Berkala Ilmu Kedokteran
Jil. XXI, No. 4, Des. 1989

Heterogenitas Genetis Retinitis Pigmentosa

Oleh: Hartono

Laboratorium Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/
Rumah Sakit Umum Pusat DR. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Hartono – *Genetic heterogeneity of retinitis pigmentosa*

Genetic heterogeneity is a phenomenon in which a genetic disease can be transmitted by several modes of inheritance. The understanding of genetic heterogeneity is important in giving genetic counselling.

The presence of genetic heterogeneity can be explained by the existence of:

1. different mutant alleles at a single locus, and
2. mutant alleles at different loci affecting the same enzyme or protein, or affecting different enzymes or proteins.

To have an overall understanding of genetic heterogeneity, the heterogeneities of chronic hemolytic anemia caused by beta-globin abnormality, chronic hemolytic anemia due to thalassemias, and mucopolysaccharidoses have been chosen as examples.

The article is focused on the genetic heterogeneity of retinitis pigmentosa, a kind of retinal hereditary disease. The genetic heterogeneity of retinitis pigmentosa can be known by the facts that:

a. Retinitis pigmentosa can be either an isolated disease or a part of a certain syndrome.
b. Retinitis pigmentosa as isolated disease can be genetic or non-genetic in nature.
c. Retinitis pigmentosa as a genetic disease can be transmitted either by autosomal dominant, autosomal recessive, or X-linked recessive genes.

The frequency of isolated hereditary retinitis pigmentosa varies between 30% to 50%. Clinically the dominant form is milder than the recessive form. Certain syndromes associated with retinitis pigmentosa which need to be mentioned are Usher syndrome, Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome, and Kearn-Sayre syndrome.

Key Words: genetic heterogeneity – retinitis pigmentosa – genetic disease – hemolytic anemia – Usher syndrome

PENGANTAR

Heterogenitas genetis merupakan fenomen pewarisan penyakit genetis yang cukup sering dijumpai dalam klinik. Studi klinik pada individu-individu yang menderita defek atau penyakit sering menunjukkan bahwa suatu penyakit yang diperkirakan sebagai penyakit tunggal, sering dalam kenyataannya merupakan sekelompok penyakit yang berbeda dengan manifestasinya yang sama (Stern, 1960).

0126-1312/89/2104-0137 $01.00
© 1989 Berkala Ilmu Kedokteran

Suatu penyakit genetis dikatakan menunjukkan heterogenitas genetis, apabila terdapat lebih dari satu mekanisme genetis untuk terjadinya penyakit tersebut. Heterogenitas genetis menjadi suatu konsep klinik yang penting dalam genetika biokimiawi. Suatu penyakit yang pada satu masa diperkirakan merupakan suatu kelainan tunggal, tidak jarang kemudian terbukti disebabkan oleh adanya mutasi yang berbeda baik pada lokus yang sama (alel) maupun pada lokus yang berbeda (non-alel) (Riccardi, 1980).

Berbagai penyakit genetis yang bentuknya secara klinik sangat serupa, dapat diwariskan secara berbeda-beda. Gena-gena yang berbeda yang menghasilkan kelainan yang kelihatannya identik kadang-kadang disebut gena "mimic", sedangkan fenomena ini disebut sebagai heterogenitas genetis (Emery, 1975).

Secara singkat suatu kelainan dapat menunjukkan sifat heterogenitas genetis, apabila:

a. Penyakit tadi dapat merupakan kelainan genetis atau kelainan non-genetis.
b. Apabila kelainan tadi merupakan kelainan genetis, maka kelainan tadi dapat berdiri sendiri atau dapat merupakan bagian dari suatu sindroma genetis.
c. Apabila kelainan tadi merupakan kelainan genetis yang berdiri sendiri, maka kelainan tadi dapat diwariskan secara berbeda, yaitu apakah secara monogenik atau secara poligenik atau multifaktorial.

Pemahaman fenomena heterogenitas genetis sangat penting baik dalam membuat diagnosis, penetapan kemungkinan pewarisan penyakit genetis, dan dalam memberikan penyuluhan genetis baik untuk penderita atau keluarga penderita.

Adanya heterogenitas genetis juga sering merupakan salah satu penyulit dalam pemberian penyuluhan genetis (Emery, 1975).

MEKANISME HETEROGENITAS GENETIS

Untuk memahami mekanisme terjadinya heterogenitas genetis, mula-mula harus dipahami mengenai sifat mutasi gena (apakah dominan atau resesif), letak gena dalam kromosom (apakah terdapat dalam autosom atau kromosom kelamin), serta sifat alamiah enzima (apakah terbentuk dari satu rantai polipeptida atau terbentuk dari beberapa subunit).

Mengenai mengapa suatu gena dapat mengalami mutasi dominan atau mutasi resesif, artinya bahwa gena mutan bersifat dominan atau bersifat resesif terhadap gena aslinya, telah diuraikan dalam tulisan yang lain (Hartono, 1982).

Mengenai letak gena dalam kromosom, menurut International Workshop yang kelima tentang peta gena manusia pada tahun 1978, telah diketahui letaknya tidak kurang dari 260 gena di dalam kromosom, baik pada autosom maupun pada kromosom kelamin (Evans *et al.* 1979).

Enzima-enzima yang mengatur metabolisme dalam tubuh setiap molekulnya dapat hanya tersusun oleh satu polipeptida, tetapi dapat pula tersusun oleh beberapa polipeptida (beberapa subunit) dan dengan demikian akan terbentuk

isoenzima. Menurut Harris dan Hopkinson (1976), terjadinya isoenzima disebabkan oleh adanya:

a. Lokus gena ganda untuk rantai polipeptida yang secara struktural berbeda pada enzima,

b. Alel ganda pada lokus tunggal yang menentukan perbedaan rantai polipeptida tertentu, dan

c. Pembentukan isoenzima "sekunder" karena adanya modifikasi struktur enzima pasca-translasi. Contoh enzima yang tersusun oleh beberapa subunit ialah enzima dehidrogenase laktat yang terdiri dari lima isozima yang terbentuk dari tetramer dua subunit, yaitu subunit H dan subunit M (Emery, 1975).

Sifat mutasi gena dan letak gena yang mengatur pembentukan subunit ini akan menyebabkan sifat mutasi isozima yang berbeda-beda pula, yaitu apakah dominan autosomal, resesif autosomal, dominan terangkai-X, ataukah resesif terangkai-X.

Dalam pembicaraan mengenai mekanisme terjadinya fenomena heterogenitas genetis, yang perlu dipahami ialah mengapa suatu penyakit genetis dapat diwariskan secara dominan autosomal, resesif autosomal, dominan terangkai-X, resesif terangkai-X, dan sebagainya. Untuk ini Harris (1975) membagi penyebab fenomena heterogenitas genetis menjadi dua hal, yaitu:

a. Adanya beberapa alel mutan pada lokus tunggal.

b. Adanya beberapa alel mutan pada lokus yang berbeda yang dapat mengenai enzima atau protein yang sama, atau yang mengenai enzima atau protein yang berbeda.

Keterangan di atas pada dasarnya sama dengan apa yang dikemukakan oleh Harris dan Hopkinson (1976).

Contoh adanya beberapa alel mutan pada lokus tunggal adalah terjadinya berbagai tingkat abnormalitas rantai hemoglobin beta yang menyebabkan timbulnya tidak kurang dari 25 varian hemoglobin yang mengakibatkan terjadinya anemia hemolitika kronik (Stamatoyannopoulos *dalam* Harris, 1975).

Contoh adanya alel mutan pada lokus yang berbeda dan mengenai protein yang sama adalah pada talasemia yang disebabkan oleh kelainan rantai globin alfa atau beta, yang keduanya menyebabkan penyakit hemolitik kronik (Harris, 1975).

Selanjutnya contoh adanya beberapa alel mutan pada lokus yang berbeda dan mengenai enzima atau protein yang berbeda adalah timbulnya abnormalitas enzima-enzima untuk metabolisma mukopolisakarida. Pada metabolisma mukopolisakarida terdapat bermacam-macam enzima untuk melaksanakan rangkaian reaksi biokimiawi. Serangkaian enzima tadi berbeda dalam sifat alamiahnya, sifat mutasinya, serta letak genanya di dalam kromosom, tetapi hasil akhir gangguan enzima tersebut hampir serupa dan kesemuanya disebut sebagai penyakit mukopolisakaridosis (MPS). Dikenal adanya 12 macam mukopolisakaridosis, yaitu MPS I H, MPS I S, MPS I HS, MPS IIA, MPS IIB, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IV, MPS V, MPS VIA, MPS VIB, dan MPS VII (Pennock & Barnes, 1976).

Setelah sedikit diuraikan tentang heterogenitas genetis secara umum, selanjutnya akan diuraikan sifat heterogenitas genetis retinitis pigmentosa yang merupakan penyakit kelainan retina genetis dan dapat menyebabkan kebutaan.

GAMBARAN KLINIS RETINITIS PIGMENTOSA

Retinitis pigmentosa disebut juga distrofi basilus-konus, degenerasi retina pigmentosa primer, distrofi tapetoretina primer, dan abiotrofi retina pigmentosa (Morse, 1979). Nama retinitis pigmentosa mula-mula diperkenalkan oleh Donders pada tahun 1857 dan kelainan ini ditemukan pada pemeriksaan fundus setelah ditemukannya oftalmoskop pada pertengahan abad ke-19 (Gates, 1952).

Retinitis pigmentosa merupakan penyakit degenerasi retina yang khas dimulai pada retina bagian ekuator yang kemudian berkembang ke depan dan ke belakang sampai lapang pandang menyempit dan tinggal pulau penglihatan sentral. Penyakit ini mengenai baik basilus maupun konus, tetapi terutama basilus yang terkena (Marmor, 1980), sedangkan konus baru akan terkena pada stadium lanjut (Morse, 1979).

Menurut Hogan dan Zimmerman (1962) penyakit ini selalu bilateral. Penyakit ini disebabkan oleh adanya perubahan pigmentasi yang sangat bervariasi dari hilangnya pigmen secara sempurna sampai perubahan pigmen yang sedang. Paling sering pigmen bermigrasi ke dalam retina yang kemudian akan berbentuk konfigurasi korpuskulum tulang. Sirkulasi koroid menjadi tampak jelas karena hilangnya pigmen dan fundus akan tampak keabu-abuan (Morse, 1979). Terbentuknya konfigurasi korpuskulum tulang atau spikula tulang ini disebabkan oleh pigmen yang mengelompok di sekitar bifurkasi pembuluh darah (Morse, 1979).

Adapun tanda-tanda yang khas retinitis pigmentosa adalah (Newsome, 1986; McDonald *et al.* 1988):

1. Adanya pengurangan tajam penglihatan yang progresif.
2. Terjadinya penyempitan lapang pandang.
3. Hilangnya atau hampir hilangnya rekaman elektroretinografi.
4. Hilangnya fungsi basilus lebih berat dibanding dengan hilangnya fungsi konus.
5. Adanya sekumpulan penemuan anatomis yang berupa:
   a. penyempitan arteriola retina,
   b. adanya sel-sel dalam badan kaca,
   c. perubahan epitel pigmen retina perifer,
   d. hilangnya detil retina karena terbentuknya membran epiretina.

Mengenai perjalanan klinis penyakit retinitis pigmentosa, Berson *et al.* (1985) mendapat data sebagai berikut:

1. Rata-rata pasien kehilangan 16% dari fungsi retina secara elektroretinografis per tahun, dan keadaan ini ada hubungannya dengan kenaikan pigmentasi spikula tulang.
2. Hilangnya fungsi retina terutama daerah ekstrafovea, sedangkan pada fovea pengurangan penglihatan tadi sebesar 5,2% per tahun.

3. Selama *interval* 3 tahun, 77% penderita mengalami pengurangan elektroretinogram lapang penuh *(full-field retinogram)*. Berkurangnya retinogram lapang penuh ini rata-rata 16%–18% dari sisa amplitudo elektroretinografik per tahun dan 4,6% dari sisa daerah lapang pandang per tahun.
4. Pigmentasi spikulasi tulang *("bone spicule")* meningkat pada 41 dari 76 pasien selama 3 tahun.
5. Ketajaman penglihatan dan ambang adaptasi gelap masih relatif stabil.

HETEROGENITAS GENETIS RETINITIS PIGMENTOSA

Pewarisan penyakit retinitis pigmentosa telah lama diketahui. Beberapa silsilah keluarga retinitis pigmentosa dengan sifat pewarisan yang berbeda juga telah banyak dilaporkan. Sebagai contoh adalah silsilah keluarga retinitis pigmentosa dominan autosomal oleh Snell pada tahun 1903, retinitis pigmentosa resesif autosomal oleh Scheurlen pada tahun 1935, dan retinitis pigmentosa terangkai-X resesif oleh Nettleship, Bel dan Usher pada tahun 1935. Demikian pula telah diketahui adanya retinitis pigmentosa yang disertai kelainan lain baik kelainan pada mata maupun kelainan umum (Gates, 1952).

Ada tiga tingkat heterogenitas genetis retinitis pigmentosa, yaitu:

1. Retinitis pigmentosa dapat sebagai penyakit yang berdiri sendiri, dan dapat pula sebagai bagian dari beberapa sindroma penyakit.
2. Retinitis pigmentosa yang berdiri sendiri dapat merupakan penyakit genetis dan pula merupakan penyakit non-genetis.
3. Retinitis pigmentosa genetis mempunyai cara pewarisan yang berbeda pada keluarga yang berbeda, yaitu bisa diwariskan secara dominan autosomal, resesif autosomal, dan secara resesif terangkai-X.

Untuk retinitis pigmentosa yang merupakan penyakit tersendiri, menurut Hogan dan Zimmerman kira-kira 50% merupakan retinitis pigmentosa genetis. Berson *et al.* (1980) meneliti 489 pasien retinitis pigmentosa dan menemukan 70% merupakan retinitis pigmentosa isolat yang belum jelas apakah diwariskan dan 30% merupakan retinitis pigmentosa genetis. Sebaliknya Boughman dan Fishman (1983) dalam penelitiannya mendapat 50% retinitis pigmentosa simplex, dan dari jumlah ini yang benar-benar retinitis pigmentosa non-genetis hanya 20%, sedangkan yang 30% mungkin disebabkan karena penurunan penetrasi gena.

Seperti telah diketahui bahwa retinitis pigmentosa bisa diwariskan secara dominan autosomal, resesif autosomal, dan resesif terangkai-X (Gates, 1952; Hogan Zimmerman, 1962; Morse, 1979). Dari keterangan Harris (1975) dan Harris dan Hopkinson (1976) mengenai heterogenitas genetis pada umumnya dan pembentukan isozima, maka dapat dipahami mengapa pewarisan retinitis pigmentosa yang berdiri sendiri juga bisa dengan ketiga cara di atas pada keluarga yang berbeda-beda.

Dari 30% retinitis pigmentosa yang ditelitinya, Berson *et al.* (1980) mendapat pewarisan dominan autosomal sebesar 10,1%, pewarisan secara resesif autosomal sebesar 14%, dan pewarisan resesif terangkai-X sebesar 5,9%. Boughman dan Fisman (1983) dari 50% retinitis pigmentosa genetis yang ditelitinya

mendapat pewarisan dominan autosomal sebesar 21,7%, pewarisan resesif autosomal sebesar 16,0%, pewarisan resesif terangkai-X sebesar 9%, dan yang 3,3% masih sulit untuk dimasukkan ke dalam salah satu cara pewarisan tersebut di atas. Kedua kajian di atas adalah didasarkan pada kajian keluarga, dan kedua kajian menunjukkan bahwa pewarisan retinitis pigmentosa resesif terangkai-X merupakan pewarisan yang paling jarang terjadi. Selanjutnya Massof membagi retinitis pigmentosa dominan autosomal menjadi kelas I dan kelas II. Retinitis pigmentosa kelas I ditandai dengan pengurangan fungsi basilus yang berat, tetapi kenaikan ambang konus kurang nyata. Sebaliknya retinitis pigmentosa kelas II ditandai dengan kenaikan ambang basilus dan konus yang kira-kira sama derajatnya (Arden *et al.*, 1983). Tentu fenomena ini juga merupakan fenomena heterogenitas retinitis pigmentosa pula.

Ternyata pula bahwa ketiga bentuk retinitis pigmentosa herediter tadi juga mempunyai gambaran klinis yang agak berbeda. Kebanyakan retinitis pigmentosa dominan autosomal mempunyai gejala klinis paling ringan, dengan pembentukan spikula tulang yang paling ringan pula, dan refraksi penderita kadang-kadang hipermetrop, emetrop, atau miop ringan, tetapi riwayat timbulnya rabun senja lebih cepat. Untuk retinitis pigmentosa resesif autosomal biasanya gejala kliniknya lebih ringan dibanding dengan retinitis pigmentosa resesif terangkai-X, pembentukan spikula tulang juga lebih ringan, dan keadaan refraksi penderita tidak berbeda pada retinitis pigmentosa dominan autosomal. Sebaliknya retinitis pigmentosa resesif terangkai-X mempunyai gejala klinik paling berat dengan penurunan tajam penglihatan yang berat, pembentukan gambaran spikula tulang lebih berat, riwayat rabun senja lebih cepat, derajat miopnya lebih berat, lebih sering terdapat astigmatisma dengan aksis oblik, dan sering disertai cataracta subcapsularis (Berson *et al.* 1980).

Marmor (1980) juga membandingkan kecepatan pengurangan ketajaman penglihatan antara retinitis pigmentosa dominan autosomal, resesif autosomal, dan resesif terangkai-X. Ia menemukan bahwa pada retinitis pigmentosa dominan autosomal progresi bertambah jeleknya ketajaman penglihatan lebih lambat dan terjadinya pada umur yang lebih tua. Di pihak lain untuk retinitis pigmentosa resesif autosomal, pada umur 50 tahun hanya 25% pasien yang masih mempunyai tajam penglihatan yang sama atau lebih buruk dari 6/60.

Mengenai retinitis pigmentosa yang merupakan bagian dari sindroma genetis tertentu, dapat disebutkan di antaranya sindroma Usher, sindroma Laurence-Moon-Bardet-Biedl, dan sindroma Kearn-Sayre.

Sindroma Usher disebut pula sindroma retinitis pigmentosa ketulian herediter, dan frekuensinya pada penderita retinitis pigmentosa bervariasi antara 1,5% sampai 19,4% (Geeraets, 1976). Perbedaan frekuensi ini disebabkan perbedaan mengenai kriteria ketulian yang dipakai oleh setiap penulis, yaitu apakah berdasar pemeriksaan sederhana ataukah dengan audiometer (Boughman & Fisman, 1983). Boughman dan Fisman (1983) sendiri menemukan sindroma Usher sebesar 18% dari seluruh penderita retinitis pigmentosa.

Sindroma Laurence-Moon-Bardet-Biedl merupakan kelainan herediter dengan kelainan pokok adanya retinitis pigmentosa, polidaktili, obesitas, hipogonadismus, dan retardasi mental. Kelainan ini juga menunjukkan heterogeni-

tas genetis, karena pewarisannya bisa secara dominan autosomal, resesif autosomal, dan resesif terangkai-X (Smith, 1974; Geeraets, 1976).

Kearn dan Sayre (1958) melaporkan suatu sindroma yang ditandai oleh retinitis pigmentosa, ophthalmoplegia externa, dan *"complete heart block"* pada dua kasus.

RINGKASAN

Heterogenitas genetis merupakan suatu fenomen adanya cara pewarisan yang berbeda suatu penyakit genetis. Pengetahuan tentang heterogenitas genetis penting untuk membuat diagnosis mengetahui cara pewarisan, dan pemberian penyuluhan genetis.

Adanya heterogenitas genetis secara umum dapat diterangkan karena adanya:

1. Alel mutan ganda pada lokus tunggal.
2. Beberapa alel mutan pada lokus yang berbeda yang dapat mengenai enzima atau protein yang sama, atau yang mengenai enzima atau protein yang berbeda.

Untuk memahami heterogenitas genetis secara umum telah disebutkan adanya heterogenitas genetis pada anemia hemolytica kronik karena kelainan rantai globin beta, penyakit hemolitik kronik karena talasemia, dan mukopolisakaridosis.

Selanjutnya pokok pembicaraan adalah mengenai penyakit retinitis pigmentosa yang merupakan penyakit mata yang dapat menyebabkan kebutaan. Penyakit ini juga menunjukkan adanya heterogenitas genetis dengan adanya kenyataan bahwa:

1. Retinitis pigmentosa dapat merupakan penyakit yang berdiri sendiri, dan dapat merupakan bagian dari sindroma klinik tertentu.
2. Retinitis pigmentosa yang berdiri sendiri dapat merupakan penyakit genetis dan dapat pula merupakan penyakit non-genetis.
3. Retinitis pigmentosa genetis dapat diwariskan secara dominan autosomal, resesif autosomal, atau resesif terangkai-X pada keluarga yang berbeda-beda.

Selanjutnya telah diuraikan mengenai frekuensi berbagai retinitis pigmentosa herediter serta gambaran klinisnya. Demikian pula mengenai beberapa sindroma klinik yang disertai retinitis pigmentosa, yaitu sindroma Usher, sindroma Laurence-Moon-Bardet-Biedl, dan sindroma Kearn-Sayre.

KEPUSTAKAAN

Arden, G. B., Carter, R. M., Hogg, C. R., Powell, D. J., Ernst, W. J. K., Clover, G. M., Lyness, A. L., & Quintan, M. P. 1983 Rod and cone activity in patients with dominantly inherited retinitis pigmentosa: Comparison between psychophysical and electroretinographic measurements. *Br. J. Ophthalmol.* 67:405-418.

Berson, E. L., Rosner, B., & Simonoff, E. 1980 Risk factors for genetic typing and detection in retinitis pigmentosa. *Am. J. Ophthalmol.* 89:763-75.

Berson, E.L., Sanberg, M. A., Rosner, B., Birch, D. G., & Hanson, A. H. 1985 Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am. J. Ophthalmol.* 99:240-51.

Boughman, J. A. & Fishmann, G. A. 1983 A genetic analysis of retinitis pigmentosa. *Br. J. Ophthalmol.* 67:449-54.

Emery, A. E. H. 1975 *Elements of Medical Genetics,* 4th ed. Churchil Livingstone, Edinburgh.

Evans, J. H., Hamerton, J. L., Klinger, H. P., & McKusick, V. A. 1979 *Human Gene Mapping 5: Edinburgh Conference.* S. Krager, Basel.

Gates, R. R. 1952 *Human Genetics,* vol. 1, 3rd ed. MacMillan Co., New York.

Geeraets, W. J. 1976 *Ocular Syndromes,* 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

Harris, H. 1975 *The Principles of Human Biochemical Genetics,* 2nd ed. North Holland Publishing Co., Amsterdam.

_____, & Hopkinson, D. A. 1976 *Handbook of Enzyme Electrophoresis in Human Genetics.* North Holland Publishing Co., Amsterdam.

Hartono 1982 Mutasi dan variasi enzima. *B. I. Ked.* 15(*1*):15-24.

Hogan, M. J., & Zimmerman, L. E. 1962 *Ophthalmic Pathology,* 2nd ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia.

Kearn, T. P., & Sayre, G. P. 1958 Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. *Arch. Ophthalmol.* 60(*2*):280-89.

Marmor, M. F. 1980 Visual loss in retinitis pigmentosa. *Am. J. Ophthalmol.* 89:692-98.

McDonald, J. M., Newsone, D. A., & Rintelmann, W. F. 1988 Sensory neural hearing loss in patients with typical retinitis pigmentosa. *Am. J. Ophthalmol.* 105:125-31.

Morse, P. H. 1979 *Vitreoretinal Disease.* Year Book Medical Publication Inc., Chicago.

Newsome, D. A. 1986 Retinal fluorescein leakage in retinitis pigmentosa. *Am. J. Ophthalmol.* 101:354-60.

Pennock, C. A., & Barnes, I. C. 1976 The mucopolysaccharidoses. *J. Med. Gen.* 13:169-81.

Riccardi, V. M. 1980 *The Genetic Approach to Human Disease,* 3rd ed. Oxford University Press, New York.

Smith, D. W. 1974 *Types Réconnaissables des Malformation Humaines.* Mason & Cie Éditeurs, Paris.

Stern, C. 1960 *Principles of Human Genetics,* 2nd ed. W. H. Freeman Co., San Francisco.