

# Aspek genetik dan manifestasi klinis varian *young onset Parkinson disease*

## *Genetic aspects and clinical manifestations in variants of young onset Parkinson disease*

Putu Gede Sudira\*, Subagya\*, Sri Sutarni\*

\*Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

---

### ABSTRACT

---

#### Keywords:

*young onset Parkinson's disease, criteria for diagnosis, genetic mutations, clinical manifestation, typical symptoms, atypical symptoms*

*Etiology of Parkinson disease is multifactorial and determined by interaction of genetic and environmental factors. Young onset parkinson disease (YOPD), occurs at young age (21-40 years old) with specific clinical manifestation and strong genetic correlations.*

*Clinical manifestation of YOPD are various and caused by more than just one genetic mutation. Mutation of SNCA gene is inherited in autosomal dominant pattern, and gives whether atypical or typical clinical manifestations, depend on the type of genetic mutation. Mutation of Parkin, PINK1, and DJ-1 gene can cause typical clinical manifestation of Parkinson with autosomal recessive inheritance pattern. ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 gene mutation cause atypical Parkinson symptoms that are inherited through autosomal recessive pattern.*

*This article summarizes the etiology of genetic mutations and their clinical manifestations in various cases of YOPD. Clinicians can use this information to make a clinical assesment of patients with YOPD, and decide the next step to manage them.*

### ABSTRAK

---

#### Kata kunci:

*young onset parkinson disease, mutasi genetik, manifestasi klinis, gejala tipikal, gejala atipikal*

*Etiologi penyakit Parkinson bersifat multifaktorial dan ditentukan oleh interaksi antara faktor gen dan lingkungan. Young onset parkinson disease (YOPD) terjadi pada kisaran usia yang lebih muda (21-40 tahun) dengan manifestasi klinis yang spesifik dan memiliki korelasi genetik yang kuat.*

*Varian klinis YOPD beragam dan diakibatkan oleh lebih dari satu jenis mutasi genetik. Mutasi gen SNCA diwariskan secara autosomal dominan dan dapat memberikan gejala klinis YOPD yang tipikal maupun atipikal tergantung tipe mutasi genetik yang terjadi. Mutasi gen Parkin, PINK1, dan DJ-1 menyebabkan gejala klinis penyakit Parkinson yang tipikal dengan pola pewarisan autosomal resesif. Mutasi gen ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 menyebabkan gejala klinis penyakit Parkinson yang atipikal dan diwariskan secara autosomal resesif.*

*Artikel ini memberikan ringkasan pengetahuan tentang etiologi mutasi genetik beserta manifestasi klinis pada varian kasus YOPD. Klinisi dapat menggunakannya untuk penilaian klinis pasien dengan varian kasus YOPD guna proses manajemen medis selanjutnya.*

---

#### Correspondence:

Putu Gede Sudira, email: [sudira.putugede@gmail.com](mailto:sudira.putugede@gmail.com)

## PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson pada usia muda (*young onset parkinson disease*/YOPD) merupakan subtype penyakit Parkinson yang terjadi pada usia 21-40 tahun, dengan prevalensi 3-6% dari total populasi pasien Parkinson. *Young onset parkinson disease* terjadi pada kisaran usia yang lebih muda dengan manifestasi klinis yang spesifik dan memiliki korelasi genetik yang lebih kuat dibandingkan penyakit Parkinson yang terjadi pada usia yang lebih tua (*late onset parkinson disease*/LOPD).<sup>1,2</sup>

Etiologi penyakit Parkinson bersifat multifaktorial dan ditentukan oleh interaksi antara faktor gen dan lingkungan. Penelitian serta publikasi ilmiah dalam 19 tahun terakhir mengidentifikasi kelainan monogenik

dan peran faktor risiko genetik terhadap timbulnya penyakit Parkinson. Identifikasi 11 mutasi gen dari 18 regio kromosom mempertegas keterlibatan genetik baik pada kasus familial yang diwariskan secara autosomal dominan, autosomal resesif, maupun sporadik seperti terlihat pada tabel 1.<sup>3,4</sup>

Varian klinis YOPD beragam dan diakibatkan oleh lebih dari satu jenis mutasi genetik.<sup>3,4</sup> Artikel ini memberikan sinopsis pengetahuan tentang etiologi mutasi genetik beserta manifestasi klinis pada varian kasus YOPD. Klinisi dapat menggunakannya untuk penilaian klinis pasien dengan varian kasus YOPD guna proses manajemen medis selanjutnya.

Tabel 1. Lokus genetik dan gen terlibat pada penyakit Parkinson<sup>4</sup>

Lokus	Kromosom	Gen	Pola Pewarisan	Status Konfirmasi
PARK 1/4	4q21-q3	SNCA	<i>Autosomal dominant</i>	Konfirmasi
PARK 2	6q25-q27	Parkin	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 3	2p13	<i>Unknown</i>	<i>Autosomal dominant</i>	Belum
PARK 5	4p14	UCHL-1	<i>Autosomal dominant</i>	Belum
PARK 6	1p35-p36	PINK1	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 7	1p36	DJ1	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 8	12q12-q13.1	LRRK2	<i>Autosomal dominant</i>	Konfirmasi
PARK 9	1p36	ATP13A2	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 10	1p32	<i>Unknown</i>	<i>Susceptibility locus</i>	Konfirmasi
PARK 11	2q36-37	GIGYF2	<i>Autosomal dominant</i>	Belum
PARK 12	Xq21-25	<i>Unknown</i>	<i>X-linked</i>	Konfirmasi
PARK 13	2p13.1	HTRA2/ Omi	<i>Autosomal dominant</i>	Belum
PARK 14	22q13.1	PLA2G6	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 15	22q11.2-q13	FBXO7	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 16	1q32	<i>Unknown</i>	<i>Susceptibility locus</i>	Konfirmasi
PARK 17	4p16	GAK	<i>Susceptibility locus</i>	Konfirmasi
PARK 18	6p21.6-p21.3.3	HLA-DRA	<i>Susceptibility locus</i>	Belum
-	3q27	EIF4GI	<i>Autosomal dominant</i>	-
-	1q21	GBA	<i>Risk</i>	-
-	17q21	MAPT	<i>Risk</i>	-
-	4p15	BSTI	<i>Risk</i>	-

## DISKUSI

*Onset* usia timbulnya gejala menjadi hal yang penting untuk mengelompokkan pasien dengan penyakit Parkinson. Terdapat kesulitan untuk menelaah artikel ilmiah yang terkumpul disebabkan inkonsistensi klasifikasi usia *onset* gejala penyakit Parkinson dalam publikasi-publikasi ilmiah tersebut. Artikel ilmiah ini mengambil batasan usia 21-40 tahun dan menggolongkannya sebagai YOPD.<sup>5</sup>

Mutasi genetik pada kasus YOPD melibatkan gen *α-synuclein* (SNCA), Parkin, *Phosphatase and tensin homolog (PTEN) induced putative kinase 1* (PINK1), *Daisuke-Junko-1* (DJ1), *ATPase type 13A2* (ATP13A2), *phospholipase A2 group VI* (PLA2G6), dan *F-box only protein 7* (FBXO7). Mutasi genetik dapat terjadi pada kasus sporadik maupun herediter. Manifestasi klinis YOPD yang muncul pada setiap generasi menunjukkan pola pewarisan penyakit yang terjadi secara autosomal dominan, sedangkan manifestasi yang muncul pada generasi kedua (*skipping generation*) menunjukkan pola pewarisan terjadi secara autosomal resesif.<sup>6</sup>

Pewarisan autosomal dominan pada YOPD PARK 1 atau PARK 4 (*α-synuclein*)

Gen *α-synuclein* (SNCA) terletak di lengan panjang kromosom 4q21. Fungsi gen SNCA masih belum diketahui, diperkirakan berperan dalam plastisitas otak dan berikatan pada vesikel *synaps*. Gen SNCA memiliki 6 bagian gen yang membentuk asam amino (*exon*)

yang mengatur produksi protein *α-synuclein*. Protein ini merupakan protein sitosolik yang terdiri atas 140 asam amino dan memiliki 3 domain, yaitu regio amino terminal (asam amino 7-87), domain hidrofobik sentral (asam amino 61-95), dan asam sebagai domain karboksil terminal (asam amino 96-140).<sup>3</sup>

Mutasi pada gen SNCA merupakan mutasi gen yang pertama kali berhasil diidentifikasi sebagai penyebab penyakit Parkinson. Mutasi gen SNCA sangat jarang terjadi, hingga kini pola mutasi yang tercatat hanya 3 jenis mutasi *missense* (mutasi titik pada A53T, A30P, dan E46K) dan *gene dosage mutations* (duplikasi dan triplikasi seluruh gen). Mutasi dengan pola *exonic rearrangements* berupa delesi, duplikasi, dan triplikasi gen SNCA. Duplikasi gen SNCA menyebabkan peningkatan 1,5 kali lipat ekspresi protein, sedangkan triplikasi menyebabkan peningkatan 2 kali lipat ekspresi protein. Peningkatan abnormal ekspresi SNCA menunjukkan efek toksik pada neuron. Pola mutasi *missense* dan *gene dosage mutations* gen SNCA tidak ditemukan pada kasus yang terjadi sporadik.<sup>6</sup>

Gambaran klinis pasien dengan mutasi pada SNCA bervariasi, dari yang serupa penyakit Parkinson idiopatik dengan gejala klinis yang tipikal hingga penyakit Parkinson dengan demensia *lewy body* dengan gejala klinis yang atipikal. *Onset* penyakit ini di kisaran umur 35-45 tahun. Gejala awal mutasi gen SNCA menunjukkan gejala yang tipikal, meliputi tremor saat istirahat, bradikinesia, gangguan cara berjalan (*gait disturbance*), dan berespons baik dengan

terapi levodopa. Gejala atipikal berupa demensia yang dominan, mioklonus sentral akibat hipoventilasi, gangguan psikiatrik dan otonom.<sup>6,7</sup>

Mutasi *missense* pada gen SNCA A53T dan E46K memiliki fenotip usia awitan yang dini, progresivitas yang cepat, prevalensi demensia yang tinggi, gejala psikiatri, dan gejala otonom. Tremor saat istirahat sangat jarang ditemukan pada pasien dengan mutasi *missense* di A53T. Mutasi *missense* di A30P cenderung memiliki fenotip yang ringan dan awitan usia yang lebih tua. Duplikasi gen SNCA menyebabkan fenotip YOPD tanpa disertai klinis demensia, dengan fenotip dengan progresivitas yang lambat dan tanpa gambaran atipikal. Multiplikasi gen SNCA memiliki fenotip penyakit Parkinson klasik, *parkinson disease with dementia* (PDD), dan *demensia lewy body* (DLB). Penetrasi mutasi *missense* diperkirakan sebesar 85% pada genotip mutasi pA53T. Penetrasi *carriers* dengan duplikasi gen SNCA diperkirakan 40%. Multiplikasi gen SNCA memiliki penetrasi sebesar 60% dengan fenotip *carrier* yang bervariasi.<sup>8</sup>

PARK4 dipublikasikan sebagai lokus kromosom baru penyebab penyakit Parkinson namun kemudian diketahui ternyata identik dengan PARK1 yang sudah ditemukan sebelumnya.<sup>3</sup>

#### Pewarisan autosomal resesif pada YOPD PARK 2 (Parkin)

Gen Parkin terletak di kromosom 6q25.2-27 yang terdiri dari 12 *exon* dan 465 asam amino. Domain *carboxy-terminal* protein Parkin tersusun atas 3 domain *really interesting new gene* (RING) dan 1 domain *in-between-ring* (IBR). Parkin diekspresikan di berbagai jaringan (terutama di sitosol, vesikel, kompleks Golgi, retikulum endoplasma, dan membran luar mitokondria) dan memiliki peran krusial terhadap daya tahan sel neuron substansia nigra.<sup>3,9,10</sup>

Mutasi gen Parkin adalah penyebab monogenik YOPD yang paling sering (40-50%) dan menyebabkan 10-20% kasus yang idiopatik. Jenis mutasi yang diidentifikasi hingga saat ini, meliputi *missense*, *nonsense*, *indels*, delesi *exon*, duplikasi, dan triplikasi. Hilangnya sebagian fungsi Parkin akibat mutasi *missense* bermanifestasi sebagai sindrom klinis Parkinson dengan terbentuknya *lewy body*, sedangkan kehilangan total akibat delesi alel akan mengakibatkan proses kematian sel tanpa disertai pembentukan *lewy body*.<sup>10</sup>

Mutasi *missense* menyebabkan penyakit Parkinson dengan awitan usia lebih dini, progresivitas lebih cepat, dan disabilitas lebih berat dibandingkan mutasi *truncating*. Dua model mutasi *missense* gen Parkin terbaru yang diidentifikasi pada Gly4330Asp (1390G

→A) dan Cys441Arg (1422T→C), serta satu delesi pada *exon* 10-12 yang berpengaruh pada motif protein RING 2. Tiga mutasi pada Arg256Cys (867C→T), Val258Met (873G→A), dan Gln311His (1034G→T), serta dua delesi pada *exon* 7 dan *exon* 8 akan mengubah lipatan protein RING1. Delesi pada gen Parkin, khususnya 4 *exon* pertama gen Parkin menyebabkan pelekatan protein secara abnormal. Delesi juga mengakibatkan hilangnya produk gen fungsional. Laporan 2 kasus *early onset parkinson disease* (EOPD) dengan mutasi 679G→T (Ser193Ile) dan 735 T → G (Cys212Gly) hanya menunjukkan perubahan morfologi protein Parkin saja.<sup>11</sup>

Fenotip pasien dengan mutasi gen Parkin bervariasi dan memiliki awitan usia yang lebih dini dibandingkan pasien yang tanpa mutasi gen Parkin (32±11 vs 42±11 tahun). Rerata pasien mengalami gejala klinis saat berumur 30 tahun, namun kisaran usia bervariasi dari 7-58 tahun. Pasien dengan mutasi Parkin memberikan klinis YOPD dengan 50% awitan terjadi pada usia di bawah 25 tahun, dan hanya 3-7% yang terjadi pada kisaran 30-45 tahun.<sup>10</sup> Pasien dengan mutasi gen Parkin memiliki progresivitas gejala klinis yang lambat. Pasien akan mengalami fluktuasi motorik, diskinesia, dan distonia pada ekstremitas bawah yang terjadi pada tahap awal penyakit. Gejala awal yang dominan pada pasien dengan mutasi gen Parkin adalah tremor (65%) dan bradikinesia (63%). Distonia lebih sering terjadi dan dimulai dari tungkai bawah. Beberapa pasien menunjukkan fluktuasi diurnal dengan semakin memburuknya gejala yang diderita saat sore dan malam hari. Manifestasi klinis tahap lanjut pada pasien dengan mutasi gen Parkin meliputi intaknya fungsi olfaktori, distonia pada ekstremitas bawah, gejala psikiatri, berespons baik dengan terapi dopamin, komplikasi terhadap terapi levodopa berupa fluktuasi motorik dan gejala psikiatri. Laporan kasus terbaru menunjukkan gejala berupa distonia servikal, disfungsi otonom, neuropati perifer, dan distonia yang diinduksi gerakan. Gejala klinis psikiatri berupa gangguan perilaku, anoreksia nervosa, perilaku menyakiti diri sendiri hingga percobaan bunuh diri mempengaruhi 25-50% pasien dengan mutasi gen Parkin. Demensia tidak lazim ditemukan pada pasien dengan mutasi gen Parkin.<sup>9,10</sup>

Latar belakang etnis memiliki pengaruh yang signifikan terhadap manifestasi klinis pasien YOPD. Proporsi pasien YOPD dengan mutasi gen Parkin di Jepang sebesar 66%, sebaliknya pasien YOPD dengan mutasi gen Parkin di Amerika Serikat dan Serbia kurang dari 4%. Insidensi mutasi *missense* gen Parkin secara umum sebesar 40%, sedangkan etnis Jepang memiliki insidensi yang lebih jarang. Individu yang dilaporkan sebagai pasien Parkinson dengan mutasi

gen pertama kali di Jepang memiliki manifestasi klinis berupa awitan penyakit dini, awitan gejala distonia, hiperefleksia, komplikasi terapi yang lebih awal, dan progresivitas yang lambat. Sebagai pembanding, pasien di Eropa dan Afrika Utara dengan mutasi gen Parkin memiliki manifestasi klinis yang serupa dengan penyakit Parkinson idiopatik dengan awitan usia hingga 58 tahun. Perbedaan yang nyata adalah progresivitas klinis yang lebih lambat, serta membutuhkan dosis levodopa yang lebih rendah untuk mengontrol gejala klinis pasien dengan mutasi gen Parkin.<sup>10</sup>

#### PARK 6 *Phosphatase and tensin homolog* (PTEN) *induced putative kinase 1* (PINK-1)

Lokus gen PINK1 terletak pada kromosom 12,5-cM regio 1p36 dan mengkode protein penyusun membran mitokondria. Protein PINK1 merupakan ekspresi 581 asam amino *ubiquitously* protein kinase yang tersusun atas sebuah amino terminal 34 asam amino mitokondria, sebuah domain *serine-threonine kinase* (asam amino 156-509, *exon* 2-8), dan sebuah domain autoregulasi *carboxy-terminal*. Sinergi antara protein PINK1 dan protein Parkin berperan dalam ketahanan (*survival*) mitokondria menghadapi paparan stres oksidatif. Interaksi antara protein Parkin dan PINK1 menjaga neuron sehingga terhindar dari disfungsi mitokondria dan proses apoptosis yang diinduksi proteasom.<sup>3,12</sup>

Mutasi gen PINK1 merupakan penyebab 3-15% kasus YOPD hereditas dan 5% kasus sporadik. Faktor etnis mempengaruhi frekuensi kasus YOPD. Prevalensi kasus YOPD akibat mutasi gen PINK1 pada populasi Kaukasia sebesar 2-4%, sedangkan pada populasi Asia sebesar 4-9%. Jenis mutasi genetik yang berhasil diidentifikasi sejauh ini adalah mutasi *missense*, *nonsense*, *frameshift*, dan delesi mayor pada multipel *exon*. Pola mutasi tersering adalah *missense* diikuti delesi seluruh *exon*.<sup>12</sup>

Fenotip mutasi gen PINK1 sulit dibedakan dengan fenotip pasien dengan mutasi gen Parkin. Manifestasi klinis yang serupa seperti awitan usia penyakit berkisar 24-47 tahun, progresivitas gejala klinis yang lambat, dan respons yang baik terhadap terapi levodopa.<sup>6</sup> Perbedaan klinis pasien dengan mutasi gen PINK1 terletak pada awitan usia yang lebih tua (38±6 vs 32±11 tahun), gejala klinis yang cenderung lebih simetris, distonia yang muncul tidak berkaitan dengan terapi levodopa yang diberikan, serta peningkatan gejala klinis psikiatri berupa kecemasan maupun depresi.<sup>7,13</sup>

#### PARK 7 (*Daisuke-Junko-1*)

Gen yang mengkode protein *Daisuke-Junko-1* (DJ1) terletak di kromosom 1p36. Protein DJ1 berperan dalam neuroproteksi dengan cara sebagai sensor yang responsif

terhadap munculnya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sekaligus sebagai penanda adanya stres oksidatif. Bersama dengan protein Parkin dan PINK1, DJ1 menyusun kompleks E3 ubiquitin-protein ligase. Protein DJ1 diekspresikan di semua jaringan otak dengan dominasi di astrosit otak, yang menunjukkan pentingnya interaksi sel glia dan neuron terhadap patomekanisme penyakit Parkinson.<sup>3,12,14</sup>

Mutasi pada DJ1 sangat jarang terjadi, meskipun hanya tercatat menyebabkan 1-2% dari keseluruhan YOPD, namun penetrasi homozigot dan *carrier* heterozigot mencapai 100%.<sup>6</sup> Jenis mutasi pada individu dengan homozigot maupun heterozigot bervariasi, mulai dari *missense*, delesi *exon*, dan delesi *splice-site*.<sup>14</sup>

Fenotip YOPD memiliki progresivitas gejala yang lambat dan respons baik terhadap pemberian levodopa. Variasi gejala dapat terjadi dengan ditemukannya gejala penyerta berupa demensia, *amyotrophic lateral sclerosis*, gejala psikiatrik, tubuh yang pendek serta brakidaktili. Serupa pasien dengan mutasi PINK1, pemeriksaan *Positron Emission Tomography* (PET) *scan* pasien dengan mutasi gen DJ1 menunjukkan pola disfungsi stratal dopaminergik yang lebih beragam dibandingkan pasien Parkinson idiopatik. Disfungsi dopaminergik yang terjadi lebih berat bila dibandingkan dengan derajat keparahan gejala yang muncul. *Carrier* asimtomatik menunjukkan disfungsi yang lebih ringan.<sup>14</sup>

#### PARK 9 (*ATPase type 13A2*)

Gen *ATPase type 13A2* (ATP13A2) mengkode pembentukan protein transmembran berukuran besar yang terdiri dari 1.180 asam amino dan 29 *exon*. Protein tersebut termasuk dalam kategori ATPase tipe-P grup 5 dan sebagai domain utama pembentuk membran lisosom. Protein ATP13A2 memiliki 10 domain transmembran dan sebuah domain ATPase. Ekspresi protein tersebar di otak, dan paling banyak ditemukan di substansia nigra. Fungsi dan komposisi spesifik protein tersebut belum banyak diketahui. Lokus gen ATP13A2 berada pada kromosom 1p36.<sup>6</sup>

Tipe mutasi genetik pada gen ATP13A2 yang berhasil diidentifikasi pada individu dengan homozigot maupun *compound heterozygous* adalah mutasi *missense*, *splice-site*, delesi, dan insersi. Mayoritas mutasi mengganggu domain transmembran dan menyebabkan protein produk mutasi bersifat tidak stabil, tersisa dalam retikulum endoplasma, dan mudah didegradasi oleh proteasom. Hingga saat ini belum pernah ditemukan mutasi genetik tipe delesi *exon* ataupun multiplikasi gen.<sup>3</sup>

Fenotip pasien Parkinson dengan mutasi ATP13A2 homozigot bersifat atipikal yang ditunjukkan dengan keterlibatan sistem piramidalis dan kognitif. Pasien dengan mutasi *missense* menunjukkan manifestasi klinis

yang ringan dan tipikal berupa bradikinesia yang terjadi unilateral, rigiditas, dan disfungsi kognitif. Manifestasi lanjutan berupa *young onset levodopa responsive parkinsonism*, gangguan sistem piramidalis yang menyebabkan kelemahan, spastisitas, munculnya refleks babinski, *supranuclear gaze palsy*, dan *facial-faucial-finger mini-myoclonus* (FFF). Pemeriksaan pencitraan otak menunjukkan atrofi serebri difus yang moderat.<sup>6</sup>

Manifestasi klinis yang berat dengan progresivitas gejala klinis yang progresif berupa sindrom Kufor-Rakeb ditunjukkan oleh pasien dengan tipe mutasi *truncating*. Gejala klinis bersifat atipikal dengan gejala dominan berupa rerata *onset* saat berusia 11-16 tahun dan YOPD, gangguan piramidal, *supranuclear gaze palsy*, dan gangguan fungsi kognitif yang berat. Gejala klinis lain berupa adanya halusinasi visual, *dystonic oculogyric spasm*, *facial-faucial-finger mini-myoclonus*, serta berespons dengan baik terhadap pemberian levodopa. Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) T2 tidak menunjukkan akumulasi besi dalam jaringan otak pasien dengan mutasi PARK 9.<sup>6</sup>

#### PARK 14 (*phospholipase A2 group VI*)

Gen *phospholipase A2 group VI* (PLA2G6) mengkode pembentukan enzim *calcium-independent group VI phospholipase A2* yang bekerja sebagai katalisator hidrolisis *glycerophospholipids* dengan cara meningkatkan kadar *free fatty acids lysophospholipid*. Enzim fosfolipase berperan penting dalam proses remodeling fosfolipid, pelepasan asam arakidonat, sintesis prostaglandin dan leukotrien, serta apoptosis seluler yang berperan menjaga keseimbangan homeostasis membran sel. Mutasi pada gen PLA2G6 menyebabkan penurunan kadar enzim hingga 70%. Mekanisme molekuler pasti yang menyebabkan disfungsi neuronal terkait mutasi gen PLA2G6 masih belum jelas.<sup>4</sup>

Mutasi pada gen PLA2G6 menyebabkan variasi klinis yang luas, mulai dari *infantile neuroaxonal dystrophy* (INAD), *neurodegeneration with brain iron accumulation* (NBIA/Sindrom Karak), sindrom distonia Parkinson yang berespons dengan terapi levodopa, dan YOPD. Variasi fenotip pasien dengan mutasi PLA2G6 menunjukkan ada banyak faktor yang berperan, tidak hanya genetik, namun juga epigenetik serta non genetik. Fenotif YOPD yang dilaporkan bervariasi, bahkan terkesan bertolak belakang antara laporan satu dengan laporan lainnya. Penelitian kohort di Cina yang mengamati pasien YOPD dengan mutasi PLA2G6 menunjukkan tidak adanya gejala distonia, gejala piramidal, ataupun demensia. Rerata *onset* penyakit pada usia 37 tahun, serta memberikan respons terhadap terapi levodopa dengan sangat baik.<sup>4</sup> Penelitian lanjutan

di Tokyo pada tahun 2010 sebaliknya menunjukkan bahwa pasien Parkinson dengan mutasi gen PLA2G6 disertai dengan gejala piramidal, gangguan kognitif, dan diskinesia terkait levodopa.<sup>15</sup> Distonia tidak terjadi pada semua pasien. Pasien Parkinson dengan mutasi ini tidak menunjukkan gejala serebelar.<sup>4</sup>

#### PARK 15 (*F-box only protein 7*)

Gen *F-box only protein 7* (FBXO7) termasuk ke dalam keluarga *F-box-containing protein* (FBP) dengan karakteristik tersusun atas *40-amino acids domain* (*the F-box*). Lokus genetiknya terletak pada kromosom 22q1. *F-box-containing protein* terlibat dalam pengaturan siklus sel, pembentukan sinaps, respons terhadap hormon dan irama sirkadian tubuh, serta memegang peran penting dalam jalur degradasi protein ubiquitin-proteasome. Protein FBXO7 memiliki 2 isoform dan diekspresikan terutama di korteks serebri, globus pallidum, substantia nigra. Ekspresi proteinnya juga diidentifikasi dalam jumlah yang kecil pada *hippocampus* dan serebelum.<sup>16,17</sup>

Penyakit Parkinson dengan mutasi pada FBXO7 p.Arg378Gly pertama kali dilaporkan terjadi pada keluarga di Iran.<sup>17</sup> Frekuensi mutasi pada gen ini sangatlah rendah. Pola mutasi yang terjadi berupa mutasi *missense* dan mutasi tipe *splice-site*. Penelitian terbaru pada keluarga di Belanda dan Italia menunjukkan jenis mutasi genetik dapat berupa heterozigot (c90711G → T dan p.Thr22Met) maupun homozigot (p.Arg498X).<sup>16</sup>

Fenotip pasien yang mengalami mutasi genetik pada gen FBXO7 memiliki *onset* penyakit yang lebih dini (17±4,5 tahun), yang dapat berupa penyakit Parkinson tipe juvenil atau YOPD yang disertai dengan munculnya sindrom piramidal (*pallido-pyramidal syndrome*). Gejala piramidal yang muncul berupa kelemahan spastik dengan tanda Babinski yang positif. Gejala rigiditas dan bradikinesia muncul hampir di semua pasien, sebaliknya frekuensi tremor saat istirahat bukanlah yang dominan. Gejala distonia dapat muncul saat usia kanak-kanak, sedangkan gejala piramidal pada tungkai bawah muncul pada usia yang lebih dewasa. Gejala lain yang dapat menyertai berupa gangguan fungsi kognitif, apraksia kelopak mata, gangguan saat melirik (*supranuclear gaze palsy* dan munculnya gerakan sakadik bola mata yang lambat), gaya berjalan yang tidak stabil (*gait unsteadiness*), dan tidak seimbang postur tubuh. Terapi dengan levodopa memberikan respons yang baik, namun derajat keparahan diskinesia yang dicetuskan terapi levodopa sangatlah berat.<sup>6,16</sup>

#### RINGKASAN

Etiologi penyakit Parkinson bersifat multifaktorial dan ditentukan oleh interaksi antara faktor gen dan

lingkungan. *Young onset parkinson disease* terjadi pada kisaran usia yang lebih muda dengan manifestasi klinis yang spesifik dan memiliki korelasi genetik yang kuat.

Varian klinis YOPD beragam dan diakibatkan oleh lebih dari satu pola mutasi genetik maupun gen yang terlibat. Mutasi gen SNCA diwariskan secara autosomal dominan dan dapat memberikan gejala klinis YOPD yang tipikal maupun atipikal tergantung tipe mutasi genetik yang terjadi. Mutasi gen Parkin, PINK1, dan DJ-1 menyebabkan gejala klinis penyakit Parkinson yang tipikal dengan pola pewarisan autosomal resesif. Mutasi gen ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 menyebabkan gejala klinis penyakit Parkinson yang atipikal dan diwariskan secara autosomal resesif.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rana AQ, Siddiqui I, Yousuf MS. Challenges in diagnosis of young onset parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2012;323:113-116.
2. Klepac N, Habek M, Adamec I, Barušić AK, Bach I, Margetić E, et al. An update on the management of young-onset Parkinson's disease. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. 2013;3:53-62.
3. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(2):a008888.
4. Lai HJ, Lin CH, Wu RM. Early-Onset Autosomal-Recessive Parkinsonian-Pyramidal Syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2012;21:99-107.
5. Rissling I, Strauch K, Höft C, Oertel WH, Möller JC. Haplotype analysis of the engrailed-2 gene in young-onset Parkinson's disease. *Neurodegenerative Dis*. 2009;6(3):102-105.
6. Schulte C, Gasser T. Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression. *The application of clinical genetics*. 2011;4:67-80.
7. Berg D, Niwar M, Maass S, Zimprich A, Möller JC, Wuellner U, et al. Alpha-synuclein and Parkinson's disease: implications from the screening of more than 1,900 patients. *Mov Disord*. 2005;9:1191-1194.
8. Ahn TB, Kim SY, Kim JY, Park SS, Lee DS, Min HJ, et al. Alpha-synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(1):43-49.
9. Gasser T. Mendelian forms of parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1792:587-596.
10. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *French Parkinson's Disease Genetics Study Group. N Engl J Med*. 2000;342:1560-1567.
11. Shyu WC, Lina SZ, Chiangb MF, Panga CY, Chena SY, Hsina YL, et al. Early-onset Parkinson's disease in a Chinese population: 99m Tc-TRODAT-1 SPECT, Parkin gene analysis and clinical study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2005;11:173-180.
12. Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, et al. Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology*. 2005;64(11):1955-1957.
13. Bentivoglio AR, Cortelli P, Valente EM, Ialongo T, Ferraris A, Elia A, et al. Phenotypic characterisation of autosomal recessive PARK6-linked parkinsonism in three unrelated italian families. *Movement Disorder*. 2001;16(6):999-1006.
14. Bandopadhyay R, Kingsbury AE, Cookson MR, Reid AR, Evans IM, Hope AD, et al. The expression of DJ-1 (PARK7) in normal human CNS and idiopathic Parkinson's disease. *Brain*. 2004;127(Pt 2): 420-430.
15. Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, Ogaki K, Li Y, Funayama M, et al. Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology*. 2010;75(15):1356-1361.
16. Di-Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia-Guedes L, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology*. 2009;72:240-245.
17. Shojaee S, Sina F, Banihosseini SS, Kazemi MH, Kalhor R, Shahidi GA, et al. Genomewide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Genet*. 2008;82:1375-1384.