

**Peran Faktor Genetik pada
Penyakit Jantung Bawaan**

Sri Endah Rahayuningsih

Dipresentasikan pada

Pediatric Cardiology Update

Yogyakarta 19 Desember 2014

Departemen Ilmu Kesehatan Anak

RS Hasan Sadikin/FK Universitas Padjadjaran

Bandung

Penyakit jantung bawaan merupakan salah satu kelainan bawaan yang sering ditemukan. bayi yang lahir di Amerika Serikat, ditemukan kelainan bawaan 2–4% yang teridentifikasi pada saat lahir, meningkat pada usia 1 tahun menjadi 7%, karena beberapa kelainan bawaan tidak diidentifikasi pada saat periode neonatal. Prevalensi kelainan bawaan jauh lebih besar pada populasi pediatrik yang mengalami rawat inap yaitu 30%–50% dari anak dirawat di rumah sakit memiliki kelainan bawaan atau kelainan genetik. Dalam mengevaluasi anak dengan kelainan bawaan, diklasifikasi berdasarkan patomekanisme etiologi terjadinya kelainan bawaan menjadi lima kategori yang berbeda;¹ 1). Mutasi gen tunggal, terjadi pada 6% anak dengan kelainan bawaan, 2). Kelainan kromosom, terjadi pada 7,5%, 3). Penyebab multifaktor terjadi pada 20%, 4). Kelainan bawaan tetapi tidak mengikuti pola no 1, 2 dan 3 terjadi pada 2%–3% 5) kelainan bawaan yang disebabkan oleh paparan teratogen terjadi pada 6%.

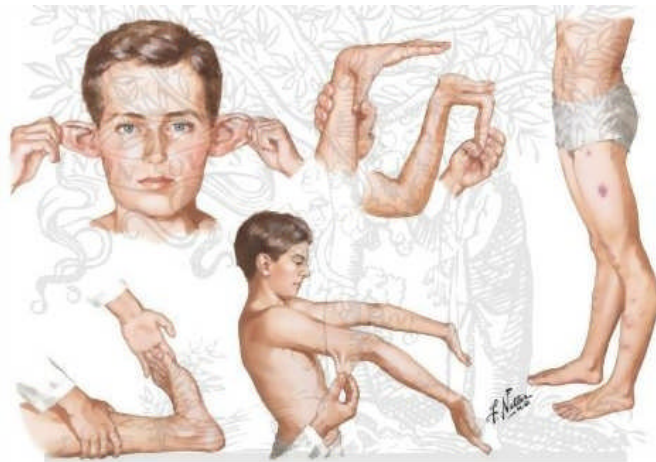
Pada makalah ini akan dibahas beberapa sindrom yang melibatkan kelainan pada jantung dan mungkin akan ditemukan pada praktik sehari-hari.

SINDROM EHLERS DANLOS

Sindrom Ehlers-Danlos (EDS) adalah istilah yang digunakan untuk sekelompok kelainan genetik yang relatif jarang yang meliputi kelainan pada jaringan ikat yang ditandai dengan beberapa manifestasi klinik, termasuk hiperekstensibilitas kulit, hipermobilitas sendi, dan kerapuhan jaringan. Gangguan dibedakan satu sama lain dan didiagnosis berdasarkan riwayat keluarga serta kriteria klinis, termasuk tingkat dan sifat keterlibatan kulit, sendi, tulang, dan pembuluh darah, kemudian dibedakan menjadi enam tipe EDS (klasik, hipermobilitas, vaskular, kifoskoliosis, artrokalasia, dermatosparaks). Prevalensi keseluruhan sindrom Ehlers-Danlos adalah 1:5.000, dengan beberapa jenis yang sangat langka.²

Sindrom ini merupakan autosom dominan. Mutasi yang terjadi bergantung pada tipe EDS yang terjadi. Tipe klasik EDS, mutasi ditemukan dalam gen kolagen, *COL5A1* dan *COL5A2*. Tipe hipermobilitas EDS kelainannya berupa autosomal dominan, akan tetapi kelainan genetik yang mendasari tidak diketahui. Tipe vaskular EDS kelainan pada autosomal dominan yang dihasilkan dari mutasi pada prokolagen tipe III (gen *COL3A1*). Tipe kifoskoliosis EDS terjadi gangguan autosomal resesif mutasi di *PLOD1*. Tipe artrokalasia kelainan di autosomal dominan ditandai hilangnya ekson 6 baik *COL1A1* atau *COL1A2*. Tipe dermatosparaks adalah bentuk EDS yang jarang berupa kelainan autosomal resesif, mutasi pada gen *ADAMTS2*.²

Manifestasi klinis EDS beragam bergantung pada jenis tipenya, manifestasi klinis yang umumnya muncul yaitu hiperekstensibilitas kulit, hipermobilitas sendi, dan kerapuhan jaringan. Manifestasi tertentu pada kulit, sendi, dan jaringan lain, termasuk pembuluh darah bergantung pada jenis tertentu EDS. Manifestasi kardiovaskular yang terjadi pada EDS yaitu prolaps pada katup mitral ditemukan pada 6% pasien, Prognosis bergantung pada tipe, umumnya tidak berbahaya, dan individu yang terkena dapat hidup sehat, akan tetapi kualitas hidup terbatas.²



Gambar 1 Sindrom Ehler Danlos

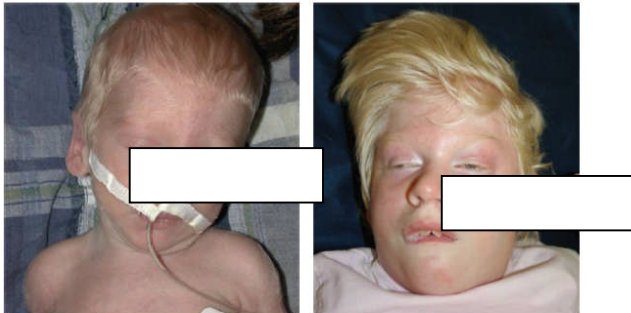
Sumber : Beighton ²

SINDROM VICI

Sindrom Vici adalah kelainan kongenital multisistem autosomal resesif yang ditandai dengan agenesis korpus kalosum, katarak, hipopigmentasi okulokutaneus, kardiomiopati dan imunodefisiensi. Sindrom Vici disebabkan oleh mutasi pada gen *ectopic P-granules autophagy protein 5 (epg5) EPG5 (18q12.3)* yang mengkode pembentukan *phagophores* pada autofagosom yang bersama lisosom berperan dalam proses degradasi autolisosom.³

Manifestasi klinis sindrom Vici sangat bervariasi, namun yang paling sering ditemukan palatoskisis, problem *feeding*, gangguan pertumbuhan serta perkembangan, dengan disfungsi intelektual berat dan gagal tumbuh. Katarak, hipoplasia nervus optikus, nistagmus dan fotofobia, hipopigmentasi mata dan rambut. Infeksi berulang pada saluran pernapasan, pencernaan, serta saluran kemih, konjungtivitis dan *condidosis* mukokutan akibat imunodefisiensi. Agenesia korpus kalosum, tuli sensorineural, hipotonia akibat miopati yang mengakibatkan keterlambatan motorik, kejang. Manifestasi kardiovaskular sindrom Vici adalah kardiomiopati hipertrofik atau dilatasi yang menyebabkan gagal jantung serta

kematian. Prognosis sindrom Vici yaitu sebagian besar penderita meninggal pada usia 1–3 tahun.³



Gambar 2 Sindrom Vici

Sumber : Rogers dkk³

TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX

Tuberous sclerosis complex (TSC) adalah kelaianan autosomal dominan yang ditandai dengan tumbuhnya tumor di berbagai sistem tubuh seperti otak, mata, jantung, paru-paru, ginjal, dan kulit. Kelainan ini disebabkan oleh mutasi pada gen *TSC1* (kromosom 9q) dan *TSC2* (kromosom 16P). *TSC1* dan *TSC2* merupakan gen supresor tumor. Mutasi *TSC2* lebih banyak ditemukan. Mutasi *TSC1* memberikan manifestasi klinis yang lebih berat.⁴



Gambar 3 *Tuberous Sclerosis Complex*

Sumber : Budde dan Gaedeke⁴

Manifestasi klinis TSC terjadi pada hampir semua sistem tubuh. Kulit: makula hipopigmentasi, fibroma ungual, angioma fasialis. Terjadi pada hampir 90% penderita. Paru-paru: limfangioleiomiomatosis pada 26–39% penderita. Pada ginjal ditemukan angioliipoma pada 75% penderita yang mengakibatkan perdarahan saluran kemih, kista epitelial yang menyebabkan hipertensi dan gagal ginjal pada 45% penderita, karsinoma sel renal pada 2–3%

penderita. Kelainan neurologis tuberous kortikal pada 80% penderita, epilepsi refrakter pada 70–80% penderita, *subependymal giant cell astrocytoma* pada 10–20% penderita, yang sereing menyebabkan hidrosefalus. Manifestasi kardiovaskuler TSC adalah rabdomioma otot jantung ditemukan pada 50–70% penderita, yang bermanifestasi klinis sebagai gangguan irama jantung, jika tumor sangat besar atau lultipel dapat menyumbat aliran jantung dan menyebabkan kematian Prognosis TSC bergantung pada jenis beratnya manifestasi kllinis yang timbul.⁴

SINDROM PHACES

Sindrom PHACES merupakan spektrum beberapa anomali yaitu anomali fosa posterior seperti Dandy–Walker *malformation*, hemangioma, abnormalitas jantung, abnormalitas mata, dan defek sternal. Lebih dari 300 kasus telah dilaporkan. Sindrom PHACES lebih banyak terjadi pada perempuan yaitu dengan rasio perempuan: laki-laki 9:1. Sindrom PHACES terjadi akibat abnormalitas kromosom. Pada beberapa kasus terdapat mutasi gen *X-linked* tertentu, namun belum dapat diketahui. Manifestasi klinis sindrom PHACES dapat dilihat pada tabel 1. Prognosis bergantung pada derajat beratnya gejala dan tanda klinis berkaitan dengan anomali serebral dan arteri.⁵



Gambar 5 Sindrom PHACES dan koartasio aorta

Sumber: Metri dkk⁵

Sindrom PHACES⁵

- **P**osterior fossa malformations (paling sering ditemukan *dandy walker variants*)
- **H**emangiomas (sering dtemukan segmental di)
- **A**rterial abnormalities (sering ditemukan pada a. karotis)
- **C**ardiac abnormalities (koartasio aorta, kelainan pada arkus dan VSD)

- Eye abnormalities (*Microphthalmos, retinal vascular abnormalities, persistent fetal retinal vessel, optic nerve atrophy, iris hyperthrophy, colobomas, excavated optic disk*)

SINDROM KARTAGENER

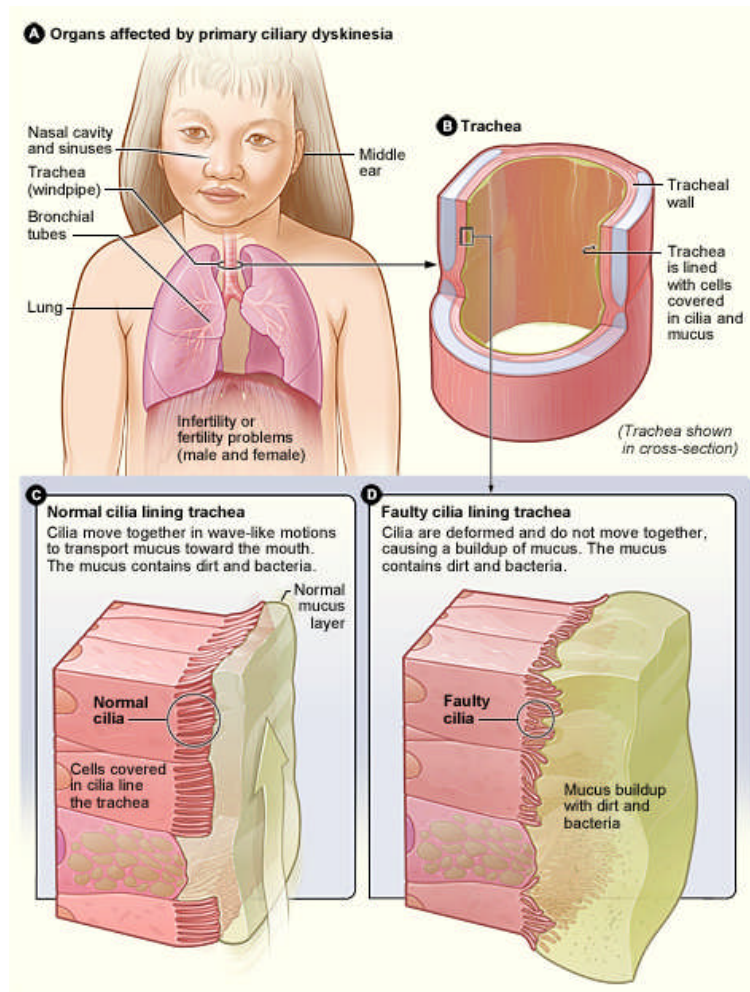
Sindrom Kartagener disebut juga *primary ciliary dyskinesia*, merupakan gangguan genetik heterogen, autosomal resesif. Gangguan ini ditandai dengan disfungsi silia dan ketidakmampuan klirens mukosilia. Kasus pertama dilaporkan pada tahun 1900 dikarakteristikkan dengan 3 gejala utama yaitu sinusitis kronik, bronkiektasis, dan situs inversus. Insidensinya diperkirakan mencapai 1/16.000 kelahiran hidup.⁶ Etiologi sindrom Kartagener adalah mutasi gen *DNAI1, DNAH5, DNAH11, DNAI2, KTU, RSPH9, RSPH4A* dan *TXNDC3*, tetapi hingga kini tidak ada genotip atau fenotip yang telah ditemukan.⁶

Manifestasi klinis yang terjadi pada awal kehidupan adalah distress saluran respiratorik saat lahir. Saat balita gejala yang sering adalah rinitis persisten dan batuk kronik. Pada masa balita gejala yang dapat muncul adalah kesulitan makan dan *failure to thrive*. Rinosinusitis dan otitis media merupakan gejala kardinal saluran respiratorik yang muncul. Kongesti nasal dan *rhinorrhea* juga sering muncul, beberapa pasien terdapat polip nasal. Adanya otitis media dapat menyebabkan gangguan dengar konduktif. Bronkiektasis dan gangguan obstruktif saluran napas dapat muncul pada anak balita, kadang ditemui *clubbing finger*. Pemeriksaan *high-resolution computerized tomography (CT)* diperlukan untuk mengetahui derajat keparahan penyakit. Paru - paru yang terkena yaitu lobus tengah dan bawah.⁶

Infertilitas dapat terjadi pada laki-laki dan wanita. Pada laki-laki terjadi gangguan motilitas sperma. Pada wanita infertilitas terjadi mungkin karena abnormal fungsi silia pada tuba falopi.⁶

Manifestasi kardiovaskular yang muncul yaitu situs inversus. Pada 6% pasien mengalami heterotaksi. Sindrom heterotaksi yang ditemukan yaitu situs inversus abdominal, polisplenia (isomerism kiri), dan asplenia (isomerism kanan dan sindrom Ivemark. Karena itu direkomendasikan pada pasien kelainan jantung bawaan situs ambigu atau heterotaksi dan riwayat neonatal distress napas atau infeksi saluran respiratorik kronik dilakukan skrining sindrom Kartagener.⁶

Prognosis yang baik ditentukan dengan terapi multidisiplin. Prognosis ditentukan oleh keberhasilan mempertahankan fungsi paru-paru.⁶



Gambar 6 Sindrom Kartagener

Sumber: Leigh⁶

SINDROM GOLDENHAR

Sindrom Goldenhar merupakan kelainan perkembangan kompleks (wajah, telinga, mata, tulang belakang, dan lain-lain) dengan derajat penyakit berbeda-beda pada setiap pasien. Insidensi diperkirakan bervariasi antara 1:3.500 sampai 5.600 kelahiran hidup. Perbandingan laki-laki terhadap perempuan sekitar 3:2. Etiologi sindrom Goldenhar akibat mutasi pada kromosom yaitu hilangnya sebagian dari kromosom 5, 6, 8 atau 18, atau tambahan materi kromosom seperti trisomi 22. Faktor lingkungan diduga turut berperan untuk terjadinya sindrom Goldenhar, karena ditemukan peningkatan prevalensi pada anak-anak yang dilahirkan dari orang tua yang mengalami perang Teluk.⁷

Manifestasi Klinis

- Epibulbar dermoid atau lipodermoid (biasanya bilateral); koloboma palpebra superior, iris, korioidea, dan retina, atau anomali mata lainnya (misal *microphthalmia*, *anophthalmia*, katarak, astigmatisme, blefarofimosis)

- *Preauricular skin tags* atau *blind fistula*, mikrotia, atau malformasi telingaeksternal lain (displasia, asimetri, aplasia, dan atresia meatus eksterna); anomali telinga tengah dan dalam
- Hipoplasia fasial unilateral, *prominent forehead*, hipoplasia zigoma, hipoplasia maksila mandibula hipoplasia
- Makrostomia unilateral (*lateral facial cleft*)
- Anomali kolumna vertebra (atlas oksipitalisasi, sinostosis, hemivertebra, fusi vertebra, skoliosis, dan spina bifida).
- Kelainan kardiovaskular yang sering ditemukan adalah dekstroposisi (situs inversus totalis), defek septum ventrikel

Prognosis ditentukan oleh terapi yang meliputi multidisiplin tidak hanya pada perawatan dental, artikulasi, dan pendengaran, namun juga pada pencegahan dan terapi aspek psikososial. Terapi membutuhkan pengamatan terus-menerus dan pemantauan pertumbuhan, intervensi bedah yang tepat waktu, dan penilaian kembali yang terus-menerus. Kelainan multiorgan dapat membatasi koreksi bedah untuk deformitas yang ada.⁷



Gambar 7 Sindrom Goldenhar

Sumber: Kokavec⁷

SINDROM FABRI

Prevalensi sindrom Fabri di dunia mencapai 1 dari 40.000 sampai dengan 1 dari 117.000 kelahiran hidup dengan bentuk yang klasik. Terdapat prevalensi kejadian penyakit yang cukup bervariasi di beberapa negara.⁸

Sindrom Fabri merupakan penyakit *X-linked lysosomal storage*. Sindrom Fabri merupakan salah satu dari 40 kelainan *lysosomal storage* yang menyebabkan akumulasi dari

glikoprotein. Kromosom yang terkena disebabkan mutasi gen *GLA* yang mengkode *alpha-galactosidase A* yang menyebabkan akumulasi *glycoshingolipids*, terutama *globotriaoslyceramide*.⁸

Manifestasi klinis yang pada tahap awal penyakit adalah angiokeratoma dengan predileksi pada gluteus, inguinal, umbilikal dan pada paha bagian atas, terkadang lesi tersebut juga dapat muncul daerah mukosa seperti mulut. Manifestasi yang sering muncul adalah rasa nyeri. *Episodic crises* yang dikarakteristikan dengan rasa terbakar yang menjalar mulai dari ekstremitas menuju bagian tubuh lain. Manifestasi klinis lain juga dapat melibatkan beberapa organ seperti jantung, paru-paru, ginjal, mata, dan skeletal.⁸

Manifestasi kardiovaskular yang terjadi pada jantung adalah hipertrofi ventrikel kiri, sinkop, aritmia, angina, penyakit katup jantung, dan sesak di laporkan pada sekitar 40–60% pasien. Sebagaimana yang terjadi pada organ lain, disfungsi jantung karena akumulasi *glycoshingolipid* pada miosit dan jaringan konduksi, terutama pada kardiomiopati. Kardiomiopati disebabkan oleh hipertrofi miosit dan fibrosis akibat deposisi *glycoshingolipid* dengan perkiraan kurang dari 3% massa total miokardium. Walaupun *left ventricular hypertrophy* merupakan penanda keterlibatan jantung pada sindrom Fabry, kardiomiopati pada sindrom Fabri merupakan kardiomiopati restriktif, hipertrofi yang terjadi disebabkan oleh kontraktilitas yang terganggu akibat protein yang abnormal.⁸

Sebuah penelitian di Amerika Serikat mengemukakan bahwa usia harapan hidup pada sindrom Fabri jenis kelamin laki laki adalah 58,2 tahun dan perempuan 75,4 tahun pada populasi umum Amerika Serikat.⁸

FABRY'C (*replace S with C*)

Foam cells/ Febrile episodes

Alpha galactosidase A deficiency/ Angiokeratomas

Burning pain in hands and feet "Peripheral neuropathy" / Boys

Renal failure

YX genotype (male, X-linked recessive)

Ceramide trihexoside accumulation / Cardiovascular disease



Gambar 8 Angiokeratoma pada sindrom Fabri

Sumber: Germain⁸

Daftar Pustaka

1. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2011.
2. Beighton P, Paepe AD, Steinmann B. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology. *Am J Med Genet* 1997;77:31.
3. Rogers CR, Aufmuth B, Monesson S. Vici syndrome: a rare autosomal recessive syndrome with brain anomalies, cardiomyopathy, and severe intellectual disability. *Genetics*. 2011:1–5.
4. Budde K, Gaedeke J. Tuberous sclerosis complex–associated angiomyolipomas: focus on mtor inhibition. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(2):276–83.
5. Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(5):1–12.
6. Leigh M. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/ kartagener syndrome. 2009;11(7):473–87.
7. Kokavec R. Goldenhar syndrome with various clinical manifestations. *Cleft Palate–Craniofacial J*. 2006;43(5):1–7.
8. Germain D. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(30):1–49.