sup>

#### Demielinasi: CMT1, HNPP, CMT4

Sebanyak dua pertiga kasus CMT merupakan CMT tipe 1, dengan prevalensi 1/7.000 hingga 1/5.000 dengan pola pewarisan autosomal dominan, kecuali pada CMT1 yang diwariskan melalui kromosom X (CMT1X). Awitan manifestasi klinis dapat terjadi sejak lahir (*Dejerine-Sottas Disease*, DSD), anak-anak, remaja atau dewasa.<sup>8</sup>

#### Aksonal: CMT 2

CMT2 memiliki karakteristik berupa kerusakan aksonal dengan pola pewarisan utamanya secara autosomal dominan, namun dapat juga terjadi secara autosomal resesif. Manifestasi klinis klasik pada CMT2 serupa dengan CMT1, mencakup kelemahan distal, atrofi, gangguan sensorik terutama gangguan vibrasi dan propriosepsi, hiporefleksia, dan deformitas kaki. Awitan gejala biasanya terjadi pada dekade dua hingga tiga, namun dapat terjadi pada usia yang lebih muda dengan progresivitas yang lebih cepat, atau dapat terjadi lebih lambat.<sup>8</sup>

CMT2A merupakan fenotipe CMT2 yang paling sering terjadi (20%), disebabkan oleh mutasi protein fusi mitokondria mitofusin (MFN2) (Tabel 3). CMT2A biasanya mulai bermanifestasi pada dekade pertama dengan fenotipe klasik deformitas kaki dan kelemahan distal, namun lebih progresif dibandingkan CMT2 dan CMT1. Subtipe CMT2 lainnya merupakan kasus jarang dan lebih sulit untuk didiagnosis.<sup>8</sup>

#### Dominant intermediate-CMT

*Charcot Marie Tooth dominant intermediate* (DI) jarang terjadi dan biasanya memiliki gejala serupa dengan CMT1 AD dan CMT2. Istilah *intermediate* merujuk pada kerusakan selubung mielin dan akson bersamaan (Tabel 3).

Tabel 3. Karakteristik Neuropati Demielinasi Herediter

Tipe (%)	Pola pewarisan	Fenotipe	Patologi	Subtipe	Gen
<b>Neuropati demielinasi herediter</b>					
CMT1 (50-80%)	AD	Kelemahan distal, atrofi, gangguan sensorik	Degenerasi mielin	CMT1A (80-90%) CMT1B CMT1C CMT1D CMT1E CMT1F/2E	Dup 17p (PMP22) MPZ LITAF EGR2 PMP22 NEFL
HNPP	AD	<i>isolated nerve palsies</i> pada area yang berhubungan dengan kompresi atau trauma ringan	Degenerasi mielin		Del 17p (PMP22) PMP22 (mutasi titik)
CMT4	AR	Bervariasi	Degenerasi mielin	CMT4A CMT4B1 CMT4B2 CMT4B3 CMT4C CMT4D CMT4E CMT4F CMT4G CMT4H CMT4J CMT2B1 CMT2B2	GDAP1 MTMR2 SBF2 SBF1 SH3TC2 NDRG1 EGR2 PRX HK1 FGD4 FIG4 LMNA MED25
<b>Neuropati aksonal herediter</b>					
CMT2 (12-36%)	AD	Bervariasi	Degenerasi aksonal (KHS>38 m/s)	CMT2A CMT2B CMT2C CMT2D CMT2E/1F CMT2F CMT2G CMT2H/2K CMT2I/2J CMT2L CMT2M CMT2N CMT2O CMT2P CMT2S CMT2T CMT2U	MFN2 RAB7A TRPV4 GARS NEFL HSPB1 12q12-q13 GDAP1 MPZ HSPB8 SYNM AARS DYNC1H1 LRSAM1 IGHMBP2 DNAJB2 MARS
<b>Neuropati dominant intermediate (DI)</b>					
Intermediate (<4%)	AD	Bervariasi	Degenerasi aksonal dan mielin (KHS>25 dan <38 m/s)	DI-CMTA DI-CMTB DI-CMTC DI-CMTD DI-CMTF	Tidak diketahui DNM2 YARS MPZ GNB4
<b>Neuropati x-linked</b>					
CMTX (10-15%)	X-linked	gangguan <i>gait</i> , deformitas kaki, arefleksia, neuropati dapat terjadi asimetris	Degenerasi aksonal dan mielin (KHS>25 dan <38 m/s)	CMTX1 CMTX2 CMTX3  CMTX4 CMTX5 CMTX6	GJB1 Xp22.2 Tidak diketahui AIFM1 PRPS1 PDK3

AD: Autosomal dominan; Dup: duplikasi; Del: delesi; HNPP: *Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*; KHS: kecepatan hantar saraf

### **X-linked (CMTX)**

*X-linked* CMT terjadi pada 10-15% seluruh kasus CMT, dapat diwariskan pada laki-laki dan perempuan namun laki-laki memiliki manifestasi yang lebih berat (Tabel 3). CMTX1 merupakan tipe CMT kedua tersering setelah CMT1A dan merupakan bentuk tersering dari *X-linked* CMT. CMTX1 disebabkan oleh mutasi gen *gap junction protein beta 1* (GJB1) atau *connexin 32* pada kromosom Xq13.1. Connexin 32 juga diekspresikan pada susunan saraf pusat dan dapat menyebabkan lesi substansia alba yang seringnya namun tidak selalu asimtomatik.<sup>2</sup>

### **Pemeriksaan genetik pada CMT**

Meskipun terdapat lebih dari 80 gen terkait dengan CMT dan kelainan terkait, sebagian besar pasien CMT memiliki satu dari 5 mutasi gen yaitu duplikasi 17p, mutasi pada PMP22, MFN2, MPZ, atau GJB1. Dari mutasi tersebut, duplikasi 17p merupakan varian genetik CMT yang paling sering ditemukan, terhitung setidaknya 90% dari kasus CMT1. Untuk itu, strategi evaluasi pemeriksaan genetik pada pasien dengan CMT mencakup tiga langkah yaitu pemeriksaan gen tunggal, panel gen, dan uji genetik komprehensif. Panel gen yang tersedia saat ini berbeda-beda sesuai dengan penyedia layanan, namun setidaknya harus mencakup 5-7 gen utama yang paling sering terlibat dalam CMT yaitu gen *Peripheral Myelin Protein 22* (PMP22), *Mitofusin 2* (MFN2), *Myelin Protein Zero* (MPZ), *Gap Junction Protein Beta 1* (GJB1), *Histidine Triad Nucleotide Binding Protein 1* (HINT1), *SH3 Domain And Tetratricopeptide Repeats 2* (SH3TC2). Gambar 2 menunjukkan algoritma pemeriksaan pada kecurigaan CMT.<sup>2,4</sup>

### **Tata Laksana**

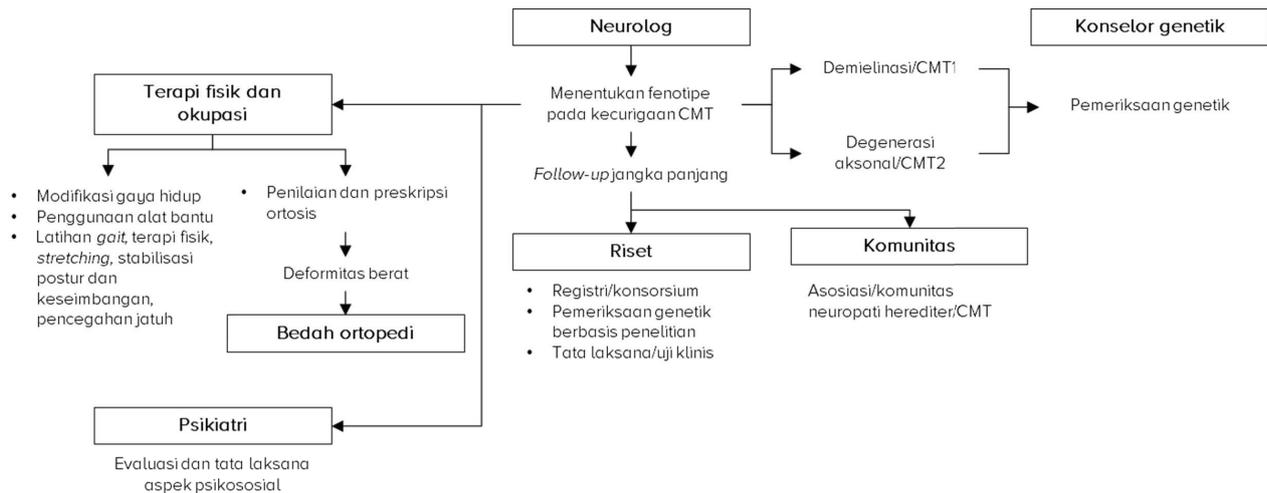
Saat ini tidak terdapat *disease-modifying treatment* untuk CMT. Tata laksana pasien berfokus pada pendekatan perawatan multidisiplin dengan evaluasi berkala oleh dokter spesialis saraf, konselor genetik, fisioterapi, psikologi atau psikiatri, serta bedah ortopedi untuk menilai fungsi serta kebutuhan pasien secara berkelanjutan.<sup>4</sup> (Gambar 3) Tujuan utama dari tata laksana pasien CMT adalah pencegahan komplikasi seperti kontraktur dan jatuh.

Terapi fisik berperan penting dalam mempertahankan *gait*, kekuatan otot, konservasi energi, dan penggunaan *casting* atau *splinting* untuk memperbaiki rentang gerak.<sup>9</sup> Sementara itu, terapi okupasi dapat memperbaiki rentang gerak dan meningkatkan kemampuan aktivitas dasar harian seperti mengancingkan baju, menggunakan alat makan, membuka botol, dan lain-lain.

Penggunaan ortosis *ankle-kaki* bermanfaat pada *drop foot*, kelemahan menyeluruh dari otot kaki, gangguan keseimbangan berat, dan/atau gangguan deambulasi. Ortosis *ankle-kaki* juga dapat digunakan untuk memperbaiki *gait* dan konservasi energi, keseimbangan, mencegah jatuh, dan mencegah kerusakan sendi lutut dan panggul jangka panjang. Intervensi bedah ortopedi seperti pemanjangan atau transfer tendon dapat dilakukan untuk mempertahankan fungsi jangka panjang.<sup>10</sup>

Tata laksana nyeri pada neuropati herediter memiliki prinsip yang sama dengan neuropati kronis lainnya, termasuk mendorong untuk aktivitas dan bergerak, mempertahankan indeks massa tubuh dalam rentang normal, dan menghindari penggunaan obat golongan narkotika untuk pengendalian nyeri jangka panjang. Pada nyeri muskuloskeletal dapat diberikan antinyeri asetaminofen atau antiinflamasi golongan nonsteroid, sementara nyeri neuropatik dapat diberikan antidepresan trisiklik atau *carbamazepine* atau gabapentin.

Terdapat beberapa keadaan yang dapat menyebabkan eksaserbasi neuropati, beberapa diantaranya yaitu diabetes mellitus, defisiensi vitamin, dan neuropati yang diperantarai imunitas.<sup>11</sup> their diagnosis can be challenging due to genotypic and phenotypic variability. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) Sehingga pasien harus dilakukan penapisan berkala untuk kondisi tersebut sehingga dapat di tata laksana segera apabila terdeteksi. Adapun obat-obatan yang bersifat neurotoksik juga dapat memperberat keadan neuropati pada pasien. Sebuah telaah sistematis yang dipublikasikan pada tahun 2006 mengidentifikasi 26 publikasi yang menjelaskan bahwa eksaserbasi CMT berhubungan dengan penggunaan obat-obatan neurotoksik,



**Gambar 3. Alur Pelayanan Multidisiplin dalam Diagnosis dan Tata Laksana Charcot Marie Tooth (adaptasi dari McCorquodale D dkk.)<sup>8</sup>**

22 di antaranya melibatkan vinkristin (2-4 mg untuk dewasa atau 1.5 mg/m<sup>2</sup> pada anak-anak), sehingga vinkristin dikontraindikasikan pada CMT tipe demielinasi.<sup>12</sup> Beberapa obat lain yang perlu dipertimbangkan penggunaannya karena memiliki risiko sedang pada pasien CMT adalah Amiodaron, Bortezomib, Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Kolkisin jangka panjang, Dapsone, Didanosine, Dichloroacetate, Disulfiram, Leflunomide, Metronidazole jangka panjang, Nitrofurantoin, Nitrous oxide (penggunaan inhalasi berlebih atau pada defisiensi vitamin B12), Piridoksin dosis tinggi, Stavudine, Suramin, Tacrolimus, Taxol (Paclitaxel, Docetaxel), Thalidomide, Zalcitabine.<sup>12</sup>

### Prognosis

*Charcot Marie Tooth* umumnya memiliki awitan pada dekade pertama atau kedua kehidupan dengan progresivitas sangat lambat. Disabilitas biasanya meningkat dengan usia, namun bergantung pada usia awitan, laju progresivitas, dan keparahan klinisnya. Luaran fungsional dapat bervariasi dari disabilitas minor hingga berat dan ketergantungan kursi roda. Meskipun demikian, Sebagian besar pasien CMT tetap dapat mempertahankan setidaknya kemampuan ambulasi parsial untuk sebagian besar aktivitas dasar harian, dan sangat jarang untuk CMT mempersingkat angka harapan hidup.<sup>11</sup> their diagnosis can be challenging due to genotypic and phenotypic variability. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT

### Konseling Genetik

Konseling genetik perlu menjadi bagian dari proses pemeriksaan genetik, khususnya mengenai kemungkinan didapatkannya temuan tambahan dari hasil pemeriksaan genetik seperti risiko penyakit tumor atau turunan lainnya atau predisposisi terhadap penyakit lainnya yang dapat muncul lebih lanjut. Perlu disampaikan juga bahwa pemeriksaan genetik saat ini masih bersifat diagnostik dan belum terdapat tata laksana khusus, kecuali pada neuropati herediter yang dapat ditata laksana seperti *transthyretin amyloidosis* atau penyakit Fabry.<sup>13</sup>

Meskipun demikian, konfirmasi diagnosis genetik dapat memberikan kesimpulan mengenai pewarisan atau kecenderungan penurunan pada keluarga. Hal ini menjadi penting khususnya pada perencanaan keluarga. Merujuk pada kerumitan genetik pada CMT, klinisi perlu untuk mempertimbangkan untuk merujuk pasien dan keluarga yang berisiko kepada pusat neurogenetik atau konselor genetik yang memiliki kekhususan neurogenetik (saat ini belum ada di Indonesia).<sup>13</sup>

### KESIMPULAN

Neuropati herediter perlu dicurigai pada kelemahan distal simetris disertai gangguan sensorik sejak usia muda, deformitas kaki, dan riwayat keluarga dengan klinis serupa. CMT umumnya memiliki awitan pada dekade pertama atau kedua kehidupan dengan progresivitas sangat lambat. Tata

laksana pasien dimaksimalkan melalui pendekatan perawatan multidisiplin melibatkan spesialis saraf, konselor genetik, fisioterapi, psikologi atau psikiatri, serta bedah ortopedi

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Stojkovic T. Hereditary neuropathies: An update. Vol. 172, *Revue Neurologique*. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 775–8.
2. Rossor AM, Evans MRB, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies [Internet]. Vol. 15, *Practical Neurology*. BMJ Publishing Group; 2015. p. 187–98.
3. Scherer SS. Finding the causes of inherited neuropathies. Vol. 63, *Archives of Neurology*. 2006. p. 812–6.
4. Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. Vol. 23, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1360–77.
5. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders : clinical-electrophysiological correlations. Elsevier Saunders; 2013. 643 p.
6. Weis J, Claeys KG, Roos A, Azzedine H, Katona I, Schröder JM, et al. Towards a functional pathology of hereditary neuropathies [Internet]. Vol. 133, *Acta Neuropathologica*. Springer Verlag; 2017. p. 493–515.
7. Rudnik-Schöneborn S, Auer-Grumbach M, Senderek J. Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary motor neuropathies - Update 2020. *Medizinische Genet* [Internet]. 2020 Sep 1;32:207–19.
8. Rossor AM, Tomaselli PJ, Reilly MM. Recent advances in the genetic neuropathies. Vol. 29, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 537–48.
9. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome [Internet]. Vol. 95, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. e3278.
10. Scheffers G, Hiller C, Refshauge K, Burns J. Prescription of foot and ankle orthoses for children with Charcot-Marie-Tooth disease: a review of the evidence. *Phys Ther Rev* [Internet]. 2012 Apr 1;17:79–90.
11. Saporta MA. Charcot-marie-tooth disease and other inherited neuropathies. Vol. 20, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1208–25.
12. Weimer LH, Podwall D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot Marie Tooth Disease. In: *Journal of the Neurological Sciences*. 2006. p. 47–54.
13. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview [Internet]. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 2020.