

INTISARI

Tujuan: *Duchenne muscular dystrophy (DMD)* merupakan penyakit muskular progresif fatal yang diturunkan secara *X-linked* resesif, akibat adanya mutasi pada gen *DMD* yang mengkode protein distrofin. Mutasi ini juga menyebabkan perubahan ekspresi isoform distrofin pada otak yang diduga berkaitan dengan profil kognitif dan neurobehavior pasien *DMD*. Data fenotipe profil kognitif dan neurobehavior terkait genotipe pasien *DMD* di Indonesia belum pernah dilaporkan. Data ini penting untuk manajemen klinis terintegrasi, dan juga sebagai dasar terapi genetik (*personalized medicine*) di masa depan. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan genotipe mutasi isoform distrofin dengan profil kognitif dan neurobehavior pada pasien *DMD* di Yogyakarta.

Metode: Subjek penelitian adalah 40 pasien *DMD* berusia 5–18 tahun di RSUP Dr. Sardjito dan RSA UGM. Mutasi gen *DMD* diperiksa dengan teknik *Multiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)* dan sekuensing. Fungsi kognitif diukur dengan menggunakan *Wechsler Intelligence Scale for Children® (WISC)* dan tes fungsi adaptif dengan *Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS)*. Gangguan neurobehavior dianalisis dengan menggunakan *Autism Mental Scale Exam (AMSE)* untuk autisme dan *Abbreviated Conner's Rating Scale (ACRS)* untuk Gangguan Pemusatan Perhatian (GPP). Diagnosis menggunakan kriteria diagnosis sesuai *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Analisis multivariat ANOVA digunakan untuk membandingkan rerata skor pada 3 kelompok genotipe. Data dianalisis dengan perangkat lunak *Statistical Package for Social Science (SPSS)* 25.

Hasil: Rerata hasil tes *IQ* pada keseluruhan subjek penelitian adalah $84 \pm 19,4$. Disabilitas intelektual ($IQ < 70$) ditemukan pada 20% subjek. GPP didapatkan pada 3 (7,5%) subjek. Tidak ditemukan subjek dengan autisme. Kelompok anak dengan mutasi *downstream* ekson ke-63 mempunyai fungsi kognitif yang lebih rendah (rerata skor *IQ* $56,3 \pm 16,9$; $p=0.01$) dibandingkan dengan kelompok anak dengan lokasi mutasi ekson ke-31-62 dan mutasi *upstream* ekson ke-31.

Kesimpulan: Studi ini merupakan studi pertama di Indonesia mengenai neurobehavior pada pasien *DMD* dalam kaitannya dengan genotipe. Anak dengan *DMD* mempunyai risiko gangguan kognitif dan neurobehavior yang lebih tinggi. Risiko gangguan fungsi kognitif meningkat pada anak dengan lokasi mutasi *downstream* ekson ke-63.

Kata kunci: *DMD*, kognitif, neurobehavior, isoform distrofin

ABSTRACT

Aim: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked inherited fatal progressive muscle disease, caused by a mutation in DMD gene. The mutation alter the dystrophin protein in the brain that is related to cognitive and neurobehavior problem in DMD patient. Cognitive and neurobehavior profile in DMD patient related to underlying DMD gene mutation has not been reported in Indonesia. The data is important for integrated clinical management, and personalized medicine in the future. Here we aim to know the association of dystrophin isoform mutation with cognitive and neurobehavior profile in DMD patients in Yogyakarta area.

Methods: We recruited 40 DMD patients age 5-18 year old in di RSUP Dr. Sardjito and UGM Academic hospital. DMD gene mutation was determined with Multiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) and sequencing. Cognitive profile was measured by Wechsler Intelligence Scale for Children®, (WISC), while adaptive function was measured by Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS). We screened neurobehavior disorder with Autism Mental Scale Exam (AMSE) for Autism Spectrum Disorder (ASD) dan Abbreviated Conner's Rating Scale (ACRS) for Attention Deficit Disorder (ADD). Diagnosis was made using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) diagnostic criteria. Multivariate analysis using ANOVA was conducted to calculate differences between the mean score of 3 genotype group. Data was analyzed using *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 25.

Results: Mean total IQ score of all DMD was $84 \pm 19,4$. Intellectual Disability ($IQ < 70$) was found on 20% subjects. ADD was found in 3 (7,5%) subjects. No subject has ASD. Those with exon 63 downstream mutation have the lowest cognitive profile (mean IQ score $56,3 \pm 16,9$; $p=0.01$) compared to those with mutation in between exon 31-62 and exon 31 upstream mutation.

Conclusion: To our knowledge, this is the first study about cognitive and neurobehavior ini DMD boys in relation to their genotype in Indonesia. DMD boys have higher risk of cognitive and neurobehavior disorder. Cognitive function risk is higher in those with exon 63 downstream mutation.

Keywords: DMD, cognitive, neurobehavior, dystrophin isoforms