

Tugas Biokimia Kedokteran

GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE III (GSD III)



Oleh :

Tommy Nugroho W

Pembimbing :

Prof. drh Aulani'am, DESS

**PROGRAM PASCA SARJANA ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2012**

GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE III (GSD III)

PENYAKIT GANGGUAN PENYIMPANAN GLIKOGEN TIPE III

GSD tipe III (Glycogen Storage Disease Type III) atau penyakit gangguan penyimpanan glikogen dengan sinonim Debrancher Defisiensi, Penyakit Cori; Penyakit Forbes; Dextrinosis. Penyakit ini disebabkan oleh kekurangan enzim pemecah cabang/rantai glikogen (GDE = glycogen debranching enzyme atau AGL= amylo1,6-glucosidase, 4-a-glucanotransferase enzyme) sehingga menyebabkan gangguan pada metabolisme glikogen. GDE adalah enzim yang memiliki fungsi sebagai enzim katalis dan merupakan enzim kunci pada metabolisme karbohidrat. Enzim pemecah cabang glikogen (GDE) bersama dengan enzim lain, enzim fosforilase, membantu memecah cabang glikogen untuk melepaskan glukosa bebas. Defisiensi dari enzim GDE akan menghasilkan glikogen dengan rantai pendek luar, ini terjadi di dalam hati, otot, dan jaringan jantung. Glikogen yang abnormal tidak larut dan menyebabkan kerusakan jaringan di mana glikogen ini akan terkumpul di hati dan atau otot. Gangguan dari pemecahan glikogen menjadi glukosa juga menyebabkan hipoglikemia (gula darah rendah) karena gula glukosa tidak bisa dilepaskan. Tubuh tidak mampu untuk benar melakukan metabolisme glikogen (suatu bentuk kompleks gula). Karena pengolahan yang tidak tepat, glikogen tersebut disimpan dalam organ tubuh.

Telah dilaporkan pada beberapa etnis. Insiden dari penyakit ini relatif tinggi pada non Ashkenazic Jews di Afrika Selatan. Gen untuk enzim debranching berada di kromosom 1p21. Lebih dari 30 mutasi berbeda telah teridentifikasi. Dua exon dengan 3 mutasi (17delAG dan Q6X) berhubungan spesifik dengan glikogenolisis IIIb, sebuah subtipe glikogenolisis III yang tidak melibatkan otot. Deteksi bagi karier dan diagnosa prenatal dapat dilakukan dengan DNA atau analisa mutasi.

Peneliti telah mengisolasi gen GDE dan menemukan cDNA dari gen GDE. Gen GDE mRNA terdiri dari 4596-bp bagian yang dikode dan 2371-bp 3' bagian yang tidak ditranslasikan. Struktur genomic dari gen GDE manusia telah ditemukan dan terdiri dari 35 exon yang terdapat pada 85 kb DNA. Analisa rantai cDNA dan struktur genomic menunjukkan bahwa gen GDE pada hati dan otot dikode oleh gen tunggal. Isoform GDE mRNA hati dan otot, identik kecuali pada rantai yang ada pada bagian 5' yang tidak ditranslate.

Enzim debranching adalah rantai asam amino tunggal dengan berat 165 KDa. Enzim ini memiliki 2 aktifitas enzim katalitik independen yaitu oligo-1,4-1,4-glucantransferase dan amylo-1,6-glucosidase, yang berlokasi pada bagian protein yang berbeda. Enzim debranching terdapat pada 85-kb *AGL* gene pada kromosom 1p21.

Penderita dengan defisiensi enzim debrancher (enzim pemecah cabang) dapat diklasifikasikan menjadi 4 tipe :

Tipe IIIa : berkurangnya aktivitas dari enzim glukosidase dan transferase di hati dan otot.

Tipe IIIb : berkurangnya aktivitas dari enzim glukosidase dan transferase di hati.

Tipe IIIc : berkurangnya aktivitas dari enzim glukosidase

Tipe IIIa : berkurangnya aktivitas dari enzim transferase

Glukosa merupakan suatu bentuk sederhana dari gula, adalah sumber energy utama tubuh kita. Setelah seseorang makan, akan terkumpul banyak glukosa dalam darah, sehingga tubuh menyimpan glukosa ekstra dalam bentuk glikogen di hati dan otot. Ketika tubuh membutuhkan lebih banyak energi, enzim tertentu mengkonversi kembali glikogen menjadi glukosa dan menariknya dari hati dan otot. Salah satu enzim yang membantu memecah glikogen menjadi glukosa pada otot disebut enzim pemecah cabang (enzim debranching). Individu dengan GSD III memiliki enzim yang cacat atau kurangnya jumlah enzim ini. Akibatnya, glikogen tidak dipecah lengkap dan terakumulasi di hati dan atau jaringan otot. Akumulasi glikogen abnormal dalam jaringan hati menyebabkan hati membesar dan tidak berfungsi dengan baik.

GSD III adalah kelainan genetik dan diwariskan sebagai penyakit resesif autosomal. Ini berarti hal itu disebabkan oleh perubahan dalam bagian dari informasi genetik individu. Informasi genetik disimpan pada gen. Gen menjadi instruksi manual untuk tubuh kita. Gen menyimpan data untuk tubuh untuk tumbuh dan berfungsi. Mereka juga menentukan ciri-ciri fisik, seperti warna rambut dan warna mata. Seseorang memiliki sekitar 30.000 gen di setiap sel tubuh manusia. Dua set dari setiap gen diwariskan, satu set dari ibu dan satu set dari ayah.

Jika ada perubahan dalam informasi genetik yang terkandung pada salah satu gen, tubuh tidak mampu untuk membaca petunjuk. Karena itu, mungkin menyebabkan perbedaan dalam cara fungsi tubuh. Gen bertanggung jawab untuk membuat enzim pemecah cabang (GDE) disebut amylo-1,6-glukosidase, 4-alpha-glucoanotransferase gen (AGL) gen. Jika salah satu salinan gen AGL diubah namun salinan kedua tidak, maka tubuh mengikuti petunjuk pada salinan kedua untuk menghasilkan enzim pemecah cabang dalam jumlah yang cukup. Ini seperti memiliki instruksi manual kedua untuk dipergunakan. Ketika kedua salinan gen AGL individu berubah, tubuh tidak mampu untuk membaca petunjuk tentang cara untuk membuat jumlah yang tepat dari enzim pemecah cabang. Akibatnya, individu menderita penyakit GSD III.

Ada dua jenis GSD III dikenal sebagai tipe IIIa dan tipe IIIb. Kebanyakan pasien dengan Tipe III GSD memiliki kekurangan enzim dalam hati dan otot rangka. Pasien yang memiliki kekurangan enzim dalam hati dan otot (termasuk otot jantung kadang-kadang), menderita penyakit yang dikenal sebagai jenis GSD IIIa. Beberapa pasien (<15%) memiliki enzim pemecah cabang yang mengalami kekurangan hanya di hati, yang termasuk jenis GSD IIIb.

Pada awal-awal tahun masa bayi dan anak, penyakit ini dapat hadir dengan klinis seperti GSD I berupa tubuh kecil, hepatomegali, otot yang lemah (hipotonia) dan hipoglikemia. Beberapa gejala hati (pembesaran hati) sering membaik dengan bertambahnya usia dan dapat menghilang setelah pubertas. Namun, pada beberapa pasien sirosis hati (kerusakan sel hati) dapat terjadi karena akumulasi dari glikogen yang abnormal.

Anak-anak dengan GSD III sering pertama kali didiagnosis karena mereka telah terjadi pembengkakan hati yang sangat besar (hepatomegali). Beberapa anak memiliki masalah dengan gula darah rendah ketika berpuasa (tidak makan selama 4 jam) tapi ini tidak seperti biasa atau separah dalam masa pertumbuhan awal. Gejala GSD mungkin muncul secara lambat atau muncul tertunda (delay) selama masa kanak-kanak tapi kebanyakan individu mencapai tinggi dewasa yang normal. Kelemahan otot (GSD IIIa) biasa muncul di masa kecil dan bisa menjadi

parah pada usia dewasa (hingga membutuhkan penggunaan sebuah kursi roda untuk mobilitas pada usia 50-60 tahun). Meskipun cacat enzim tidak hilang, hati sering kembali ke ukuran yang lebih kecil di masa pubertas.

Peningkatan kandungan glikogen di dalam hati dan sel otot. Sebuah diagnosis pasti (untuk menentukan tipe IIIa IIIb) memerlukan biopsi hati baik atau pengujian berbasis genetik DNA. Biopsi hati menunjukkan perubahan inflamasi (sel hati bengkak) dengan peningkatan besar normal-terstruktur kandungan glikogen dan kekurangan dari enzim debrancher (GDE). Pada GSD IIIa, biopsi otot dan hati menunjukkan suatu akumulasi yang abnormal-terstruktur glikogen dan defisiensi enzim debrancher. Namun, jika hanya hati diperiksa, jenis GSD tidak dapat ditentukan. Jika tes genetik dilakukan, penderita tersebut memiliki perubahan gen pada lokasi yang terkait dengan GSD IIIb. Klinisi menggunakan informasi mutasi dan informasi klinis untuk menentukan GSD tipe III.

Komplikasi lain yang terkait dengan GSD III dapat dilihat menggunakan radiografi (sinar X) sehingga tampak gambaran berupa osteopenia dan patah tulang. Scan tulang dapat dilakukan untuk mengukur kepadatan tulang. Analisis kimia dari darah biasanya menunjukkan gula darah rendah dan peningkatan kadar lemak (kolesterol / lipid). Namun, asam urat dan kadar asam laktat, yang biasanya meningkat pada pasien GSD biasanya menjadi normal.

Saat ini, tidak ada pengobatan yang efektif untuk penyakit GSD III ini. Hipoglikemia (gula darah rendah) dapat dikontrol dengan sering makan tinggi karbohidrat. Para peneliti telah membuktikan penyimpanan glikogen mengarah ke sirosis hati yang dapat berkembang menjadi gagal hati. Pasien dengan miopati (kelemahan otot) dapat dicoba diet tinggi protein.

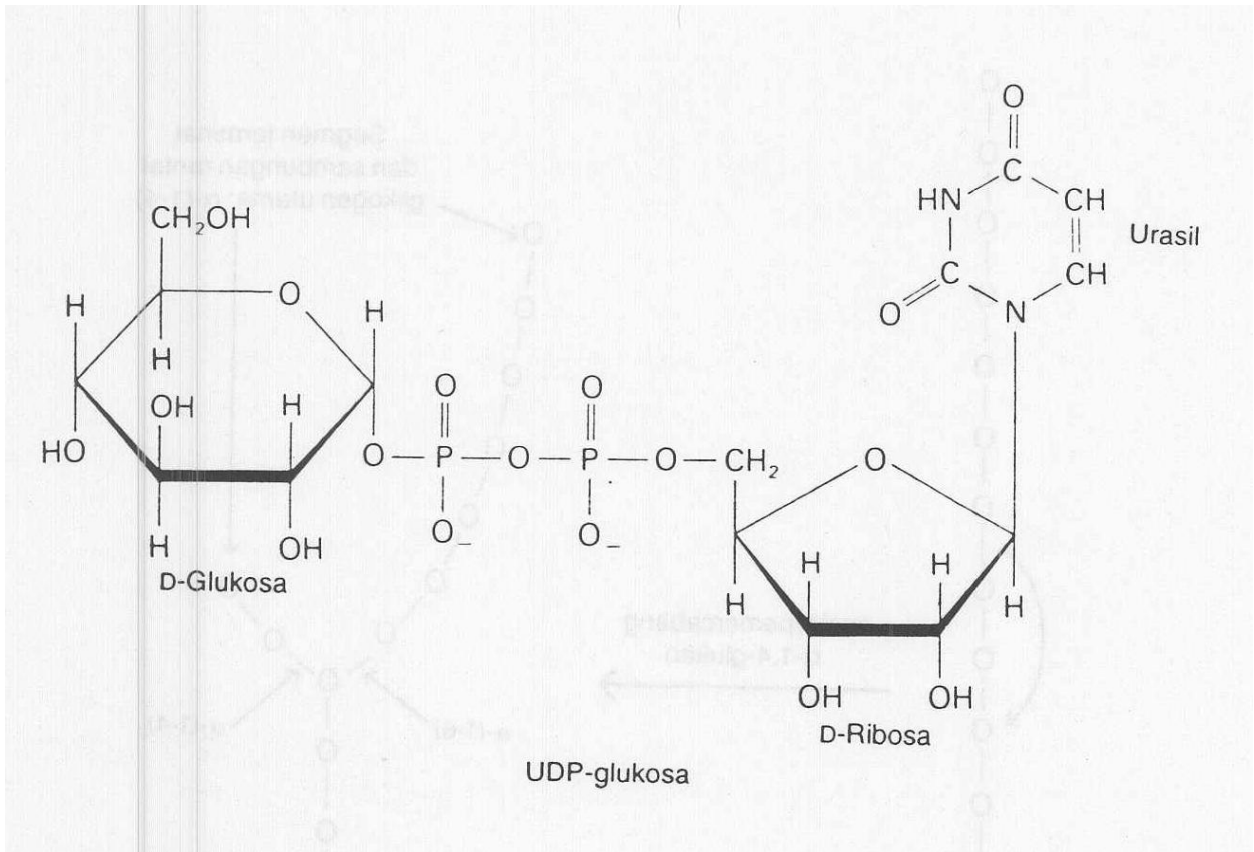
Orang dengan kekurangan enzim debrancher dapat hidup baik hingga usia lanjut. Gangguan otot tampaknya menjadi masalah yang dengan bertambahnya usia pada orang-orang dengan tipe IIIa. Kelemahan otot, meskipun minimal waktu kecil, mungkin menjadi lebih jelas pada orang dewasa dengan onset pada dekade ketiga atau keempat. Pasien ini memiliki kelemahan otot yang progresif tetapi berlangsung dengan sangat lambat yang terjadi juga pada penurunan otot distal, dan beberapa penderita mungkin akhirnya memerlukan penggunaan kursi roda untuk mobilitas. Hati bisa sedikit membesar, namun fungsinya biasanya normal. Pada kasus yang jarang, otot jantung menebal dan dapat mengakibatkan gagal jantung dan gangguan irama jantung yang sangat mengganggu aktifitas penderita penyakit ini.

Untuk lebih memahami proses penyakit ini perlu dipahami mengenai proses sintesa glikogen. Proses sintesa glikogen merupakan bentuk teraktivasi dari glukosa diperlukan untuk penambahan dari residu glukosil pada rantai polisakarida utama. Bentuk teraktivasi adalah uridil difosfat glukosa (UDP Glukosa), merupakan suatu molekul yang mengandung glukosa teresterifikasi pada suatu gugus fosfat dari derivat difosfatidil uridin. Sintesa dari UDP-glukosa, dikatalis melalui glukosa 1-fosfat uridiltransferase berlangsung seperti berikut :

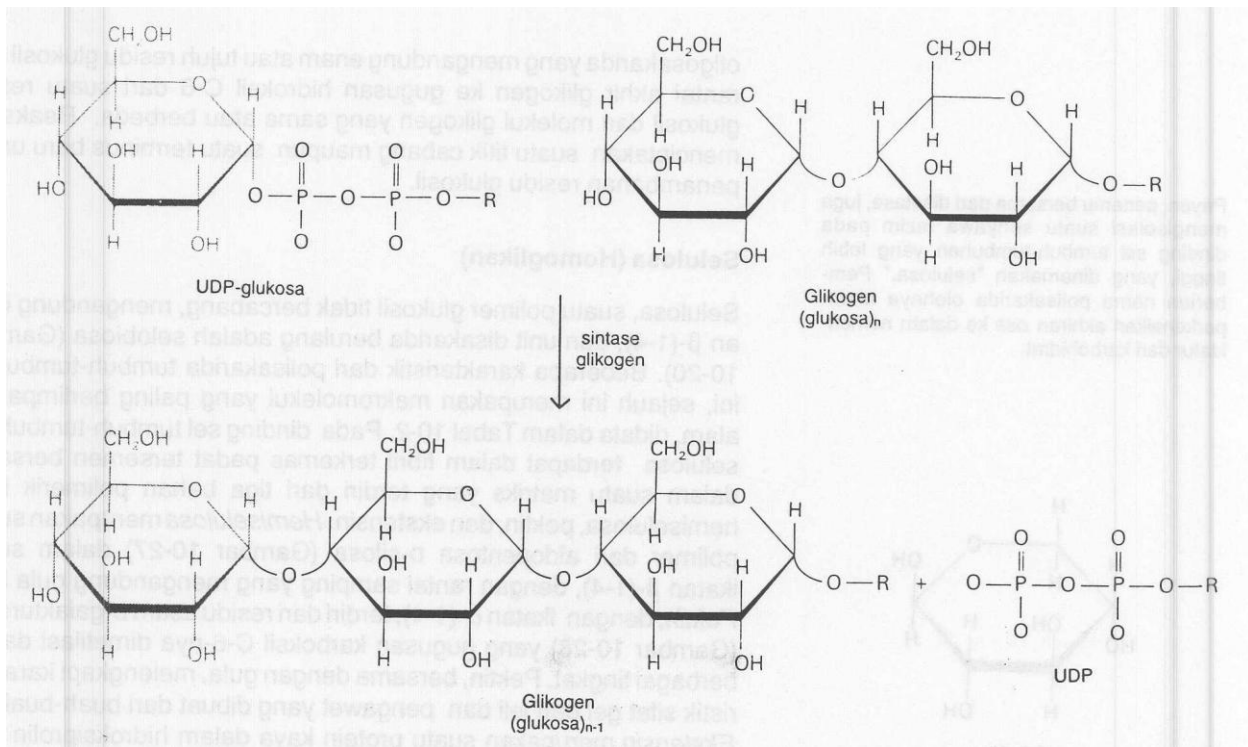


Glukosa yang terfosforilasi pada C-1, dan uridin trifosfat (UTP) bertindak sebagai substrat dan produknya adalah UDP-glukosa dan pirofosfat anorganik (PPi). Dalam sintesis glikogen (Gambar), UDP –glukosa menyumbangkan residu glukosilnya pada terminus non pereduksi dari rantai glikogen utama dalam suatu reaksi yang dikatalis oleh glikogen sintetase. Reaksi ini menghasilkan suatu ikatan glikosidik alfa-(1-4) antara C-1 dari residu glukosi yang ditambahkan dan gugus hidroksil pada C-4 dari residu glukosil yang ditambahkan dan gugus hidroksil pada C-4 dari residu glikosil terminal. Suatu rantai poli glukosa alfa(1-4) dari sekurangnya empat residu diperlukan oleh enzim ini sebagai suatu primer untuk reaksi

Karena sintase glikogen hanya mengkatalis pembentukan dari ikatan glikosidik alfa-(1-4), maka titik cabang dari glikogen melibatkan ikatan alfa-(1-6) yang dihasilkan oleh enzim lain, disebut enzim pemercabang glukosa 1,4-alfa. Untuk menghasilkan suatu ikatan glikosidik alfa-(1-6) (Gambar), enzim mengkatalisis transfer dari suatu oligosakarida yang mengandung enam atau tujuh residu glukosil dari rantai akhir glikogen ke gugus hidroksi C-6 dari suatu residu glukosil dari molekul glikogen yang sama atau berbeda. Reaksi ini menciptakan suatu titik cabang maupun suatu terminus baru untuk penambahan residu glukosil.



Gambar uridin difosfat glukosa



Gambar reaksi glikogen sintetase yang merupakan bagian sisa dari UDP-glukosa atau glikogen