

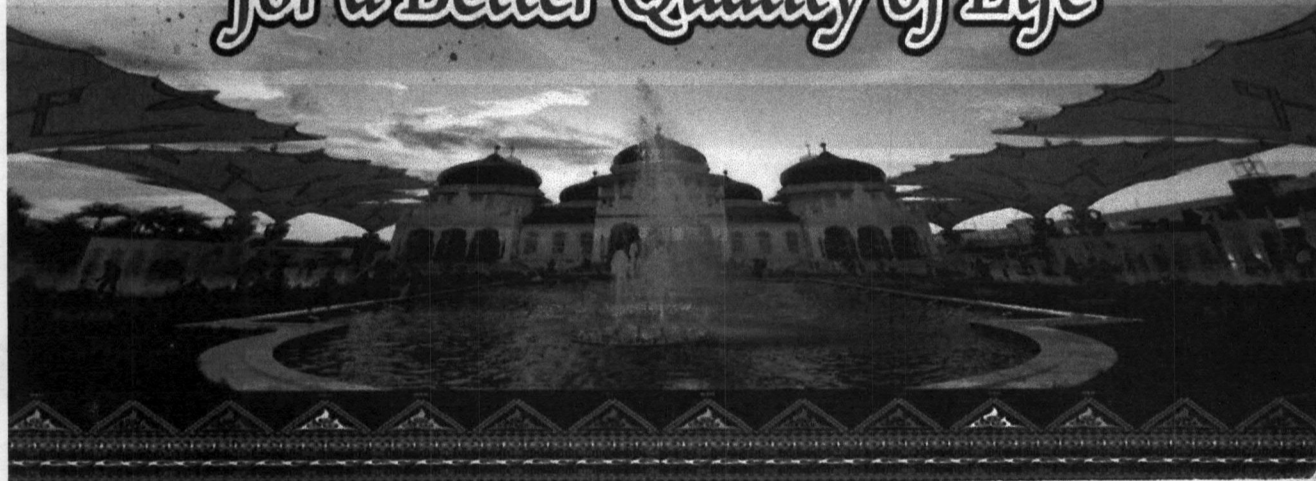


PROCEEDING BOOK

PERTEMUAN ILMIAH NASIONAL PERDOSSI 2018

1 s/d 3 November 2018
Banda Aceh

*Improving Holistic
Management
for a Better Quality of Life*



PERTEMUAN ILMIAH NASIONAL (PIN) PERDOSSI 2018
“Improving Holistic Management for a Better Quality of Life”

Tempat :

- Hotel Hermes Palace, Banda Aceh
- Hotel Kyriad Muraya, Banda Aceh

1 - 3 November 2018

SYIAH KUALA UNIVERSITY PRESS

2018

PERTEMUAN ILMIAH NASIONAL (PIN) PERDOSSI 2018

"Improving Holistic Management for a Better Quality of Life"

Pelindung : Gubernur Provinsi Aceh
Ketua Umum PERDOSSI
Rektor Unsyiah
Ketua IDI Wilayah Aceh

Penanggung Jawab : Syiah Kuala University Press

Ketua Panitia : Dr.dr. Syahrul, Sp.S(K)

Sekretaris : Dr. dr. Dessy R.Emril,Sp.S(K)

Bendahara : dr. Nova Dian Lestari, Sp.S

Reviewer : Dr. dr. Imran Sp.S. MKes

Editor : Dr.dr.Syahrul. Sp.S(K)
Dr. dr. Endang Mutiawati, Sp.S(K)
Dr. dr. Dessy R.Emril, Sp.S (K)

ISBN : 978-602-5679-81-0

Layout : dr. Muhammad Ansari Adista, M.Pd. Ked
dr. Laila Fajri

Cover : dr. Muhammad Nazli Ferdian

Cetakan : Kesatu, September 2018

Penerbit :

SYIAH KUALA UNIVERSITY PRESS

Kampus Universitas Syiah Kuala Darussalam,

Banda Aceh 23111 ACEH-INDONESIA

Telp. 0651-8012221

PIN PERDOSSI 2018 BANDA ACEH

Daftar Isi

KATA SAMBUTAN KETUA PANITIA	xii
KATA SAMBUTAN KETUA UMUM PERDOSSI PUSAT	xiv
Kepanitiaan.....	xvi
Daftar Pembicara	xxii
Daftar Sponsor	xxiv
Jadwal Workshop.....	xxv
Jadwal Simposium.....	xxx
A. Plenary Lectures.....	1
PL 1. Neurobiology of Parkinson's Disease (PD).....	1
PL 2. Where does Parkinson's Disease Begin?	3
PL 3. Carotid Stenosis Prevalence in Saudi Arabia and the Management of Carotid disease	6
PL 4. Medico-legal Issues and Patient Safety in Epilepsy, Parkinson and Movement Disorders, Neuro-oncology and Neuroimaging	7
B. Simposium Neuroimaging (SNI).....	11
SNI 1. How to set up ideal stroke system for thrombolysis and thrombectomy	11
SNI 2. Diagnosis and prevention of deep vein thrombosis in ischemic stroke	13
SNI 3. Brain and Spinal cord Volume Loss in Multiple Sclerosis.....	15
SNI 4. Early treatment of stroke	15

SNI 5. Monitoring Cerebral Vasomotor Reactivity (CVR) in Ischemic Stroke	19
SNI 6. Small vessel disease, based on neuroimaging for prompt treatment	20
C. Simposium Parkinson and Movement Disorder (SPMD)	24
SPMD 1. PDD : How to diagnose and treat	24
SPMD 2. RLS or Akhatisia : How to differentiate and treat	26
SPMD 3. Movement disorders in metabolic diseases : overview	54
SPMD 4. Movement disorder in intensive care	66
SPMD 5. Controversies in Parkinson: is levodopa remains the standard of treatment in Parkinson?	67
SPMD 6. Non Motor Fluctuation in Parkinson Diseases	69
SPMD 7. Movement disorder versus epilepsy : how to make it easy to diagnose.....	71
D. Simposium Epilepsi (SE)	73
SE 1. How AEDs work?.....	73
SE 2. Why, how and when to start and stop AEDs	74
SE 3. When and how to use AEDs (monotherapy and combination)	76
SE 4. Seizure: Epileptic or non-epileptic?	90
SE 5. Management of epilepsy in primary health care ...	92
SE 6. Referral system in epileptic patients	99

SE 8. Epilepsy with metabolic comorbidities (renal, liver dysfunction etc).....	112
SE 9. Epilepsy with other comorbidities (CNS infection, CVD, head trauma)	119
SE 10 Epilepsy with psychiatric comorbidity	123
E. Simposium Neuroonkologi (SNO)	124
SNO 1. Update of neuroimaging in brain tumour.....	124
SNO 2. Interventional pain management in cancer pain	138
SNO 3. How to deal with chronic pain in cancer patients	14
SNO 4. Thrombosis management in CNS tumour	145
F. WORKSHOP NEUROIMAGING (WSNI)	153
WSNI 1. TCCD Application for ischaemic stroke	153
WSNI 2. Peripheral nerve and USG diagnostic	155
G. WORKSHOP NEUROONKOLOGI (WSNO)	156
WSNO 1. Pathophysiology and management of brain metastases.....	156
H. WORKSHOP PARKINSON MOVEMENT DISORDERS	158
WSPMD1. Voluntary movements and involuntary movements	158
WSPMD 2. APPROACH TO DYSTONIA.....	160
WSPMD 3. Psychogenic Movement Disorders.....	162
I. Poster (P)	164
P1. Hubungan Antara Hiperkoagulasi dengan Kesintasan 12 Bulan Pemantauan pada Astrositoma ...	164

KATA SAMBUTAN KETUA PANITIA



Assalamu'alaikum Wr Wb,
Sejawat yang berbahagia,

Kami menyampaikan ucapan selamat datang kepada Sejawat dan keluarga untuk berpartisipasi pada acara Pertemuan Ilmiah Nasional (PIN) PERDOSSI 2018 di Banda Aceh Provinsi Aceh dari tanggal 1-3 November 2018. Selama berada di kota Serambi Mekkah, Sejawat dan keluarga dapat mengunjungi destinasi wisata yang sangat menarik terutama destinasi wisata Tsunami dalam nuansa Islami, kuliner masakan khas Aceh, berbagai panorama yang sangat indah dan wisata Kilometer Nol Indonesia di Pulau Weh Sabang.

PERDOSSI Cabang Aceh bersama Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala (UNSYIAH)/RSUD dr Zainoel Abidin Pemerintah Aceh mendapat kepercayaan dan kehormatan dari PP PERDOSSI sebagai Panitia Pelaksana acara Pertemuan Ilmiah Nasional PERDOSSI 2018.

Kegiatan ilmiah yang meliputi workshop, simposium, presentasi poster dan makalah bebas dengan tema *Improving*

Holistic Management for a Better Quality of Life bersama Kelompok Studi Neuroimaging, Neuroonkologi, Epilepsi serta Parkinson dan Gangguan Gerak dengan narasumber pembicara nasional dan internasional.

Kami sangat mengharapkan dengan PIN PERDOSSI 2018 yang dilaksanakan di Provinsi Aceh dapat meningkatkan kualitas layanan Neurologi secara komprehensif terutama dalam bidang Neuroimaging, Neuroonkologi, Epilepsi, Parkinson dan Gangguan Gerak.

Ucapan terimakasih yang tulus dan dalam kami sampaikan kepada PP PERDOSSI atas kepercayaannya, Sejawat Neurologist dan keluarga atas partisipasi aktifnya, Panitia PIN PERDOSSI 2018 Banda Aceh, Mitra Farmasi dan semua pihak yang telah membantu terselenggaranya acara PIN PERDOSSI 2018 di Provinsi Aceh.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Dr. dr. Syahrul, SpS(K)
Ketua Panitia

KATA SAMBUTAN KETUA UMUM PERDOSSI PUSAT



Assalamu'alaikum wr.wb.

Salam sejahtera untuk kita semua.

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat-Nya kepada kita semua terutama dalam melaksanakan tugas keprofesian kita. Selain KONAS dan MUKERNAS, PIN (Pertemuan Ilmiah Nasional) adalah program kerja PP PERDOSSI dalam upaya peningkatan profesionalisme anggota secara berkesinambungan.

Semester ke-2 tahun 2018 ini PERDOSSI Cabang Banda Aceh mendapat kehormatan sebagai panitia pelaksana PIN untuk kelompok studi: Neuroimaging, Neuroonkologi, Epilepsi serta Parkinson dan Gangguan Gerak (Movement Disorder). Dalam praktik neurologi, masalah-masalah yang terkait dengan neuroimaging, kasus tumor saraf, epilepsi, dan gangguan gerak cukup banyak ditemukan. Sehingga materi yang akan disuguhkan oleh PIN PERDOSSI ACEH ini memiliki arti signifikan bagi anggota PERDOSSI dalam meningkatkan kompetensi dan profesionalisme dalam pelayanan neurologis kasus-kasus terkait.

Dengan diberi pengarahan oleh Ketua II PP PERDOSSI serta dibantu oleh ketua Kelompok Studi yang bersangkutan, tentu panitia pelaksana PIN PERDOSSI ACEH sudah menyiapkan menu ilmiah menarik bagi para peserta. Adapun kegiatan ilmiah yang disajikan adalah workshop, simposium, presentasi poster dan makalah bebas serta proceeding book. Panitia juga memberikan kesempatan kepada para peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Neurologi untuk mempresentasikan hasil penelitiannya, sebagai persyaratan akademik yang ditentukan. Narasumber seluruh kegiatan ilmiah dipilih dari para ahli di bidangnya masing-masing.

Mari kita hadiri PIN ini sebagai ajang ilmiah dan silaturahmi di Kota Banda Aceh yang madani, lengkap dengan situs-situs sejarah Islam dan wisata tsunami.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Prof. Dr. dr. Moh. Hasan Machfoed, Sp.S(K), M.S.

Ketua Umum PERDOSSI

Daftar Sponsor

PT. Novartis Indonesia
 PT. Citra Pharma Indonesia
 PT. Dexa Medica
 PT. Ikapharmindo
 PT. Mersifarma
 PT. Eisai Indonesia
 PT. Jhonson & Jhonson
 PT. Glaxo Wellcome Indonesia
 PT. Abbott
 PT. Phapros Tbk
 PT. Mulya Husada Jaya
 Petandaya Medika
 PT. Merck
 PT. Kalbe
 PT. Ferron
 PT. Transfarma Medica Indah/Menarini Company
 PT. Roche Indonesia
 PT. Anugerah Pharmindo Lestari
 SANOFI (PT. Aventis Pharma)
 PT. Boehringer Ingelheim
 PT. Anugerah Pharmindo Lestari

Jadwal Workshop
Thursday Novemver 1 2018
Kyriad Muraya Hotel**WORKSHOP NEUROIMAGING**

TIME	PROGRAMS
07.30-08.00	Registration
08.20-08.40	Pretest
08.40-09.10	TCCD Application for ischaemic stroke <i>dr. Girianto Tjandrawidjaja, Sp.S</i>
09.10-09.40	Deep vein thrombosis diagnostic with USG <i>dr. Rakhmad Hidayat, Sp.S(K)</i>
09.40 - 10.00	Coffee Break
10.00 - 10.30	The examination of Micro Embolic Signal (MES) with bubble <i>dr. Indah Aprianti Putri, M.Sc. Stroke Medicine, Sp.S</i>
10.30 - 11.00	Monitoring vasospasm and intracranial pressure with Transcranial Doppler (TCD) <i>dr.Farida, Sp.S(K)</i>
11.00 - 11.30	Peripheral nerve and USG diagnostic <i>dr. Rivan Danuaji, M.Kes., Sp.S</i>
11.30 - 12.00	External Carotid Doppler (ECD) for carotid disease <i>dr. Melke J. Tumboimbela, Sp.S(K)</i>
12.00 - 13.30	Prayer and Lunch

13.30 - 15.30	Hands On (Instructors)
15.30 - 16.00	Post Test
16.00 - 16.15	Closing

WORKSHOP OF NEUROONCOLOGY

TIME	PROGRAMS	
07.00 - 07.45	Registration	
07.45 - 07.50	Opening	
07.50 - 08.00	Pretest	
08.00 - 08.50	First Session	
	Pathophysiology and management of brain metastases	Seizure management in neurooncology
	<i>Dr. dr. Rini Andriani Sp.S</i>	<i>Dr. dr. Astri Budikayanti Sp.S(K)</i>
	Group A	Group B
08.50 - 08.55	switch group	
08.55 - 09.45	Group B	Group A
09.45 - 10.00	Coffee break	
10.00 - 10.50	Second Session	
	Management of cancer pain	Opioid switching in cancer pain
	<i>Dr. dr. Dessy R. Emril, Sp.S(K)</i>	<i>dr. Henry Riyanto Sofyan Sp.S</i>

	Group A	Group B
10.50 - 10.55	switch group	
10.55 - 12.00	Group B	Group A
12.00 - 13.30	Prayer and Lunch	
13.30 - 14.10	Session 5	
	Breaking the bad news & palliative management in brain tumor <i>Dr. dr. Tiara Aninditha Sp.S(K)</i>	
14.10 - 14.30	Posttest	
14.30 - 14.45	Closing	

WORKSHOP EPILEPSI

TIME	PROGRAMS
07.00-07.45	Registration
07.45-08.00	Opening
08.00-08.15	Pretest
08.15-09.30	Status Epileptic : definition, pathophysiology and diagnostic <i>Dr.dr. Endang Kustiowati, SpS(K).M.Si.Med.</i>
09.30-09.45	Coffee Break
09.45-11.00	EEG presentation of convulsive and non-convulsive status epileptic <i>Dr.dr. Suryani Gunadharma,</i>

Jadwal Simposium

PLENARY LECTURE

Friday, 2 November 2018

Hermes Hotel, Banda Aceh

Time	Topic	Speaker
07.30 - 07.45	Neurobiology of Parkinson Disease	Prof. Dr. dr. Moh. Hasan Machfoed. Sp.S (K) M.S.
07.45 - 08.00	Where does Parkinson's Disease Begin?	Prof. Yoshikazu Ugawa (Japan)

Saturday, 3 November 2018

Hermes Hotel, Banda Aceh

Time	Topic	Speaker
07.30 - 07.45	Carotid Stenosis Prevalence in Saudi Arabia and the Management of Carotid disease	Dr. Fahmi Mohammed Al-Senani, MBBS., MSc., MHA
07.45 - 08.00	Medico-legal Issues and Patient Safety in Epilepsy, Movement Disorders, Neurooncology and Neuroimaging	Dr. dr. Syahrul, Sp.S(K)

SIMPOSIUM

Friday, 2 November 2018

Hermes Hotel, Banda Aceh

ROOM ACEH-1

TIME	TOPIC	SPEAKER
10.00-10.20	Management of advanced Parkinson diseases	dr. Andradi Suryamiharja, Sp.S (K)
10.20 - 10.40	PDD : How to diagnose and treat	dr. Banon Sukoandari, Sp.S
10.40 – 11.00	RLS or Akhatisia : How to differentiate and treat	dr. Muhammad Akbar , Sp.S(K)., Ph.D., DFM.
11.15 - 11.35	How AEDs work?	Dr.dr.Herlyani Khosama, Sp.S(K)
11.35-11.55	Why, how and when to start and stop AEDs	Dr.dr. Kurnia Kusumastuti, Sp.S(K)
11.55 – 12.15	When and how to use AEDs (monotherapy and combination)	dr.Machlusil Husna,Sp.S(K)
14.30-14.50	Advanced neuroimaging in migraine	dr. Isti Suharjanti, Sp.S (K)
14.50-15.20	Brain loss in multiple sclerosis	Dr. dr. Fenny L.Yudiarto Sp.S (K).,FAAN
15.20 –	Early monitoring of	dr. Farida Sp.S (K)

PIN PERDOSSI 2018 BANDA ACEH

15.30	vasospasm in subarachnoid hemorrhage with transcranial doppler	
-------	--	--

ROOM ACEH - 2

TIME	TOPIC	SPEAKER
10.00-10.20	How to set up ideal stroke system for thrombolysis and thrombectomy	<i>Dr. Fahmi Mohammed Al-Senani, MBBS., MSc., MHA (International Speaker)</i>
10.20 - 10.40	Thrombolysis guided with TCD/TCCD	<i>Dr.dr. Salim Haris Sp.S(K), FICA</i>
10.40 – 11.00	Diagnostic and prevention Deep Vein Thrombosis in ischaemic stroke	<i>Dr. dr. Syahrul, Sp.S(K)</i>
11.15 - 11.35	Liquid biopsy in brain tumour	<i>Dr.dr. Rini Andriani, Sp.S</i>
11.35-11.55	Update of neuroimaging in brain tumour	<i>dr. Nurul Machillah, Sp.Rad</i>
11.55 – 12.15	2016 WHO Classification of CNS Tumour	<i>dr Rusdy Ghazali, Sp.S., PhD</i>
14.30-14.50	Diagnosis and management of cerebellar ataxia	<i>dr. Muhammad Hamdan Sp.S(K)</i>

PIN PERDOSSI 2018 BANDA ACEH

14.50-15.20	Movement disorders in metabolic diseases : overview	Movement disorder in intensive care
15.20 – 15.30	Movement disorder in intensive care	<i>dr. Sobaryati, Sp.S-KIC., M.Kes.</i>

Saturday, 3 November 2018

Hermes Hotel, Banda Aceh

ROOM ACEH-1

TIME	TOPIC	SPEAKER
08.20 - 08.40	Pain-induced cancer; is it a nature or complication of the disease?	Dr.dr. Tiara Aninditha, Sp.S(K)
08.40 - 09.00	Opioid management in cancer pain	dr. Henry Riyanto, Sp.S
09.00 - 09.20	Interventional pain management in cancer pain	Dr.dr. Dessy Rakhmawati Emril, Sp.S(K)
09:30 – 09.50	Nenoin; new critical trial 2018. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fix dose combination of vitamin B1, B6 and B12	dr. Pagan Priambudi, MSi, SpS
09.50-10.10	Mixed pain; focusing on low back pain. Insight of the DOLOR study	dr. Yusuf Wibisono, SpS(K)

10. Restless Legs Syndrome: Pathophysiology and the Role of Iron Folate. *Alternative Medicine Review* . 2007; 12 (2):. 101-110
11. Symvoulakis E, Dimitrios Anyfantakis, Christos Lionis. Restless Legs Syndrome: Literature Review. *Sao Paulo Med.* 2010; 128 (3): 167-170
12. National Institute of Neurological Disorder and Stroke. Restless Legs Syndrome Fact Sheet
13. Forcen FE. Akathisia: Is Restlessness a Primary Condition or An Adverse Drug Effect?. *Current Psychiatry*. 2015.Vol 14 no.1 (14-18).
14. Ginsberg L. *Lecture Notes: Neurologi Edisi Kedelapan*. Jakarta: Penerbit Erlangga. 2007.
15. Sachdev P. *Akathisia and Restless Legs*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1995.
16. Byrne R, Sinha S, Chauduri KR. Restless Legs Syndrome: diagnosis and review of management options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2006;2(2) 155-164.

SPMD 3. Movement disorders in metabolic diseases : overview

Dr.dr. Yuliarni Syafrita, Sp.S(K)

Pendahuluan

Gangguan gerak adalah sindroma neurologi yang ditandai dengan adanya kelebihan atau kekurangan gerak spontan atau otomatis dan tidak berhubungan dengan kelemahan atau spastisitas (Fahn, 2011). Gerak merupakan fungsi yang kompleks, yang membutuhkan berfungsinya banyak area di sistem saraf. Setiap gangguan di jalur motorik dari pusat sistem saraf ke serat otot dapat menimbulkan gangguan gerak.

Gangguan gerak merupakan masalah yang cukup serius di bidang neurologi. Manifestasi klinisnya dihubungkan dengan lesi yang mengenai basal ganglia beserta sirkuit yang terkait. Gangguan gerak bisa terjadi akibat berbagai kondisi medis, salah satunya adalah akibat penyakit metabolik.

Penyakit metabolik adalah sekelompok penyakit yang disebabkan oleh terganggunya beberapa reaksi kimia pada tingkat sel sehingga gagal menghasilkan energi. Gangguannya bisa pada enzim atau dalam transportasi protein, karbohidrat dan lemak pada proses metabolisme. Sebagian besar penyakit metabolik biasanya turun-temurun atau disebut juga *Inborn errors of metabolism* (IEM) dan manifestasi klinis akan muncul mulai dari masa bayi, anak atau saat dalam proses pertumbuhan. Namun sebagian kecil diantaranya tergolong *late onset*, atau baru manifest pada masa dewasa, sehingga penderita akan datang kepada seorang neurolog untuk berobat (Christensen, 2018)

Inherited metabolic disorders (IMD) adalah bentuk

metabolik akibat kelainan genetik yang ditandai oleh disfungsi enzim atau protein lainnya yang terlibat dalam metabolisme seluler. Sebagian besar IMD melibatkan sistem saraf (disebut penyakit neuro-metabolik) (Garcia, 2009).

Ada beberapa hal yang mesti kita ingat, bila berhadapan dengan penyakit ini yaitu (1) gangguan gerak hanyalah suatu "symptom", karena itu diagnosis penyakit metaboliknya harus dilakukan. (ii). Penyakit metabolik bawaan ini biasanya mengenai lebih dari satu sistem saraf sehingga bentuk gangguan gerak yang muncul tidak spesifik dan kompleks", (iii). Satu bentuk gangguan metabolik bawaan, bisa memperlihatkan lebih dari satu bentuk gangguan gerak dan satu gangguan gerak tertentu bisa muncul pada beberapa jenis gangguan metabolik (Grabli 2011, Mochell, 2016).

Penyakit neurometabolik ini sering muncul sebagai bagian dari gambaran klinis yang kompleks seperti retardasi psikomotor, tanda piramidal, ataksia, hipotonia, epilepsi dan gangguan gerak.

Epidemiologi

Sampai sekarang data epidemiologi yang berbasis populasi masih belum tersedia, karena terlalu luasnya spektrum penyakit yang termasuk gangguan gerak. Sebagian besar data yang tersedia hanyalah prevalensi dari gangguan gerak tertentu. Data yang berbasis rumah sakit pun terbatas pada penderita gangguan gerak dengan disabilitas tertentu (Njideka UO, 2012). Sebagian besar laporan yang berbasis rumah sakit menemukan bentuk gangguan gerak parkinsonism yang terbanyak, diikuti oleh remor dan dystonia, sedangkan laporan yang berbasis populasi menyatakan restless leg syndrome merupakan bentuk yang ersering diikuti oleh essensial tremor (Fernandez 2007)

Pendekatan Pada Late Onset Inborn errors of metabolismism

Beberapa tanda klinis dari gangguan gerak yang harus dicurigai disebabkan oleh penyakit metabolik adalah pertama : bila tanda atau gejala yang muncul berfluktuasi, terutama gejala hampir selalu dicetuskan pada situasi yang sama, seperti saat puasa, sesudah olah raga, pasca demam atau pasca melahirkan, Kedua : bila diikuti oleh gejala penyakit sistemik atau keterlibatan dari berbagai bagian sistem saraf.

Beberapa prinsip dasar yang bisa membantu seorang klinisi untuk mengeksplorasi suatu penyakit metabolik bawaan sehubungan dengan ditemukannya gangguan gerak adalah sbb.:

1. Gangguan gerak pada penyakit metabolik mempunyai respek tertentu yang berbeda dari gangguan gerak klasik. Sebagai contoh, distonia yang terjadi sekunder terhadap penyakit metabolik sering berhubungan dengan parkinsonism (gejala yang menonjol adalah hipokinetik dan rigid distonia) lebih sering mengenai otot fasial dan bulbar serta lebih berat dibandingkan distonia primer. Pola gangguan gerak yang muncul sangat bervariasi, dipengaruhi oleh umur saat onset dan lamanya penyakit. Sebagai contoh pada Lesch-Nyhan disease, dimana gejala pada usia muda berupa pola hipotonia axial atau limb hiperkinetik, sedangkan pada usia tua gejala fixed dystonia dan akinetik -rigid parkinsonism lebih menonjol
2. Gangguan gerak yang muncul biasanya merupakan bagian dari penyakit multisistemik, oleh sebab itu gambaran neuro atau ekstraneuro yang lain harus dipikirkan dan dijadikan sebagai nilai dalam menegakkan diagnosis.
3. Diagnosis etiologi didasarkan kepada beberapa temuan yang relevan, termasuk onset penyakit yang mendadak atau perlahan, gambaran klinis dan gambaran MRI

Berikut beberapa tanda *Red Flag* yang harus diwaspadai adanya gangguan metabolik.

Symptoms	Metabolic pathways involved
Neurological	
Recent onset of unknown cause	Urea cycle disorders (mainly)
Dopa-responsive dystonia	Monoamine synthesis defects
Acute or subacute myelopathy	Homocysteine remethylation defects
Exercise-induced paroxysmal dyskinesia	GLUT1 deficiency
Brain MRI	
Abnormally high signal of basal ganglia on T ₂ -weighted sequences (Leigh syndrome)	Energy metabolism defects (pyruvate dehydrogenase, respiratory chain, coenzyme Q10)
Abnormally low signal of basal ganglia on T ₂ -weighted sequences	Neurodegeneration with brain iron accumulation
Abnormally high signal of basal ganglia on T ₁ -weighted sequences	Disorders of manganese metabolism, porto-systemic shunts
Stroke-like episodes	Energy metabolism defects (mitochondrial DNA mutations, POLG mutations)
Ophthalmological	
Supranuclear gaze palsy	Lysosomal diseases (Gaucher, Niemann Pick C)
Bilateral optic neuropathy	Energy metabolism defects (pyruvate dehydrogenase, respiratory chain, organic acidurias), PLAZG6 mutations
Macular cherry red spot	Slitlidosi
Cataract	Cerebrotendinous xanthomatosis, GBA2 mutations
Retinitis pigmentosa	Energy metabolism defects (respiratory chain), peroxisomal disorders, Sjögren Larsson syndrome, NFE mutations, DDHD1 mutations
Cutaneous	
Progressive dysmorphism	Lysosomal diseases
Angiokeratoma	Lysosomal diseases
Xanthomata (Achilles tendons)	Cerebrotendinous xanthomatosis
Ichthyosis	Sjögren Larsson syndrome, Refsum disease, ELOVL4 mutations
Visceral	
Splenomegaly	Lysosomal diseases, Tangier disease
Venous and arterial thrombosis	Hyperhomocystinemia
Gout, nephrolithiasis, tophi	Purine salvage (Lesch-Nyhan syndrome)
Past history of neonatal cholestasis	Sterols metabolism (Niemann-Pick C, hereditary spastic paraparesis type SPG5, cerebrotendinous xanthomatosis, alpha-methyl-acyl-CoA racemase deficiency), citrin deficiency

Dikutip dari Mochel F, 2016

Beberapa Penyakit Metabolik Sebagai Penyebab Gangguan Gerak

Ada 4 golongan penyakit utama sebagai penyebab terbanyak, gangguan gerak akibat penyakit neurometabolik, yaitu : gangguan penyimpanan logam, gangguan sintesis neurotransmitter, gangguan metabolisme energi, dan penyakit lisosom. Penyakit metabolik ini bisa akut maupun kronis.

1. Gangguan Penyimpanan Logam

Besi dan tembaga mempunyai peranan yang penting dalam reaksi transfer dan pengikatan ion, seperti ikatan dengan oksigen. Selain itu kedua logam ini diperlukan dalam berbagai

fungsi sel seperti sintesis, respirasi dan proteksi terhadap zat stres oksidatif. Sedikit yang diketahui tentang mekanisme penyimpanan, sekresi dan distribusi logam ini di dalam sistem saraf pusat. Salah satu contohnya adalah penyakit Wilson, suatu penyakit genetik, dimana terjadi mutasi pada gen yang mengkodekan ATP7b, yaitu gen yang memungkinkan transportasi tembaga. Akibatnya transport tembaga terganggu sehingga terjadi retensi tembaga di basal ganglia. Kunci diagnostik dari penyakit ini ditemukannya deposit logam di basal ganglia pada pemeriksaan MRI.

Penyakit Wilson biasanya muncul pada dewasa muda tetapi dapat juga baru muncul pada usia dewasa tua, hingga akhir dekade ketujuh, berupa berbagai gangguan gerak. Tremor saat istirahat dan aktivitas adalah gangguan gerak yang paling sering ditemui, diikuti oleh distonia dengan atau tanpa kombinasi gerakan khorea (choreoathetosis) dan parkinsonisme (Ala et al 2007; Das, 2006). Pada MRI ditemukan atropi serebral dan low signal T2 simetris bilateral di globus palidus dan peninggian signal T2 di nucleus caudatus, putamen, nucleus dentatus dan pons.

Aceruloplasminaemia disebabkan oleh mutasi gen seruloplasmin, dengan gejala menimbulkan gangguan penyimpanan zat besi pada jaringan otak dan perifer. Gejala klinis berupa distonia dan khorea, biasanya muncul pada dekade ke lima. Brain MRI menunjukkan deposit zat besi yang diffus di basal ganglia.

2. Gangguan Sintesis Neurotransmitter

Monoamine synthesis defects . Pada dewasa gangguannya dapat berupa defek pada jalur biosintesa amine biogenic. Dapat dideteksi dengan cara analisis neurotransmitter di cairan

serebospinal (CSS), sebagai contoh adanya hiperprolaktinemia menunjukkan adanya gangguan sintesa dopamine. Segawa sindroma, yang terjadi karena defisiensi enzim *GTP Cyclohydrolase 1*, bisa muncul pada semua usia dengan munculan klinis distonia dan Parkinson yang memberikan respon yang baik dengan pemberian dosis rendah L dopa. Munculan klinisnya bisa berupa fokal, segmental ataupun general distonia atau distonia yang muncul setelah aktivitas fisik.

Nonketotic hyperglycinaemia (NKH), suatu gangguan pada system pemecahan glysin, sehingga ditemukan kadar glysin yang tinggi pada CSS, plasma dan urine. Klinis dapat berupa chorea yang pernah ditemukan pada seorang dewasa yang baru saja mengalami demam, dan klinis membaik dengan pemberian natrium benzoate.

3. Gangguan metabolisme Energi

a. Respiratory chain disorders (RCDs)

Banyak bentuk gangguan gerak yang bisa muncul secara diffuse pada RCD ini yang menggambarkan terlibatnya multi sistem. Berbagai bentuk gangguan gerak bisa muncul pada pasien dengan RCD, namun dari berbagai laporan mengatakan bentuk mioklonus merupakan bentuk tersering, meskipun munculnya jarang tanpa disertai klinis gangguan gerak yang lain. Sedangkan bentuk Parkinson biasanya muncul pada usia yang lebih tua, beda dengan distonia yang gejala sudah muncul pada masa anak-anak.

b. Pyruvate dehydrogenase (PDH) deficiency

Walaupun (PDH) deficiency merupakan penyebab Leigh syndrome dengan gejala distonia paroksismal pada anak, namun pada dewasa juga bisa menimbulkan gangguan gerak.

Penyakit gangguan penyimpanan lisosom merupakan sekelompok penyakit yang ditandai dengan akumulasi makromolekul yang tidak tercerna di dalam lisosom yang menyebabkan ukuran dan jumlah lisosom jadi bertambah. Penyakit ini diklasifikasikan menurut substrat yang terakumulasi seperti sphingolipidosis, glikoproteinosis, mucopolisakaridosis, dan mucopolysaccharidosis.

Bentuk Gangguan Gerak Akibat Penyakit Metabolik.

Berbagai bentuk gangguan gerak bisa muncul pada gangguan metabolik. Khouja (2010) dalam suatu penelitian melaporkan bahwa distonia dan mioklonus merupakan bentuk gangguan gerak yang paling sering pada berbagai penyakit metabolik, diikuti oleh strobotip, athetosis, chorea, tremor dan Parkinson. Tidak satupun gangguan gerak bentuk tick atau hemibalismus ditemukan pada penelitian ini. Selain itu, berbagai bentuk gangguan gerak dapat muncul bersamaan seperti tremor saat istirahat dan saat aktivitas, diikuti oleh distonia dengan atau tanpa kombinasi dengan gerakan chorea (Choroathetosis) dan parkinsonism.

Beberapa ciri khas gangguan gerak akibat penyakit metabolik ini adalah gejala yang timbul tidak bisa diterangkan dengan etiologi yang klasik, onsetnya akut atau subakut, ditemukan gejala klinis yang difus dengan tanda neurologi atau sistemik yang lain dan tanda klinis sudah muncul pada usia anak.

Patomekanisme

Basal ganglia yang terdiri dari putamen, globus pallidus, nucleus caudatus dan nucleus thalamus adalah jaringan otak di daerah substansia grisea yang kaya akan mitokondria, pembuluh darah

nembutuhkan glukosa dan oksigen yang banyak. Berbagai kondisi yang mengganggu kebutuhan oksigen dan glukosa dari asal ganglia seperti hipoksia, penyakit serebrovascular, infeksi, trauma akan menimbulkan gangguan. Berat ringannya gangguan sangat tergantung pada lamanya kondisi ini berlangsung, tingkat aliran darah, suhu, dan kadar glukosa serum. Basal ganglia sangat aktif secara metabolik dan terpengaruh secara simetris pada kasus intoksikasi, gangguan metabolik, neurodegenerasi dan pada kasus penumpukan logam. Karena tingginya aktivitas metabolik dan peningkatan pemanfaatan glukosa dan oksigen membuat organ ini rentan terhadap kelainan metabolik dan istemik serta penyakit lainnya.

Pendekatan Diagnostik

Gangguan gerak akibat penyakit metabolik harus dipikirkan bila gangguan gerak yang muncul tidak bisa diterangkan dengan penyebab yang klasik seperti setelah penggunaan obat-obat tertentu, adanya lesi fokal di otak, penyakit neurodegeneratif, toksikogenik, genetik dan lain sebagainya. Munculan klinisnya sering berupa kombinasi

dari beberapa bentuk gangguan gerak seperti distonia dengan parkinson. Jarang berbentuk gangguan gerak tunggal dan biasanya ditemukan gejala klinik lain yang

berdifus. Diagnostik ditegakkan dari perjalanan penyakit, bentuk dari gangguan gerak yang muncul serta brain MRI. Gambaran MRI sering memperlihatkan gambaran abnormal secara bilateral pada ganglia basal.

Selain gejala klinis dan MRI, diperlukan pemeriksaan darah, urine, analisa cairan serebrospinal (CSS), evaluasi enzyme bahkan sampai pada pengujian jaringan dan molekuler DNA. Diharapkan pengujian molekuler ini beberapa tahun ke depan

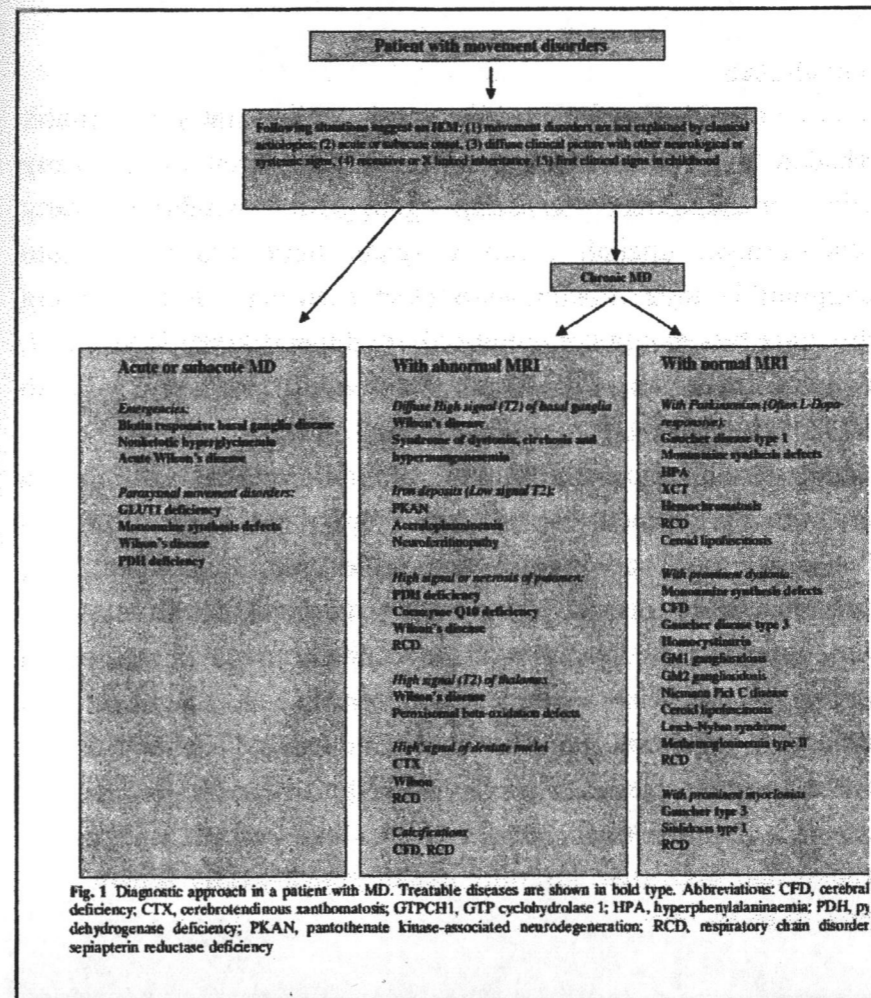


Fig. 1 Diagnostic approach in a patient with MD. Treatable diseases are shown in bold type. Abbreviations: CFD, cerebral deficiency; CTX, cerebrotendinous xanthomatosis; GTPCH1, GTP cyclohydrolase 1; HPA, hyperphenylalaninaemia; PDH, pyruvate dehydrogenase deficiency; PKAN, pantothenate kinase-associated neurodegeneration; RCD, respiratory chain disorder; sepiapterin reductase deficiency

sering memperlihatkan gambaran abnormal secara bilateral pada ganglia basal.

Selain gejala klinis dan MRI, diperlukan pemeriksaan darah, urine, analisa cairan serebrospinal (CSS), evaluasi enzyme bahkan sampai pada pengujian jaringan dan molekuler DNA. Diharapkan pengujian molekuler ini beberapa tahun ke depan dapat menggantikan modalitas pemeriksaan lainnya

Pengobatan

Ada dua aspek pengobatan. Yang pertama bersifat simptomatik terhadap tanda klinis gangguan gerak yang muncul dan yang kedua management terhadap gangguan metabolik yang mendasarinya, apakah suatu gagguan neurotransmitter atau gangguan lainnya. Penanganan akan memberikan hasil yang lebih baik bila gangguan metabolik ini dapat dikenal lebih awal, namun pemberian obat-obat simptomatik biasanya sudah melihatkan hasil yang cukup bermakna.

Pengobatan bersifat simptomatik sesuai dengan tanda klinis yang muncul/dominan, Selain fisioterapi dapat juga diberikan obat-obat dari golongan antikolinergik, benzodiazepine, baclofen, dopaminergik, anti epilepsy dan neuroleptik atypical. Mengingat adanya dystonia dopa-responsif pada pasien tanpa etiologi yang jelas, maka pengobatan uji coba dengan pemberian levodopa pada kasus distonia dan Parkinson harus segera dimulai. Selain itu pasien dengan penyakit metabolik sering memperlihatkan gejala yang lain, seperti gangguan perilaku dan gangguan kognitif, maka gejala-gejala ikutan juga harus di eksplorasi.

Kesimpulan

Gangguan gerak yang disebabkan oleh penyakit metabolik harus kita waspadai bila bentuk gangguan gerak yang muncul merupakan gabungan dari beberapa bentuk, gangguan gerak dan tidak bisa diterangkan dengan penyebab yang klasik serta ditemukan gejala klinik sistemik yang lain. Sebagian besar gejala muncul pada masa bayi dan anak dan sebagian kecil baru manifest pada masa dewasa (late onset).

Untuk diagnostiknya diperlukan pemeriksaan penunjang seperti MRI, pemeriksaan darah, urine, CSS, enzim dan bahkan sampai analisa molekuler DNA. Ada dua aspek pendekatan terapi, yaitu terapi simptomatis dan terhadap gangguan metabolik yang mendasarinya.

Daftar Pustaka

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML (2007) Wilson's disease. *Lancet* 369: 397–408.
2. Christensen CK, and Walsh L. Movement Disorders and Neurometabolic Diseases. *Semin PediatrNeurol*25:82-91 2018
3. Das SK, Ray K (2006) Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol* 2: 482–493.
4. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and Practice of Movement Disorders. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011
5. Fernandez HH, Machado AG, Pandya M. A Practical Approach to Movement Disorders Diagnosis and Management. Demos Medical New York. Springer Publishing Company 2007
6. Garcia-Carzola A, Wolf NI, Serrano M, Duenas BP, Pineda M, J, Campistol et al: Inborn errors of metabolism and motor disturbances in children. *J Inherit MetabDis* 32:618-629, 2009
7. Grabli D, Auré K, Vidailhet M, and Roze E. Movement disorders in neurometabolic diseases In *Uncommon Causes of Movement Disorders*, ed. Néstor Gálvez-Jiménez and Paul J. Tuite. Published by Cambridge University Press. © Cambridge University Press 2011.
8. Mochel F, Sedel F. Inborn Errors of Metabolism in Adults: A Diagnostic Approach



SERTIFIKAT

Diberikan Kepada

Dr.dr. Yuliarni Syafrita, Sp.S(K)

atas partisipasinya sebagai

PEMBICARA

PERTEMUAN ILMIAH NASIONAL PERDOSSI

Neuroimaging - Neurooncology - Epilepsy - Parkinson and Movement Disorder

"Improving Holistic Management for a Better Quality of Life"

Hotel Hermes Palace, Banda Aceh

1 - 3 November 2018

Ketua Umum PP Perdossi

Prof. Dr. dr. Moh. Hasan Machfoed, Sp.S(K), M.S.

SK PB IDI No : 02590/PB/A.4/10/2018

PESERTA : 10 SKP

INSTRUKTUR : 12 SKP

MODERATOR : 4 SKP

PANITIA : 2 SKP

Ketua Panitia

Dr. dr. Syahrul, Sp.S(K)

MOVEMENT DISORDERS IN METABOLIC DISEASE

(Overview)

Yuliarni Syafrita
Neurology Department
Faculty of Medicine
Andalas University/ RSUP Dr. M. Djamil Padang

PIN PERDOSSI, Banda Aceh 1 – 3 November 2018

• Preface

- Movement disorder : neurological syndrome characterized by hyperkinetic or hypokinetic.
- It's a serious problem, related to brain lesion.
- Metabolic disease : disruption of mechanical reaction at cellular level.
- Metabolic disease: Inherit Metabolic Disorders (IMD).
- Most of IMDs involve nervous system (neuro-metabolic disease).

• Cont'd

IMD :

- Symptoms
- Implicate more than one nervous systems
- 1 metabolic disorder : generates more than one movement disorders
- 1 movement disorder type : produced by some IMDs

• Cont'd

- Epidemiology : overall population-based is not available
- Base on type : RLS, Essential Tremor
- Hospital based : parkinsonism, tremor and dystonia

- When we think a movement disorder caused by metabolic disease?

- Fluctuate of movement disorder
- Appear almost at the same condition
- Followed by systemic symptoms
- Involve various nervous system
- Displays several types of abnormal movements

- - Associated with other neurological signs
 - When dystonia involves the orofacial region
 - Brain MRI : bilateral lesions of the basal ganglia
 - Triggered by fasting and exercise

- **Some Metabolic Diseases as Movement Disorders Etiology**

Mineral storage disorder

- Always in form of mineral excess / accumulation
- Most common : Iron, Cu, Mn

Iron

- Iron deposits especially in the globus pallidus and substantia nigra can cause hyperkinetic or hypokinetic movement disorders .
- It is known as neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)

- There are some types, including: pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and phospholipase A2-associated neurodegeneration

- PKAN

- ✓ caused by mutations in PANK2 gene
- ✓ regulates coenzyme A production

Coenzyme A is involved in fatty acid metabolism and dysfunction of this system causes increased oxidative stress in vulnerable areas, primarily the basal ganglia.

Manganese

- caused by mutations in SLC30A10
- The gene product is a manganese transporter
- Excessive manganese generate ROS causing neuronal injury
- Hypermanganesemia with dystonia is characterized by gait and speech disturbances, dystonia, and central hypotonia
- Early recognition is important because therapeutic strategies are available with manganese-chelating agents or iron supplementation

Copper

- Disorder of copper metabolism is Wilson disease (hepatolenticular degeneration)
- It should be suspected in individuals with liver disease presenting with any movement disorder
- It is caused by mutations in the ATP7B gene
- Result in abnormal copper excretion into plasma and bile and subsequent toxic accumulation of the metal
- Reduced excretion of copper to bile results in accumulation in liver; kidney; eye; and brain, especially basal ganglia.

- Neurologic symptoms usually develop in the second or third decade
- Common symptom : dysarthria and hyperkinetic MD (dystonia, tremor, and choreoathetosis). An early sign is abnormal handwriting.
- The most common screening method : a 24-hour urine copper test, Kayser-Fleischer rings. Brain MRI shows “face of panda sign”
- Treatment : penicillamine, trientine, and zinc acetate. treatment of the movement disorders is inconsistent

- Causes a variety of movement and psychiatric problems e.g. chorea, dystonia, cerebellar syndromes and parkinsonism.
- Kayser-Fleischer rings are seen, and tests reveal low ceruloplasmin and high plasma and urinary copper.
- Treatable with copper chelating agents such as D-penicillamine.

Neurotransmitter synthesis disorder

- Defect of synthesis, metabolism and neurotransmitter transport (NT)
- Affect monoamine neurotransmitter, like excitation NT : serotonin and catecholamine (dopamine, epinephrine and norepinephrine) and inhibition (GABA dan Glycine)
- Affect monoamine neurotransmitter, can appear as combination of movement disorder, dystonia, epilepsy, cognitive impairment and motor delay

Guanosine triphosphate cyclohydrolase (GTPCH) deficiency

- A hereditary progressive dystonia with diurnal fluctuation.
- Segawa disease and autosomal dominant dopa-responsive dystonia.
- Symptom manifest in the first decade of life, but many cases may present in the adult years.
- Foot dystonia is the most common presenting symptom. Diurnal fluctuation with improvement after sleep is common

- Other symptoms, such as tremor, asymmetric limb dystonia, or spastic diplegia.
- There is significant improvement of symptoms with low-dose levodopa/carbidopa
- Hence a trial of levodopa is diagnostic.
- Often show a complete to near complete motor response to a combination of low-dose levodopa (4-5mg/kg/d) and a dopa decarboxylase inhibitor.

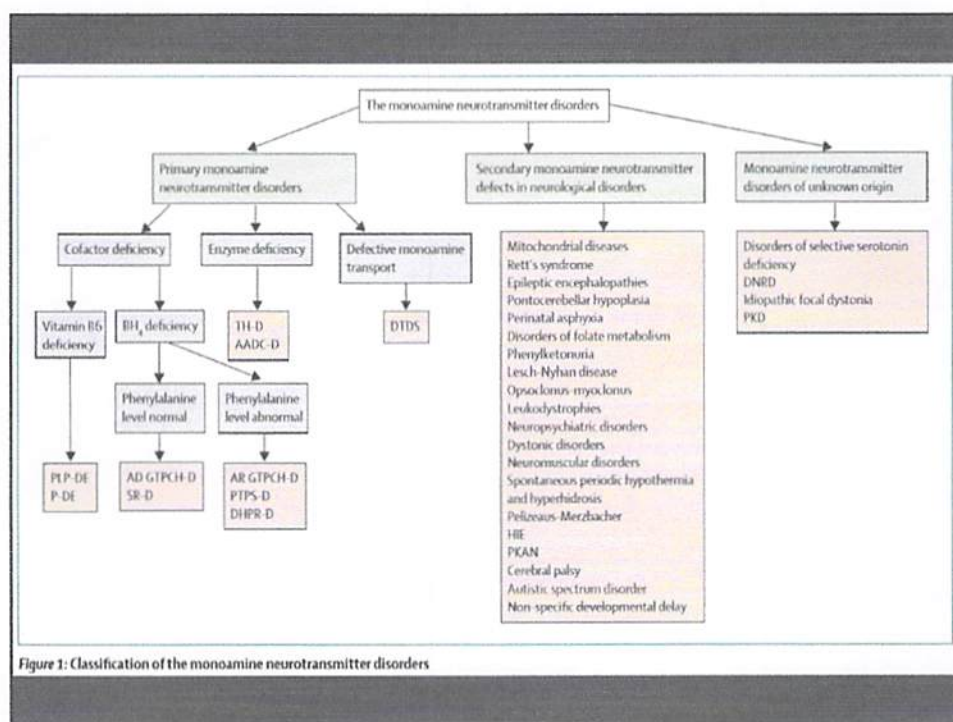


Figure 1: Classification of the monoamine neurotransmitter disorders

- Disorders of energetic metabolism and related diseases

- **Type of Movement Disorder caused by Metabolic Disease**

- Can appear in various forms
- Khouja (2010) : the most frequent forms are dystonia and myoclonus. Tic and hemiballism form are not found
- Several form of movement disorder can occur together

Characteristic:

- Symptoms can not be explained by classic etiology
- Acute or sub-acute onset
- Other neurological or systemic symptoms
- Other neurological or systemic symptoms that appear in childhood

● Pathomechanism

- Basal Ganglia has very active metabolism → require sufficient glucose and oxygen.
- Hypoxia, cerebrovascular disease, infection, trauma → lead to disorder

- Conclusion

- We must be aware of movement disorders caused by metabolic diseases if :
 - ✓ the forms of movement disorders that arise are combination of several forms
 - ✓ can not be explained with classic etiology
 - ✓ found other systemic symptoms
- Most of the symptoms occur in infant and childhood. Small number of the symptoms occur in adulthood.

23

THANK YOU

24