

**Laporan kasus: Gizi Buruk Sekunder Akibat Kelainan Genetik:
*Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome***

Dion D. Samsudin, * Yoga Devaera

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional
Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Abstrak

Pertumbuhan dan perkembangan adalah fenomena khas yang terjadi pada populasi anak, dibutuhkan pemantauan secara berkala untuk mendeteksi masalah pada asupan nutrisi atau kemungkinan penyakit lainnya. Apabila anak tidak memenuhi target pertumbuhan, maka anak tersebut jatuh ke dalam kategori gagal tumbuh, dan apabila tidak ditangani dengan baik dapat masuk ke dalam kategori gizi buruk. Prevalensi balita di Indonesia dengan gizi buruk pada tahun 2016 adalah 3,4%. Gizi buruk sekunder dapat terjadi oleh karena proses patogenesis suatu penyakit. Gizi buruk pada pasien dengan sindrom merupakan fenomena yang menarik untuk diamati, karena sulit dalam proses diagnosis, tatalaksana, dan tidak semuanya memiliki prognosis yang baik. *Hutchinson-Gilford Progeria syndrome* (HGPS) merupakan suatu kelainan genetik dengan morfologi klinis yang sangat khas, dan memiliki perjalanan klinis yang menarik untuk diamati. Sampai saat ini belum terdapat publikasi mengenai kasus anak dengan HGPS di Indonesia.

Kata Kunci: gizi buruk marasmik, *Hutchinson-Gilford Progeria syndrome*

Secondary Malnutrition due to Genetic Disorders: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome

Abstract

Growth and development are unique for children, and monitoring is performed regularly to identify problems in nutritional intake or a disease. Failure to thrive is diagnosed when a child failed to acquire the appropriate weight gain, and if this condition is not treated, a child will become severely malnourished. Prevalence of severely malnourished children in Indonesia in 2016 was 3.4%. Malnutrition can occur secondary due to other disease pathology. Patient with syndrome often accompanied with severe malnutrition problems, thus further complicates the diagnosis, treatment and may worsen the prognosis. *Hutchinson-Gilford Progeria syndrome* (HGPS) is a genetic systemic disease with a distinct clinical morphology, and unique pathophysiology. There is no published data about children with HGPS in Indonesia.

Keywords: severe malnutrition, *Hutchinson-Gilford Progeria syndrome*

*DDS: Penulis Koresponden; E-mail: diondarius@gmail.com

Pendahuluan

Gizi buruk merupakan salah satu masalah kesehatan utama pada anak di Indonesia dengan prevalensi sebesar 3,4% pada tahun 2016.¹ Berdasarkan penyebabnya, gizi buruk dapat dibagi menjadi gizi buruk primer dan sekunder. Gizi buruk primer disebabkan oleh asupan makanan yang tidak adekuat, sedangkan gizi buruk sekunder seringkali dihubungkan dengan berbagai proses patologis termasuk kelainan genetik yang diturunkan.²⁻⁵

Gizi buruk sekunder dapat disebabkan oleh proses patologis seperti menurunnya kemampuan saluran cerna untuk menyerap nutrisi dan mikronutrien (misalnya pada diare kronis),² kelainan anatomi tubuh, proses neoplasma, atau kelainan genetik seperti fibrosis kistik, achondroplasia dan sindrom progeria (*Hutchinson-Gilford Progeria syndrome* atau HGPS).^{2, 5}

Hutchinson-Gilford Progeria syndrome merupakan kelainan genetik yang jarang ditemukan, dengan angka kejadian satu dalam empat sampai delapan juta orang di dunia.^{6,7} Penyakit tersebut mempunyai pola pertumbuhan dan karakteristik klinis yang sangat khas dan mudah untuk dikenali, walaupun sulit untuk menegakkan diagnosis pasti karena memerlukan analisis gen (DNA). Sajian kasus ini akan membahas kasus gizi buruk sekunder akibat kelainan genetik tersebut.

Laporan kasus

Seorang anak perempuan berusia 5 tahun dirujuk dari Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Abdul Moeloek, Bandar Lampung ke poliklinik nutrisi dan metabolik anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dengan keluhan utama sulit makan sejak dua minggu sebelum masuk rumah sakit.

Sejak usia 1 bulan, ibu pasien melihat

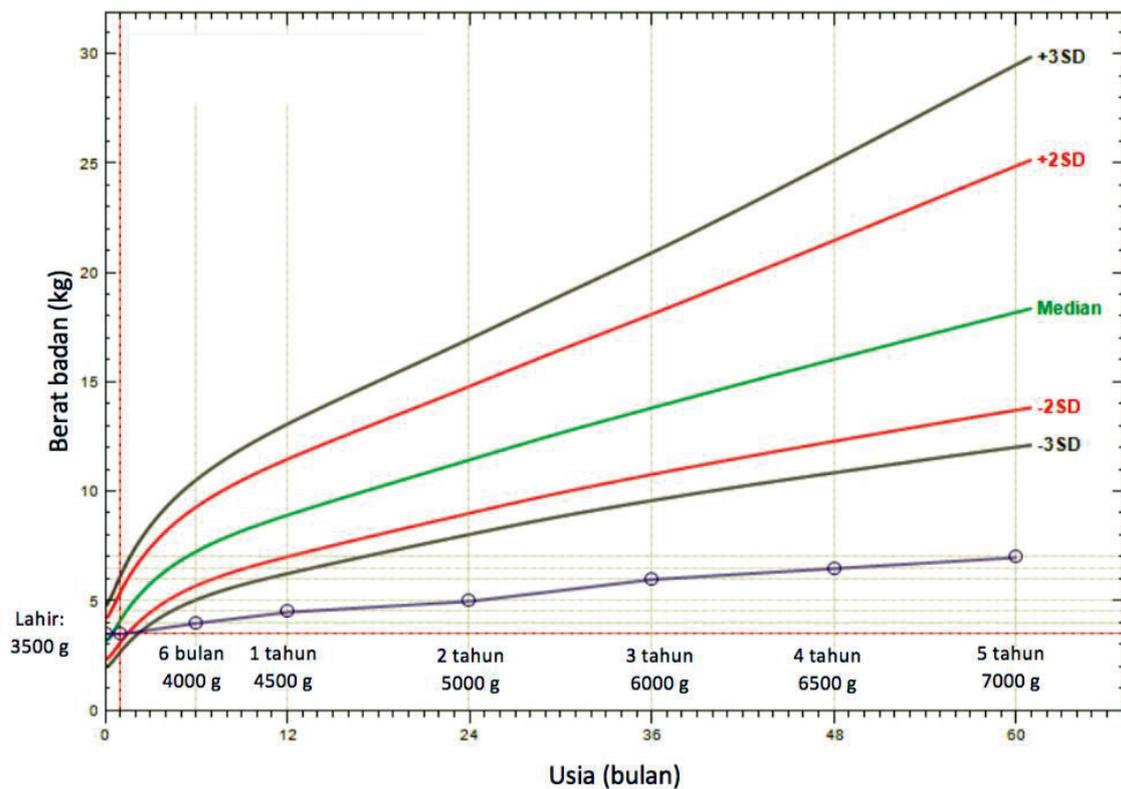
berat badan (BB) pasien lambat bertambah (setiap bulan kontrol ke posyandu). Berat badan pasien pada saat usia 1 bulan sama dengan BB lahir 3,5 kg). Pasien diberikan air susu ibu (ASI) eksklusif hingga usia 1 bulan, kemudian dicampur dengan susu formula sampai usia 7 bulan karena pasien tidak mau minum ASI. Pada usia 7 bulan pasien berobat ke dokter umum di puskesmas, dikatakan gizi kurang dan disarankan untuk meningkatkan kualitas dan kuantitas makanan.

Makanan pendamping ASI (MPASI) mulai diberikan pada usia 7 bulan yaitu bubur lunak dan bubur saring sampai usia 18 bulan. Setelah usia 18 bulan pasien mulai diberikan makanan padat. Porsi makanan yang diberikan pada tiap kali makan adalah 2 – 3 sendok, terkadang hanya makan nasi dan kecap tanpa lauk. Pasien kurang makan daging dan sayur – sayuran. Pasien sering makan camilan seperti kue basah dan cokelat.

Pada usia 1 tahun 6 bulan pasien dikeluhkan terlihat lebih kecil dari anak seumurnya, namun dapat berkomunikasi dan bermain dengan baik dengan anak seumur. Pasien mulai mengalami kerontokan pada rambut dan alis, kulit terlihat tipis tanpa lapisan lemak, dan suara terdengar seperti suara nada tinggi (*high pitched voice*).

Dua minggu sebelum masuk rumah sakit terdapat cacing berwarna putih pada saat buang air besar (BAB). Pasien kemudian diberikan obat cacing oleh puskesmas, sejak itu BAB agak encer (seperti pasta), dan terdapat muntah berisi air dan makanan. Porsi makan pasien berkurang menjadi \pm 2 sendok per hari. Sehari-hari pasien makan nasi dan lauk seperti tahu, tempe, namun jarang makan daging dan sayur. Pasien sering mengkonsumsi coklat dan jajanan warung lainnya. Pasien dibawa ke dokter anak di Lampung, dikatakan terdapat gizi kurang dan kemungkinan kelainan genetik, sehingga diberikan rujukan ke RSCM.

Pasien adalah anak pertama dari dua



Gambar 1: Perkembangan berat badan pasien pada kurva Berat Badan/Umur (BB/U) untuk perempuan, *World Health Organization (WHO)*⁸

bersaudara, lahir cukup bulan, lahir secara normal di bidan, langsung menangis setelah lahir, berat badan lahir: 3500 gram, panjang badan lahir: 45 cm. Kontrol kehamilan teratur di dokter umum (dilakukan pemeriksaan ultrasonografi sebanyak tiga kali). Tidak terdapat kelainan selama kehamilan, persalinan, maupun kelahiran. Pasien dapat duduk tegak pada usia 8 bulan, dan berjalan pada usia 18 bulan. Pasien dapat mengucapkan “mama” dan “papa” pada usia 1 tahun, dan sekarang pasien sudah bisa berbicara lancar dan mengerti pembicaraan seperti layaknya orang dewasa. Pasien diberi ASI eksklusif selama satu bulan, kemudian dilanjutkan dengan susu formula. MPASI dimulai pada usia tujuh bulan (makanan lunak), dan mulai diberikan makanan padat pada usia 1,5 tahun (menu makanan keluarga) porsi 1-2 sendok per kali makan, asupan sayur dan daging tidak

adekuat. Nafsu makan mulai menurun sejak dua minggu terakhir. Imunisasi dasar diberikan lengkap. Saat ini pasien sekolah di pendidikan anak usia dini (PAUD), dengan prestasi rata-rata. Riwayat penyakit seperti, keganasan, batuk lama, dan tuberkulosis pada keluarga disangkal. Pasien tinggal bersama ayah, ibu dan adik perempuan. Adik perempuan pasien sehat, sekarang sudah berusia tiga tahun, mampu berbicara lancar, berjalan, dan memiliki kemampuan kognitif, bahasa, dan motorik yang normal untuk anak seusianya.

Pemeriksaan fisik saat di IGD pada tanggal 24 Maret 2015 menunjukkan keadaan pasien kompos mentis, tampak sakit sedang, tidak terdapat demam (suhu tubuh 37°C), tidak terdapat nyeri, tanda vital lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan antropometris menunjukkan berat badan pasien 7675 gram (BB/U $[7,675/20]=38\%$),

tinggi badan pasien 87 cm (TB/U [87/114] = 76%), BB/TB (7,675/12,5)= 61%, LLA/U (11,5/17,5)= 66%. Terdapat iga gambang dan *baggy pants* pada pasien. Pemeriksaan klinis dan antropometris sesuai dengan gizi buruk marasmik dan perawakan pendek.

Pada pemeriksaan kepala terdapat, lingkaran kepala: 47 cm (mikrosefali <-2 SD), dahi terlihat menonjol, ubun-ubun besar dan kecil tertutup dan terlihat veinektasi pada vena regio kepala. Konjungtiva tidak pucat, sklera tidak ikterik, bola mata terlihat menonjol, produksi air mata normal. Pada pemeriksaan hidung ditemukan *pinched nose* dan terlihat seperti paruh (*beak like nose*), tidak terdapat deviasi septum. Daun telinga kesan normal, namun kelenturan (*recoil*) berkurang, terlihat *low set ears*. Terdapat mikrognatia dan *shallow recessed jaw*. Kebersihan mulut pasien dinilai buruk, terdapat karies gigi, atrofi papil, avulsi pada gigi taring bawah kiri dan *high arch palate*. Pada pemeriksaan leher teraba benjolan di submandibula kiri dan kanan, diameter 1 cm, kenyal, batas tegas, mobile, tidak terdapat nyeri tekan.

Pada inspeksi dada terlihat jarak antar tulang klavikula menyempit, dari depan terlihat seperti *horse riding stance*. Gerakan dada pada saat bernapas tidak ada kelainan. Pada pemeriksaan perkusi, dan auskultasi jantung dan paru tidak ditemukan kelainan. Pemeriksaan abdomen normal, tidak terdapat organomegali, bising usus positif kesan normal. Pada pemeriksaan anggota gerak terdapat hipotrofi pada semua ekstremitas, tonus otot baik, refleksi fisiologis dalam batas normal, tidak terdapat refleksi patologis, kulit teraba kaku dan kering (skleroderma), tidak mengeluarkan keringat (anhidrosis). Kuku jari tangan dan kaki tipis dan rapuh (*brittle nails*). Genitalia eksterna sesuai dengan jenis kelamin perempuan.



Gambar 1: Posisi berdiri tegak: kurus dan terdapat iga gambang.



Gambar 2: Tampak samping: alopesia, veinektasi pada kepala, *beak like nose*, *low set ears*.



Gambar 3: Jari dan pergelangan tangan: kulit kaku dan kering, anhidrosis, *brittle nails*.



Gambar 4: Gigi dan mulut: Mikrognatia dan *shallow recessed jaw*, karies gigi, atrofi papil, *oral hygiene* buruk.

Hasil pemeriksaan laboratorium: Hb 11,5 g/dL, Ht 34,8%, leukosit 8.060/uL, trombosit 613.000/uL, hitung jenis basofil 0, eosinofil 5, neutrofil batang 1, neutrofil segmen 45, limfosit 47, monosit 2, *mean corpuscular volume* (MCV) 66,6 fl, *mean corpuscular hemoglobin* (MCH) 22 pg, *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC) 33g/dL, laju endap darah (LED) 22 mm/jam, gula darah sewaktu 97 mg/dL. Pemeriksaan urin lengkap dalam batas normal, tidak ada peningkatan berat jenis urin atau tanda infeksi saluran kemih. Kultur urin steril.

Pasien didiagnosis dengan gizi buruk marasmik dan tersangka sindrom progeria. Pasien dirawat dengan penanggung jawab utama divisi nutrisi dan metabolik. Pasien diberikan nutrisi F 75 8x125 ml (total 750 kalori) lewat pipa nasogastrik, dengan suplementasi asam folat 1,5 mg per oral, dilanjutkan dengan 1x1 mg per oral, dan vitamin A 200.000 IU.

Toleransi minum F 75 baik sehingga asupan nutrisi diganti menjadi F 100 6x150 ml melalui pipa nasogastrik (kebutuhan kalori 800 kal per hari). Pasien dikonsultasikan ke divisi kardiologi anak untuk pemberian antikoagulan profilaksis, dan evaluasi jantung dengan ekokardiografi. Hasil ekokardiografi pada pasien ini dalam batas normal, dari

pemeriksaan profil lipid didapatkan hasil kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) 136 mg/dL, *high density lipoprotein* (HDL) 42 mg/dL, kolesterol total: 192 mg/dL, dan trigliserida 111 mg/dL. Berdasarkan hal itu, disimpulkan belum diperlukan pemberian antikoagulan profilaksis untuk pencegahan aterosklerosis pada pasien ini.

Dilakukan evaluasi ke divisi THT untuk evaluasi disomorfik anatomi pada hidung dan telinga, pada pemeriksaan fisik ditemukan struktur daun telinga kaku, tidak terdapat lobulus, dan terdapat serumen prop pada telinga kiri. Pasien didiagnosis dengan displasia aurikula grade I dan serumen prop aurikula sinistra. Pada bidang endokrin ditemukan fosfatase alkali: 144 U/L, kalsium (Ca) darah: 10,4 mg/dL, T4 bebas: 1.260 ng/dL, dan TSH sensitif: 4.770 uIU/mL. Tidak terdapat hipotiroid pada pasien ini, tidak ada tata laksana tambahan dari divisi endokrin.

Pemeriksaan analisis gen dilakukan berdasarkan sampel darah yang dikirim ke *Progeria Research Foundation* (Providence, RI, Amerika Serikat)⁷ ditemukan positif heterozigot pada Exon 11 dari gen yang memproduksi Lamin yang dikenal sebagai gen Lamin AC (LMNA), yaitu pada sekuens C. 1824C>T (p.Gly608Gly), sesuai dengan HGPS - varian klasik.⁷

Diskusi

Sindrom Progeria, dikenal juga sebagai *Hutchinson-Gilford Progeria syndrome* (HGPS) merupakan suatu kelainan genetik yang sudah diketahui sejak lebih dari 100 tahun yang lalu, pertama kali ditemukan oleh Hutchinson pada tahun 1886,⁹ dan pada tahun 1904 diberi nama progeria oleh Hastings Gilford.¹⁰ Kondisi ini merupakan kelainan genetik yang sangat jarang dengan insidens sekitar satu dari empat juta penduduk.¹¹⁻¹⁴ Saat ini diketahui terdapat 125 kasus anak dengan progeria di 43 negara (termasuk Amerika, Australia, dan Inggris)⁷ belum pernah dilaporkan anak dengan diagnosa HGPS di Indonesia.¹⁵

Dari riwayat pertumbuhan diketahui bahwa pasien mengalami gagal tumbuh, dengan kemampuan kognitif dan bicara pasien masih dalam batas normal. Pasien lahir normal, namun sejak usia 1 tahun 6 bulan mulai timbul perubahan pada tubuh seperti *alopecia*, bola mata yang menonjol, avulsi dan gigi yang tidak tumbuh, jarak antara tulang klavikula yang menyempit, lipodistrofi, skleroderma dan suara bernada tinggi. Pasien di diagnosis sebagai gizi buruk dan diduga terdapat kelainan genetik. Untuk mendiagnosis anak dengan tersangka sindrom atau kelainan morfologi yang disebabkan oleh alterasi gen dapat digunakan beberapa alat bantu seperti *Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations* atau POSSUM.¹⁶ Selain itu juga dapat digunakan *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM).¹⁷ Anak dengan HGPS mengalami gagal tumbuh, yang mulai terlihat pada usia dua sampai tiga tahun kehidupan, hal ini tetap terjadi walaupun diberikan nutrisi adekuat sesuai dengan kebutuhan kalori.¹¹ Setiap anak dengan progeria mempunyai karakteristik pertumbuhan yang sesuai dan stabil untuk seumur hidupnya. Sebagai parameter objektif dan relevan, kenaikan berat badan

seringkali dipakai untuk menilai efektivitas pengobatan terhadap pasien dengan progeria.

Anak dengan HGPS terlihat sehat pada saat lahir, namun sekitar usia 9–12 bulan mulai terlihat gejala penuaan dini, dan gejala lain seperti¹¹ *alopecia* (kerontokan rambut pada kulit kepala, alis dan bulu mata), veinektasi yang menonjol pada kulit kepala dan dahi. Gambaran klasik pada wajah yang yaitu: *micrognathia* (rahang yang kecil), bola mata yang menonjol, dan hidung seperti paruh burung (*beak-like nose*), *circumoral cyanosis* (sianosis pada daerah sekitar mulut). Terdapat juga pertumbuhan gigi yang terlambat, serta suara *high-pitched*. Pada pasien progeria terdapat gagal tumbuh (*short stature* dan berat badan yang rendah), hilangnya lemak tubuh secara signifikan, kulit terlihat kering dan rapuh seperti pada orang tua. Manifestasi pada sendi dan tulang yang terjadi adalah: osteolisis, kontraktur, coxa valga, tulang klavikula yang memendek, sehingga terlihat seperti *horse riding stance*, dan pundak yang terlihat menyempit. Tinggi maksimal yang dapat dicapai anak dengan progeria adalah 90–105 cm, sehingga anak dengan progeria terlihat pendek, gizi buruk (disebabkan oleh resistensi insulin dan resistensi hormon pertumbuhan (*growth hormone*), dan terdapat wajah serta karakteristik kulit seperti orang tua.¹⁸

Penanganan gizi buruk pada pasien ini tergolong sangat terlambat, karena dari kurva pertumbuhan sudah dapat terlihat bahwa anak ini mengalami gagal tumbuh sejak usia 6 bulan (BB: 4000 gram, Z Score < -3 kurva WHO). Seharusnya diselidiki sejak lebih awal apakah gizi buruk pada pasien ini bisa teratasi dengan pemberian nutrisi yang adekuat, namun seiring dengan pertumbuhan pasien ini mulai terlihat tanda HGPS, sehingga besar kemungkinan gizi buruk pada pasien ini secara sekunder disebabkan oleh penyakit tersebut.

Pasien ini mengalami gizi buruk sekunder yang merupakan bagian sindrom

progeria yakni akibat resistensi insulin dan resistensi hormon pertumbuhan. Dari pemeriksaan klinis terdapat gejala penuaan dini, sesuai dengan efek produksi progerin yang menyebabkan inti sel menjadi rapuh dan menimbulkan gejala seperti lipodistrofi, skleroderma, *alopecia*, *brittle nails*, dan gejala lainnya pada pasien ini.

Gizi buruk sekunder secara patogenesis dapat dibagi menjadi tiga penyebab yaitu:²

1. Asupan nutrisi yang menurun: disebabkan oleh nafsu makan yang menurun seperti pada penyakit kanker, infeksi gastrointestinal, penyakit hati kronis, penyakit ginjal kronis, depresi, dan ansietas. Kesulitan menelan (*disfagia*) juga dapat terjadi pada kanker di daerah mulut atau leher, inflamasi, atau kelainan neurologis seperti stroke.
2. Fungsi gastrointestinal terganggu: Proses pencernaan dan penyerapan dilakukan pada sistem ini. apabila fungsi pencernaan menurun maka lebih sedikit makanan yang dapat diserap ke dalam tubuh. Begitu juga dengan penurunan fungsi penyerapan. Penyakit gastrointestinal yang dapat menyebabkan kondisi seperti ini adalah diare kronis, pankreatitis, penyakit *celiac*, penyakit Crohn's, dan lainnya.
3. Metabolisme tubuh yang terganggu: Berbagai penyakit seperti diabetes, hipertiroid, penyakit ginjal atau hati kronis, dan berbagai penyakit genetik dapat mempengaruhi proses metabolisme normal dalam tubuh, sehingga proses konversi dan penyimpanan energi di dalam tubuh terganggu dan menyebabkan energi tidak bisa digunakan oleh sel pada tubuh.

Pemeriksaan untuk melihat komplikasi HGPS seperti aterosklerosis dan osteolisis, profil lipid menunjukkan hasil normal, sehingga belum diperlukan profilaksis antikoagulan pada pasien. Hasil ekokardiografi juga menunjukkan hasil yang

normal, tanpa gejala klinis kelainan jantung seperti edema, sesak atau angina pada pasien ini. Pemeriksaan lain yang dilakukan adalah pemeriksaan THT, hasilnya ditemukan displasia aurikula *grade I* dan serumen prop aurikula sinistra. Pada anak dengan HGPS dapat terjadi komplikasi berupa penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular yang berkembang dengan cepat yaitu *atherosclerosis* (penyempitan pembuluh darah) angina, gagal jantung kongestif kronik dan stroke. Usia harapan hidup (*lifespan*) anak dengan HGPS adalah 7–20 tahun.^{11,19} Penyebab kematian utama pada anak dengan HGPS adalah stroke dan infark miokardium.^{11,19} Perburukan pada sistem kardiovaskular dan serebrovaskular, tidak mempengaruhi organ lain seperti hati, ginjal, paru, gastrointestinal, sumsum tulang, dan otak.¹¹

Hasil analisis gen menunjukkan pasien menderita HGPS varian klasik. Jika melihat usia harapan hidup pada pasien HGPS yang berkisar antara 7–20 tahun,⁶ pada pasien ini belum terlihat kelainan pembuluh darah yang dapat berakibat fatal, sehingga perlu dilakukan pemantauan berkala untuk diagnosis dini komplikasi yang dapat timbul pada pasien HGPS seperti penyempitan pada pembuluh darah, peningkatan viskositas darah, dan osteolisis. Sampai saat ini belum ada terapi definitif untuk menghentikan produksi progerin yang dihasilkan karena mutasi pada gen LMNA.⁶ Terapi konservatif yang perlu diberikan pada pasien adalah menjaga asupan nutrisi yang adekuat, menjaga kebersihan mulut dan gigi, dan mencegah trauma yang dapat mengakibatkan fraktur atau kontraktur. Fungsi kognitif pasien dalam batas normal, sehingga pasien dapat ikut bersekolah dan aktivitas seperti anak lainnya, perlu diberikan dukungan moral bahwa kondisi yang dialaminya tidak mempengaruhi prestasi yang akan diraih di masa depan.

Pemantauan perlu dilakukan untuk

memonitor tumbuh kembang pasien ini dan konseling genetik pada keluarga bahwa penyakit ini tidak diturunkan, dan edukasi bahwa perlu dilakukan kontrol dan pemeriksaan rutin pada pasien untuk mendeteksi komplikasi yang mungkin timbul sedini mungkin.

Kesimpulan

Pemantauan tumbuh kembang pada anak dapat digunakan untuk identifikasi penyakit atau kelainan metabolik bawaan. Seorang anak dengan gagal tumbuh, apabila tidak ditatalaksana dengan baik dapat jatuh kedalam kategori gizi buruk. Pasien gizi buruk dengan morfologi klinis tertentu harus diselidiki lebih lanjut, untuk mencari kemungkinan suatu sindrom, yang memiliki tatalaksana yang spesifik, dan seringkali membutuhkan kerjasama berbagai divisi. *Hutchinson-Gilford Progeria syndrome* adalah kelainan genetik dengan morfologi klinis yang khas, dengan masalah utama gagal tumbuh dan gizi buruk. Tata laksana nutrisi yang adekuat dan pemantauan rutin dibutuhkan untuk mendeteksi komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buku Saku Hasil PSG 2016. Jakarta, 2017.
2. Kliegman RM, Bonita, Stanton, Abramson JS, Abzug MJ, Ali O, *et al.* (editors) Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier Saunders, 2011.
3. Blossner M, Onis MD. Malnutrition: Quantifying the health impact at national and local levels. Geneva, World Health Organization. 2005; (WHO Environmental Burden of Disease Series, No 12).
4. Walker WA, Watkins JB, Duggan C. Nutrition in Pediatrics. Third ed. BC Decker Inc, 2003.
5. National Human Genome Research Institute. Specific genetic disorders. 2011.
6. Cabanillas R, Cadinanos J, JAF V. Nestor-Guillermo progeria syndrome: a novel premature aging condition with early onset and chronic development caused by BANF1 mutations. *Am J Med Genet.* 2011;155:2617-25.
7. Progeria Research Foundation. Progeria Quick Facts. 2015.
8. World Health Organization. WHO Anthro. 2011.
9. Hutchinson J. Case of congenital absence of hair, with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. *Lancet.* 1886;1: 923.
10. Gilford H. Ateleiosis and progeria: continuous youth and premature old age. *Brit Med J.* 1904; 2:914-18.
11. Kieran MW, Gordon L, Kleinman M. New approaches to progeria. *Pediatrics.* 2007;120: 834.
12. Gordon LB, Massaro J, D'Agostino. Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *Circulation.* 2014.
13. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB. Recurrent de novo point mutations in Lamin A cause Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Nature.* 2003; 423: 293-98.
14. Dahl KN, Scaffidi P, Islam MF, Yodh AG, Wilson KL, Misteli T. Distinct structural and mechanical properties of the nuclear lamina in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. 2006.
15. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset kesehatan dasar. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta, 2010.
16. Murdoch Childrens Research Institute. Pictures of standard syndromes and undiagnosed malformations. 2012.
17. Hartz PA. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Online Mendelian Inheritance in Man,* 2015.
18. Gordon LB, Rothman FG, Lopez-Otin C. Progeria: A paradigm for translational medicine. *Cell.* 2014;156: 400-07.
19. Cao K, Graziotto JJ, Blair CD. Rapamycin reverses cellular phenotypes and enhances mutant protein clearance in hutchinson-gilford progeria syndrome cells. *Sci Transl Med.* 2011;3.