

Approach of Cardiomyopathies in Daily Practice

Mulyadi M. Djer, Julia Fitriany

Obyektif:

1. Menjelaskan definisi kardiomiopati pada anak
2. Menjelaskan klasifikasi kardiomiopati pada anak
3. Menjelaskan algortime diagnosis dan tata laksana kardiomiopati yang sering ditemukan pada anak

Kardiomiopati adalah sekelompok penyakit heterogen pada miokardium yang terkait dengan fungsi mekanis dan atau listrik yang umumnya (meskipun tidak selalu) menunjukkan adanya pembesaran atau pelebaran ventrikel. Kardiomiopati dapat terbatas pada jantung saja atau menjadi bagian dari gangguan sistemik yang dapat menyebabkan kematian atau kecacatan progresif yang berhubungan dengan kegagalan jantung.¹

Angka kejadian

Kardiomiopati merupakan kondisi yang jarang terjadi pada kelompok anak. Insidens kardiomiopati pada anak diperkirakan 1 per 100.000.² Namun, kondisi ini memiliki risiko tinggi terhadap morbiditas dan mortalitas.¹⁻³ Kardiomiopati merupakan indikasi utama untuk transplantasi jantung pada masa kanak-kanak, terutama pada anak yang berusia di atas 1 tahun. Penyebab kardiomiopati pada anak bersifat heterogen dan bervariasi mulai dari faktor genetik yang memengaruhi proses fisiologi miokardium hingga penyakit sistemik yang menyebabkan cedera luas pada otot jantung.⁴ Penyebab tersering kardiomiopati pada usia <18 tahun adalah faktor genetik, pascamiokarditis, gangguan metabolisme sejak lahir, malformasi yang disebabkan oleh sindrom serta gangguan mitokondria.³ Faktor risiko untuk menyebabkan luaran yang buruk kardiomiopati pada anak meliputi patogenesis, karakteristik klinis, kelainan struktural yang memengaruhi geometri dan fungsi jantung, serta faktor risiko spesifik bervariasi berdasarkan fenotipe.⁴

Penelitian yang dilakukan di Cina menunjukkan bahwa prediktor yang bermakna untuk menentukan mortalitas atau transplantasi jantung (*adjusted hazard ratio* 2,93 dan 3,31, secara berturut, $p < 0,0001$, interval kepercayaan 95%) adalah jika diagnosis awal ditegakkan pada saat usia ≥ 3 tahun dan

disertai mitral regurgitasi berat, sedangkan usia diagnostik yang lebih muda dikaitkan dengan kelangsungan hidup jangka panjang yang lebih baik dan kemungkinan pemulihan fungsi ventrikel yang lebih tinggi.⁵

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lipshultz dkk² dengan subyek 467 kasus kardiomiopati, insidens tahunan keseluruhan adalah 1,13 per 100.000 anak (interval kepercayaan 95 persen, 1,03 hingga 1,23). Insidensnya secara signifikan lebih tinggi pada anak <1 tahun daripada anak dan remaja yang berusia 1 hingga 18 tahun (8,34 vs. 0,70 per 100.000, $p<0,001$). Insidens tahunan kardiomiopati lebih rendah pada anak ras kulit putih (perkiraan batas atas, 1,06 kasus per 100.000) daripada anak ras kulit hitam (perkiraan terikat lebih rendah, 1,47 per 100.000; $p=0,02$) dan lebih tinggi pada anak lelaki daripada anak perempuan (1,32 vs. 0,92 per 100.000, $P<0,001$). Kardiomiopati dikategorikan berdasarkan jenisnya yaitu: 51% dari kasus merupakan kardiomiopati dilatasi (KMD), kardiomiopati hipertrofik (KMH) sebanyak 42%, kardiomiopati restriktif (KMR) atau bentuk lainnya termasuk kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik dan kardiomiopati *non-compaction* sebanyak 3% dan sisanya 4% tidak terklasifikasi. Penelitian yang dilakukan di Korea menunjukkan bahwa kejadian tahunan rerata kasus baru kardiomiopati (KM) idiopatik primer adalah 0,28 per 100.000 anak di bawah usia 15 tahun dengan prevalensi KMD 66,43%, KMH 23,47%, KMR 6,50% dan lainnya 3,61%.⁶

Etiologi

Kardiomiopati dilatasi (KMD) ditandai dengan pembesaran dan disfungsi sistolik ventrikel kiri. Etiologi penting pada masa anak termasuk infeksi, toksin (termasuk kemoterapi), mutasi genetik, dan penyebab lain seperti kelainan metabolisme bawaan dan gangguan neuromuskular.³ Kemajuan terbaru dalam diagnostik genetik, termasuk pengenalan teknologi sekruensing *deoxyribonucleic acid* (DNA) pada generasi berikutnya penyandang KMD dapat meningkatkan deteksi mutasi patogenik pada pasien KMD dewasa menjadi sekitar 40%.⁷ Mutasi gen sarkomer diyakini bertanggung jawab atas 35–40% kasus genetik.³ Bukti miokarditis telah ditemukan pada hingga sepertiga dari anak dengan KMD yang menjalani biopsi endomiokardium awal.^{8,9} Namun, meskipun terdapat kemajuan diagnostik yang signifikan dalam dekade terakhir ini, etiologi KMD pada masa anak seringkali tetap belum diketahui.¹⁰

Kardiomiopati hipertrofik (KMH) adalah kondisi yang ditandai dengan penebalan ventrikel kiri atau biventrikular tetapi tidak disertai dengan kondisi penyakit jantung struktural atau adanya peningkatan beban ventrikel. Dibandingkan dengan KMH pada orang dewasa, KMH pada masa anak melibatkan kelompok yang jauh lebih heterogen dengan beragam etiologi

dan spektrum penyakit.¹¹ Penyebab genetik termasuk kelainan metabolisme bawaan, sindrom malformasi, penyakit neuromuskular, serta mutasi patogenik pada gen yang mengodekan protein sarkomer. Penyebab khas dalam empat kategori ini masing-masing adalah penyakit Pompe, sindrom Noonan, ataksia Friedreich, serta mutasi gen MYBPC3 atau MYH7.^{3,12}

Kardiomiopati restriktif (KMR) adalah bentuk penyakit otot jantung yang jarang terjadi, didefinisikan sebagai berikut: (1) volume ventrikel kiri dan kanan yang normal atau menurun secara relatif yang terkait dengan pembesaran kedua atrium, (2) ketebalan dinding ventrikel kiri dan katup atrioventrikular yang normal, (3) pengisian ventrikel yang terganggu dengan fisiologi restriktif, dan (4) fungsi sistolik yang normal (atau hampir normal).¹ Hampir seperempat pasien dengan KMR memiliki riwayat keluarga kardiomiopati. Terdapat subkelompok yang signifikan dari kasus KMR memiliki fenotipe campuran, yakni memberikan gambaran karakteristik KMR dan KMH.¹³ kondisi ini juga memiliki hubungan dengan kelainan metabolisme bawaan, penyakit infiltratif, dan miopati skeletal.³

Kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik disebabkan oleh mutasi pada gen, seperti PKP2 dan DSP, yang mengodekan plakophilin-2 dan desmoplakin. Pewarisan dalam kebanyakan kasus adalah dengan transmisi dominan Mendelian sedangkan yang lebih jarang adalah bentuk autosom resesif dari kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik. Analisis ultrastruktur mengungkapkan bahwa kelainan pada molekul adhesi antar sel, desmosom, menyebabkan kematian sel dan penggantian *fibrofatty*.¹⁴

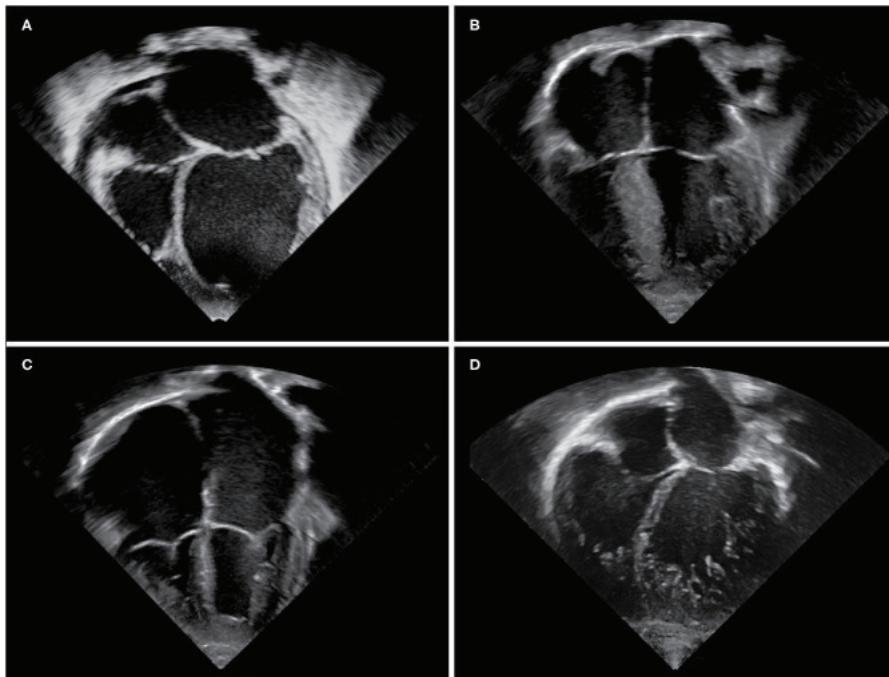
Kardiomiopati *noncompaction*, juga dikenal sebagai *LV noncompaction*, *LV hypertrabeculation*, atau *spongy myocardium*, diduga sebagai hasil dari penghentian pemanjangan normal jaringan longgar dari miokardium ventrikel intrauterin (yang biasanya terjadi selama bulan pertama kehamilan). Beberapa mutasi gen pada pasien dengan kardiomiopati nonkompaksi telah dilaporkan; dengan demikian, pengujian genetik kerabat dari kasus telah direkomendasikan oleh *Heart Rhythm Society* ketika gen spesifik mutasi telah diidentifikasi.⁴

Klasifikasi kardiomiopati

Sistem klasifikasi yang telah diterbitkan saat ini bervariasi secara substansial, sebagian karena perbedaan dalam terminologi. Kelas fungsional untuk penyakit jantung pada orang dewasa memiliki utilitas terbatas jika digunakan pada anak sehingga umumnya tidak digunakan.⁴ Klasifikasi awal dari *World Health Organization* (WHO) yang diterbitkan pada tahun 1980 mengklasifikasikan kardiomiopati berdasarkan fenotip saja dan mencakup hanya 3 kategori: dilatasi, hipertrofi dan restriksi. *World Health Organization* (WHO) juga merekomendasikan untuk membatasi kelainan ini dengan penyebab

idiopatik saja, sedangkan terminologi untuk 'penyakit otot jantung spesifik' direkomendasikan untuk kasus yang penyebabnya diketahui.¹⁵

Perkembangan dari klasifikasi tersebut baru-baru ini telah ditinjau oleh McKenna dkk¹⁶ dengan berbagai metode potensial untuk mengategorikan seperti penyakit primer (terisolasi pada jantung) vs. sekunder (melibatkan beberapa sistem), genetik (sarkomerik KMH) vs. didapat (miokarditis), struktural (non-kompaksi) vs. fungsional (restriktif), serta mekanis vs. listrik. Goodwin¹⁷, juga seorang ahli jantung di London, mengembangkan klasifikasi berdasarkan perubahan struktural dan fungsional. Klasifikasi tersebut mencakup kardiomiopati kongestif, yang sekarang disebut kardiomiopati dilatasi (KMD), kardiomiopati hipertrofik (KMH), dan kardiomiopati konstriktif (kini disebut kardiomiopati restriktif) (KMR). Kategori keempat, kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik, yang kini disebut kardiomiopati aritmogenik, baru dimasukkan ke dalam klasifikasi belakangan ini.¹⁸ Pembagian jenis kardiomiopati dapat dilihat dan dibedakan secara ekokardiografi pada Gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1 Gambar-gambar ekokardiografi dari fenotipe kardiomiopati¹⁰
(Dimodifikasi dari Rath A, Weintraub R, 2021)

Pada gambaran ekokardiografi *apical four chamber*, terlihat (A) ventrikel kiri dan atrium kiri yang melebar pada pasien dengan kardiomiopati dilatasi (KMD), (B) hipertrofi pada septum interventrikular dan dinding bebas ventrikel kiri pada pasien dengan kardiomiopati hipertrofik (KMH), (C) dilatasi kedua atrium masif yang disertai ruang ventrikel kanan dan kiri yang kecil pada pasien dengan kardiomiopati restriktif (KMR), (D) hipertrabekula miokardium dengan lapisan non-kompaksi dan kompaksi yang disertai ruang intertrabekular yang dalam dan prominen (menonjol) pada apeks dan dinding ventrikel kiri yang dikenal sebagai *left ventricle noncompaction cardiomyopathy* (LVNC).¹⁰

Kardiomiopati dilatasi

Kardiomiopati dilatasi atau kardiomiopati kongestif (KMD) adalah kondisi adanya pelebaran pada ruang jantung serta adanya disfungsi pompa jantung (terutama pada proses sistolik).¹⁹ Kondisi ini merupakan kondisi kardiomiopati yang paling sering dijumpai (55-60%) dan memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi.^{2,19-21} Usia rerata saat diagnosis awal pada KMD adalah 2 tahun. Kardiomiopati dilatasi bisa bersifat familial (genetik), dan diperkirakan 20–30% anak dengan KMD memiliki keluarga dengan penyakit ini.¹⁹

Tanda dan gejala

Kardiomiopati dilatasi dapat muncul dalam spektrum asimptomatis, gejala ringan, atau dalam kasus yang lebih berat dapat dijumpai gagal jantung kongestif (*congestive heart failure/CHF*).¹⁹

1. Gejala ringan: pada bayi atau anak yang lebih muda dapat dijumpai infeksi saluran napas akut berulang; tanpa menyadari bahwa masalah jantung menjadi dasar untuk gejala ini. Sedangkan pada anak yang lebih besar dan remaja dapat terjadi penurunan kapasitas berolahraga atau mudah lelah.
2. Gagal jantung; Kondisi KMD akan ditandai dengan gagal jantung yang progresif dengan penurunan fraksi ejeksi, takiaritmia dan akan menimbulkan peningkatan risiko untuk kematian mendadak.²²
 - a. Pada bayi dan anak yang lebih muda biasanya akan memiliki perubahan klinis yang lebih terlihat seperti mudah marah, gagal tumbuh (pertambahan berat badan yang buruk), berkeringat lebih banyak terutama saat beraktivitas, warna kulit pucat, napas lebih cepat dan/atau mengi.

- b. Pada anak-anak yang lebih besar, tanda atau gejala gagal jantung kongestif dapat dijumpai berupa kesulitan bernapas dan atau batuk, warna kulit pucat, *output* urin yang berkurang, pembengkakan, berkeringat berlebihan, dan kelelahan dengan aktivitas minimal. Sebelum diagnosis KMD ditegakkan, pada umumnya batuk dan mengi kronik, terutama selama aktivitas, dapat disalahartikan sebagai asma.
- 1. Beberapa pasien dengan KMD yang disebabkan oleh virus miokarditis, dapat mengalami perburukan gejala CHF yang cepat hingga dalam waktu 24-48 jam, anak bisa menjadi sangat sakit dan memerlukan rawat inap darurat, dan terkadang hingga memerlukan bantuan hidup lanjutan.
- 3. Aritmia, dapat memberikan gambaran laju jantung yang cepat, pingsan, kejang, atau bahkan henti jantung mendadak. Gejala ini dapat terjadi pada usia berapa pun dan pada tahap kardiomiopati apa pun.
- 4. Dijumpai pelebaran jantung dengan ketebalan dinding ventrikel yang normal serta dijumpai adanya fibrosis.¹⁶

Pemeriksaan penunjang

Kriteria diagnostik utama untuk KMD adalah adanya dilatasi ventrikel kiri yang disertai disfungsi sistolik. Penilaian harus memerhatikan luas permukaan tubuh / *body surface area* (BSA) anak walaupun diagnosis didasarkan pada nilai >2 *z-score* untuk *left ventricle end-diastolic dimension* (LVEDD) dan *left ventricle end-systolic dimension* (LVESD) dengan nilai reratanya disesuaikan pada populasi normal, serta penurunan fungsi sistolik yang dinilai dari ekokardiografi atau pencitraan modalitas lainnya. Pada kasus *borderline* kardiomiopati, kecenderungan penyebab digunakan untuk mengevaluasi probabilitas penyakit secara keseluruhan.⁴ Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis KMD di antaranya:¹⁹

- 1. Ekokardiografi; akan memberikan gambaran dilatasi pada keempat ruang jantung dengan peningkatan *end-systolic volumes* pada kedua ventrikel.²²
- 2. Rontgen toraks; dapat digunakan untuk memantau ukuran jantung dari waktu ke waktu
- 3. Elektrokardiografi; menilai ketebalan atau perluasan ruang jantung serta irama jantung
- 4. Pemeriksaan darah; mengidentifikasi penyebab virus tertentu seperti adenovirus, coxsackie atau idiopatik.
- 5. Kateterisasi; menilai tekanan dalam ruang jantung
- 6. Biopsi jantung.

Tata laksana

1. Medikamentosa; diuretik, inotropik, *afterload reducing agent*, *beta-blocker*, antikoagulan, anti-aritmia,¹⁹
2. *Pacing therapies*; *pacemaker*¹⁹, *implantable cardioverter defibrillator (ICD)*²³
3. Pembedahan; *cardiac assist device (mechanical heart)*, transplantasi jantung¹⁹
4. Diet; Beberapa jenis KMD berhubungan dengan ketidakmampuan untuk mencerna jenis makanan tertentu sehingga diet perlu dikonsultasikan dengan spesialis metabolismik. Pada anak-anak kardiomiopati dilatasi dengan gagal jantung, diet rendah garam direkomendasikan untuk menghindari retensi cairan. Diperlukan diet tinggi kalori pada KMD dengan gagal jantung agar dapat menunjang pertumbuhannya serta membatasi jumlah asupan air untuk mencegah retensi yang dapat menyebabkan edema paru. Anak-anak yang sedang mengonsumsi beberapa obat berisiko memiliki kadar magnesium atau kalium yang rendah dan sehingga diet tinggi magnesium dan kalium juga diperlukan.^{19,24}

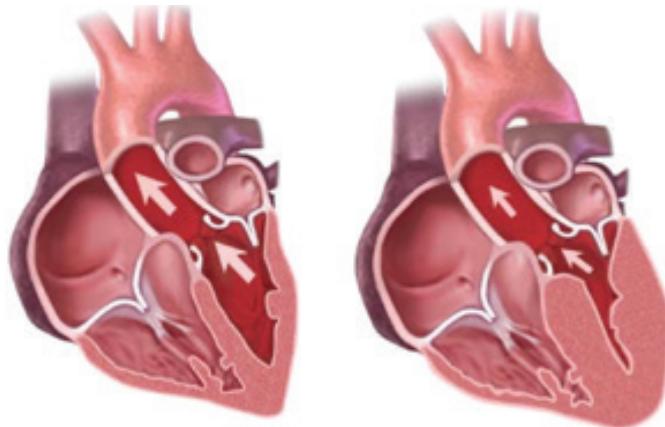
Prognosis

Sebagian besar KMD mampu menjalani kehidupan yang relatif normal setelah diberikan terapi dengan tepat. Prognosis jangka panjang bervariasi tergantung pada penyebab, tingkat keparahan, dan tingkat gangguan fungsional. Anak dengan KMD harus dipantau secara cermat untuk perkembangan gagal jantung, irama jantung abnormal, pembekuan darah di dalam jantung, dan tanda-tanda gagal jantung. Jika dijumpai tanda-tanda gagal jantung atau irama jantung abnormal, terapi agresif dapat dimulai dengan pemantauan ketat terhadap tanda-tanda penurunan aliran darah ke organ-organ penting. Jika organ lain menunjukkan tanda-tanda kerusakan atau gagal jantung tidak memberi respons dengan obat-obatan, penggunaan alat bantu jantung dan atau transplantasi dipertimbangkan secara dini, karena waktu tunggu untuk donor jantung tidak dapat diprediksi. Penting bagi seorang anak dengan kardiomiopati untuk dipantau secara cermat di pusat khusus jantung anak untuk memastikan respons cepat terhadap setiap perburukan kondisinya.¹⁹

Pada anak-anak dengan KMD, sekitar 35% sembuh sepenuhnya, 35% stabil, dan sisanya mungkin mengalami perburukan. Anak KMD lebih rentan terhadap gagal jantung kongestif dan memiliki tingkat transplantasi jantung yang lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk-bentuk kardiomiopati lainnya. Tingkat *survival rate* 5 tahun saat ini untuk anak dengan KMD adalah 40-50%. Jika penyebab KMD adalah miokarditis, maka anak lebih mungkin untuk membaik dan memiliki luaran yang lebih baik daripada anak dengan penyebab KMD lainnya.¹⁹

Kardiomiopati hipertrofi

Kardiomiopati hipertrofi (KMH) merupakan kardiomiopati kedua terbanyak yang pada anak. Pada 35-40% kasus KMH disebabkan oleh genetik. Kondisi ini ditandai dengan penebalan otot dinding jantung sehingga terjadi kekakuan yang dapat menyebabkan terhambatnya proses pengisian darah pada ruang jantung (diastolik) dan dapat mengganggu proses pompa sistemik (sistolik) yang dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2 (A) Jantung normal (B) Jantung dengan kardiomiopati hipertrofik²⁵
(Dimodifikasi dari American Heart Association)

Tanda dan gejala

Derajat keparahan penyakit dan gejala berkaitan dengan tingkat dan lokasi penebalan otot jantung. Kardiomiopati hipertrofik pada anak dapat muncul dengan berbagai bentuk gambaran klinis, mulai dari gejala ringan hingga berat termasuk gagal jantung.²⁵

1. Tanda awal yang dapat dijumpai pada KMH dapat berupa bunyi jantung tambahan.²⁵
2. Gejala pada anak dengan KMH dapat berupa sesak napas saat berolahraga, angina (nyeri dada), pusing saat hampir pingsan (presinkop), pingsan, intoleransi terhadap latihan fisis, atau denyut jantung tidak teratur (palpitasi/aritmia).²⁵
3. Gejala pada bayi mungkin lebih sulit dideteksi, termasuk kesulitan bernapas, gagal tumbuh, keringat berlebihan (diaforesis), atau menangis dan gelisah saat makan karena diduga terjadi nyeri dada.²⁵
4. Aritmia; yang dapat meningkatkan risiko untuk serangan jantung.²⁵
5. Pada anak usia < 1 tahun sering kali memiliki gejala klinis berupa gagal jantung, sedangkan pada anak yang lebih besar lebih asimptomatik. Gejala

klinis pada anak yang lebih besar biasanya muncul pada masa kanak-kanak akhir dan awal masa remaja (latihan fisis berat seperti olahraga kompetitif membuat gejala KMH menjadi lebih nyata).²⁵

6. Anak dengan KMH yang berat dapat memiliki gejala gagal jantung seperti kesulitan bernapas, edema preorbita, dan tungkai, serta kelelahan. Mereka juga bisa mengalami nyeri dada berulang dan sering pingsan.²⁵

Pemeriksaan penunjang

1. Ekokardiografi untuk menilai ketebalan otot dinding jantung terutama pada ventrikel kiri, lokasi penyumbatan atau penyempitan pada ventrikel kiri. Diagnosis ini hanya dapat dibuat setelah kemungkinan penyebab lain dari penebalan dinding abnormal sudah dieliminasi.²⁵ Diagnosis dengan menggunakan ekokardiografi 2-dimensi dapat ditegakkan dengan kriteria: (a) ketebalan dinding 0,15 mm yang tidak dapat dijelaskan (atau lebih tinggi dari 2 standar deviasi [SD] untuk usia, jenis kelamin, dan tinggi badan) pada segmen miokardium manapun, atau *asymmetric septal hypertrophy* (ASH), (b) rasio ketebalan dinding septum/posterior (*septal/posterior wall thickness ratio*) sebesar $>1,3$ pada pasien dengan tekanan darah normal (> 5 pada pasien dengan hipertensi)²⁶
2. Elektrokardiografi mungkin akan menunjukkan bukti adanya penebalan pada ventrikel. Pemantauan laju jantung secara kontinyu (24-48 jam) menggunakan *Holter monitor* untuk menilai kondisi aritmia.
3. *Treadmill test* pada anak yang lebih kooperatif.
4. Pemeriksaan laboratorium pada beberapa kasus dapat dijumpai penebalan dinding jantung yang disebabkan oleh akumulasi protein dan glikogen.
5. Pemeriksaan berbasis genetik.
6. Pemeriksaan MRI jantung yang mencakup:²⁶
 - a. Volume ventrikel kiri, massa, dan fraksi ejeksi
 - b. Lokasi, tipe, distribusi hipertrofi, ketebalan maksimum dinding diastolik terhadap rasio volume septum, apeks, dan *midventricular* (konsentris, fokal, intermediet, difus)
 - c. Derajat ketidaksimetrisan (misalnya; septum dan dinding lateral dilihat perbandingan penebalan dan penipisan dinding lateral)
 - d. *Left ventricle outflow tract* atau *mid-cavity obstruction*
 - e. LGE (*late gadolinium enhancement*)
 - f. Aparatus katup mitral (*leaflets, chordae, papillary muscles*); melihat apakah ada hubungannya dengan obstruksi (*mitral regurgitation/MR*)

Tata laksana

Tata laksana akan bergantung dari kondisi klinis yang dijumpai, mulai dari penggunaan obat-obatan hingga dilakukannya tindakan pembedahan:

1. Terapi medikamentosa; *beta-blocker*, *calcium channel blocker* (verapamil, diltiazem), diuretik,
2. *Pacing therapies*; *pacemaker*¹⁹, *implantable cardioverter defibrillator* (ICD)²³
3. Transplantasi jantung

Prognosis

Prognosis jangka panjang bervariasi tergantung pada penyebab, tingkat keparahan, dan tingkat gangguan fungsi. Anak dengan KMH harus dipantau dengan cermat untuk gejala intoleransi aktivitas yang semakin memburuk yang mungkin menandakan perkembangan gagal jantung. Rerata tingkat kelangsungan hidup 10 tahun untuk anak yang lebih tua dengan KMH adalah sebesar > 90%.²⁵

Kardiomiopati restriktif

Kardiomiopati restriktif (KMR) adalah bentuk kardiomiopati pada anak yang paling jarang dengan insidens sekitar 0,03-0,04 per 100.000 anak di Australia dan Amerika Serikat. Kardiomiopati restriktif (KMR) menyumbangkan 2,5% dari kasus dalam *National Australian Childhood Cardiomyopathy Study* (NACCS) dan *Pediatric Cardiomyopathy Registry* (PCMR) yang melaporkan 3% dari kasus KMR murni dan 1,5% dari kasus dengan fenotipe campuran KMR/KMH.^{2,20} Usia pada saat diagnosis berkisar dari masa bayi awal hingga masa dewasa akhir.³ Berbeda dengan kardiomiopati lainnya pada anak, KMR menjadi lebih sering dengan bertambahnya usia. Hanya 10% dari kasus KMR murni dalam PCMR didiagnosis pada tahun pertama kehidupan.¹³

Tanda dan gejala

Pada anak, gejala awal KMR sering kali terlihat terkait dengan masalah selain jantung. Gejala paling umum pada awalnya mungkin terlihat terkait dengan paru-paru. Anak dengan KMR sering memiliki riwayat “infeksi paru berulang” atau “asma.” Dalam kasus ini, rujukan ke ahli jantung akhirnya terjadi ketika gambaran jantung yang besar terlihat pada foto toraks. Alasan kedua paling umum untuk rujukan adalah temuan fisis yang tidak normal selama pemeriksaan dokter. Anak yang mengalami asites, hepatomegali, dan edema (adanya cairan yang menyebabkan kaki, tangan, atau wajah terlihat bengkak) sering kali penyebab pasien dikirim untuk diperiksa oleh seorang ahli gastroenterologi

terlebih dahulu. Rujukan ke ahli jantung dilakukan ketika tanda atau gejala jantung tambahan muncul, gambaran jantung pada foto toraks tidak normal, atau tidak ada penyebab gastrointestinal spesifik yang ditemukan untuk penyebab edema atau hati membesar. Jika tanda pertama penyakit ini adalah bunyi jantung yang tidak normal, atau tanda-tanda gagal jantung terdeteksi, maka rujukan lebih awal ke ahli jantung dilakukan. Pada sekitar 10% kasus, pingsan adalah gejala pertama yang menyebabkan kekhawatiran. Sayangnya, kematian mendadak telah dilaporkan menjadi presentasi awal pada beberapa pasien.

Kardiomiopati aritmogenik

Kardiomiopati aritmogenik merupakan sebuah kondisi yang ditandai dengan kontraksi abnormal pada ventrikel kanan,²⁷ takikardia berulang, dilatasi ventrikel kanan, dan gagal jantung.²⁸ Pada sepertiga pasien dijumpai gelombang post-eksitasi ventrikel, yang tampak sebagai gelombang-gelombang kecil pada segmen ST. Selain itu, dijumpai gelombang epsilon dari repolarisasi tertunda setelah kompleks QRS. *Magnetic resonance imaging* (MRI) jantung dengan kontras dan pencitraan elektroanatomik bipolar memungkinkan penentuan tingkat keparahan kelainan ini.¹⁶

Pasien dengan gagal jantung yang tidak dapat diatasi memiliki risiko untuk transplantasi jantung. Pengobatan terdiri dari menghentikan aktivitas fisis yang berat dan olahraga kompetitif. Untuk pasien dengan takikardia ventrikel berulang, ablasi kateter epikardial dapat efektif. Pemasangan ICD direkomendasikan pada pasien yang telah mengalami fibrilasi ventrikel atau takikardia ventrikel refrakter.¹⁴

Kardiomiopati non-kompaksi ventrikel kiri

Non-kompaksi ventrikel kiri (LVNC) adalah kardiomiopati kongenital yang sangat jarang. Kardiomiopati ini membawa risiko tinggi untuk terjadinya aritmia maligna, tromboemboli, dan disfungsi ventrikel kiri. Penyakit ini juga memiliki nama lain seperti miokardium spons, kardiomiopati spons, hipertrabekulasi, paten sinusoid miokardium atau zaspopati. Kondisi ini merupakan penyakit jantung yang menyebabkan peningkatan jumlah dan ukuran trabekula pada endomiokardium. Jenis kardiomiopati kongenital ini belum sepenuhnya dapat dijelaskan dan belum masuk pada klasifikasi kardiomiopati WHO.²⁹

Penyebab pasti untuk LVNC ini belum dapat diidentifikasi dengan pasti tetapi diperkirakan disebabkan oleh gangguan perkembangan selama ontogenesis janin, mutasi pada beberapa gen seperti ZASP, dystrobrevin dan tafazzin, berbagai sindrom seperti sindrom Barth, Noonan, Roifman atau Toriello Carey.²⁹

Tanda dan gejala

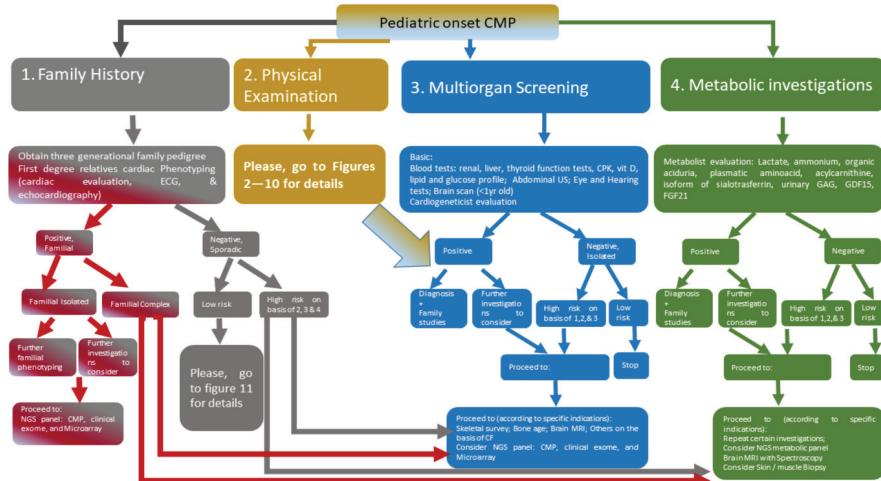
Tanda dan gejala yang muncul pada kelompok anak adalah sebagai berikut: (1) gagal jantung kongestif [25%], (2) pemeriksaan jantung yang abnormal [19%], EKG atau foto Rontgen dada yang abnormal [16%], aritmia [10%], nyeri dada [9%], dan sinkop [5%].³⁰

Kriteria diagnostik untuk LVNC adalah rasio X/Y < 0,5; X adalah jarak, diukur dari permukaan epikardium ke dasar rongga trabekula dan Y adalah jarak yang diukur dari permukaan epikardium ke puncak trabekula. Metode mengevaluasi ukuran trabekulasi relatif terhadap ketebalan dinding padat dalam berbagai sudut pandang ekokardiografi dan pada berbagai level ventrikel kiri pada akhir diastolik.²⁹

Interpretasi LVNC dengan berbagai modalitas menjadi tantangan tersendiri bagi klinisi. Hal ini disebabkan oleh variasi dalam teknik pemindaian. Oleh karena itu, penting bagi para profesional kesehatan untuk dengan hati-hati mengevaluasi berbagai hasil pemindaian dan temuan klinis untuk membuat diagnosis yang akurat. Kerjasama antara spesialis, seperti ahli jantung dan ahli radiologi, seringkali diperlukan untuk diagnosis dan manajemen yang tepat.^{29,30}

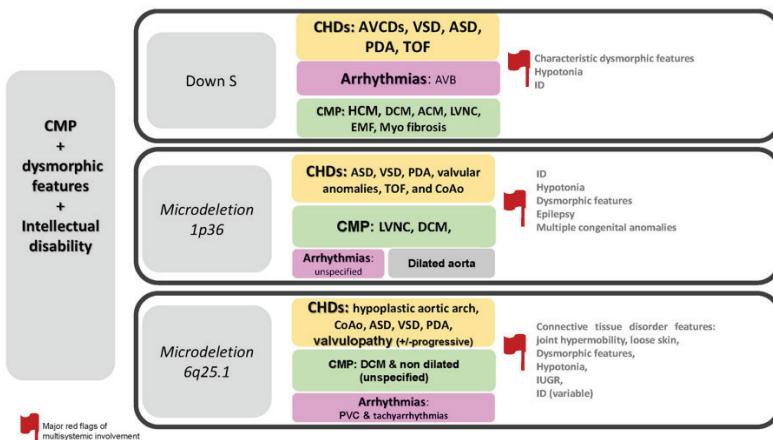
Algoritme diagnosis kardiomiopati

Pada penelitian kohort yang dilakukan oleh Lodato dkk³¹ pada Gambar 3 merupakan algoritme dalam mendiagnosis kardiomiopati pada anak, dan selanjutnya dikelompokkan dan diklasifikasikan sesuai kondisi genetik utama yang terkait dengan kardiomiopati pada populasi anak dalam konteks multisistemik/kompleks/sindromik menjadi kelompok dengan temuan klinis ekstrakardial utama yang sering terkait dengan kardiomiopati. *Red flag* sistemik dan kardiak untuk gangguan tertentu dijelaskan pada Gambar 4 sampai Gambar 12 untuk memperluas pengetahuan para klinisi agar dapat merespons dengan cepat dan mendapatkan diagnosis yang tepat serta manajemen multidisiplin yang sesuai.



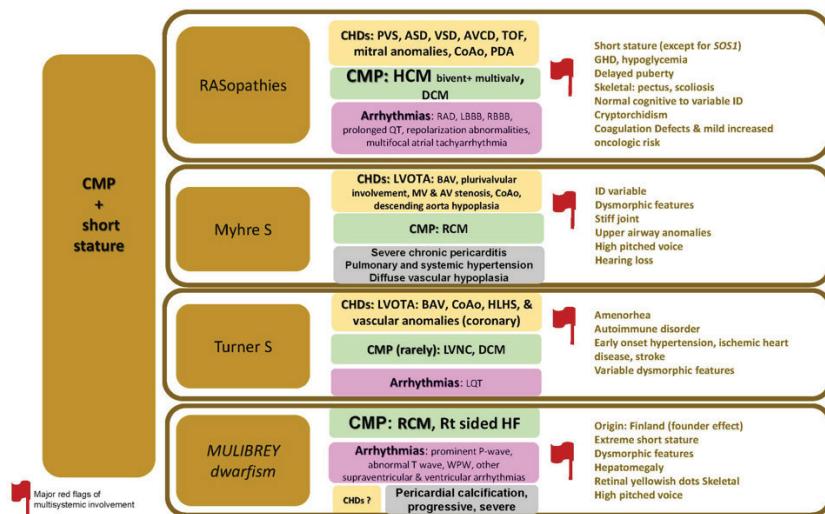
Gambar 3 Algoritme diagnostik kardiomiopati pada populasi anak³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

Keterangan: CF = *clinical features*; CMP = *cardiomyopathy*; CPK = *creatine phosphokinase*; ECG = *electrocardiography*; FGF21 *fibroblast growth factor 21*; GAG = *glycosaminoglycan*; MRI = *magnetic resonance imaging*; GDF15 = *growth differentiation factor 15*; NGS = *next-generation sequencing*; US = *ultrasound*.



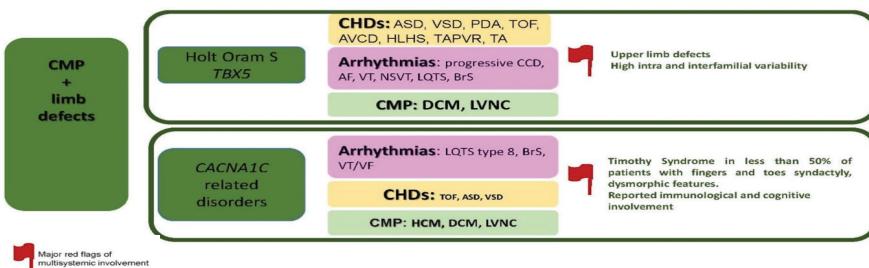
Gambar 4 Kardiomiopati dengan tanda dismorfik dan disabilitas kecerdasan³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

Keterangan: ACM = *arrhythmogenic cardiomyopathy*; ASD = *atrial septal defects*; AVB = *atrioventricular block*; AVCDs = *atrioventricular canal defects*; HDs = *congenital heart defects*; CMP = *cardiomyopathy*; CoAo = *coarctation of aorta*; DCM = *dilated cardiomyopathy*; EMF = *endomyocardial fibrosis*; ID = *intellectual disability*; IUGR = *intrauterine growth restriction*; HCM = *hypertrophic cardiomyopathy*; LVNC = *left ventricular non-compaction*; PDA = *patent ductus arteriosus*; PVC = *premature ventricular contraction*; S = *syndrome*; TOF = *tetralogy of Fallot*; VSD = *ventricular septal defect*.



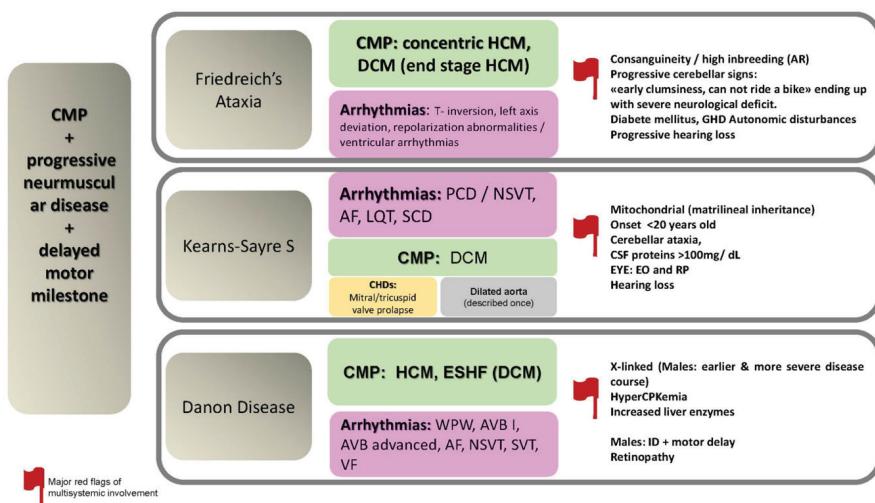
Gambar 5 Kardiomiopati dengan perawakan pendek³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

Keterangan: ASD = *atrial septal defects*; AV = *aortic valve*; AVCDs = *atrioventricular canal defects*; BAV = *bicuspid aortic valve*; CHDs = *congenital heart defects*; CMP = *cardiomyopathy*; CoAo = *coarctation of aorta*; DCM = *dilated cardiomyopathy*; ID = *intellectual disability*; GHD = *growth hormone deficiency*; HCM = *hypertrophic cardiomyopathy*; HF = *heart failure*; HLHS = *hypoplastic left heart syndrome*; LBBB = *left bundle branch block*; LQT = *long QT*; LVNC = *left ventricular non-compaction*; PDA = *patent ductus arteriosus*; LVOTA = *left ventricular outflow tract area*; MV = *mitral valve*; PVS = *pulmonary vein stenosis*; RAD = *right axis deviation*; RBBB = *right bundle branch block*; RCM = *restrictive cardiomyopathy*; S = *syndrome*; Rt = *right side*; TOF = *tetralogy of Fallot*; VSD = *ventricular septal defect*; WPW = *Wolff Parkinson White*.



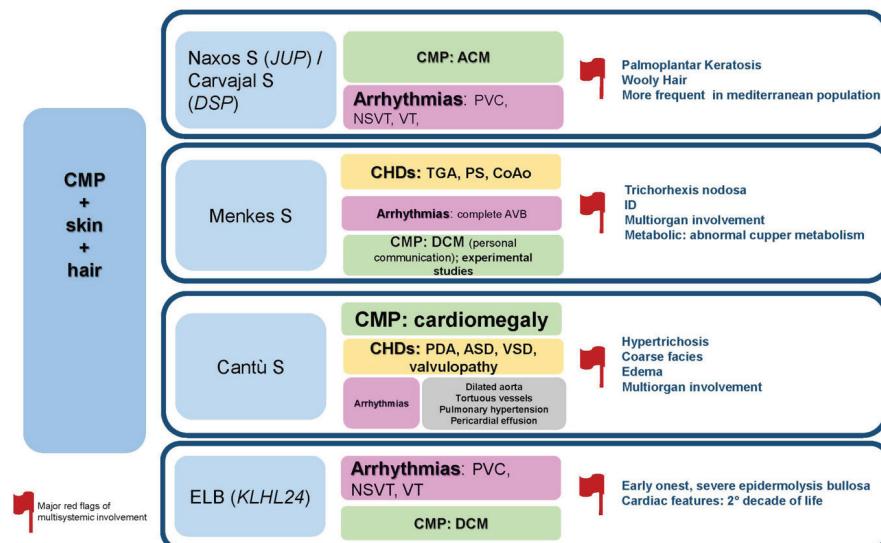
Gambar 6 Kardiomiopati dengan kelainan anggota tubuh³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

Keterangan: AF, *atrial fibrillation*; ASD, *atrial septal defects*; AVCD, *atrioventricular canal defects*; BrS, *Brugada Syndrome*; CCD, *cardiac conduction defects*; CHDs, *congenital heart defects*; CMP, *cardiomyopathy*; DCM, *dilated cardiomyopathy*; HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*; HLHS, *hypoplastic left heart syndrome*; LQTS, *long QT syndrome*; LVNC, *left ventricular non-compaction*; NSVT, *non-sustained ventricular tachycardia*; PDA, *patent ductus arteriosus*; S, *syndrome*; TA, *truncus arteriosus*; TOF, *tetralogy of Fallot*; TAPVR, *total anomalous pulmonary venous return*; VF, *ventricular fibrillation*; VSD, *ventricular septal defect*; VT, *ventricular tachycardia*.



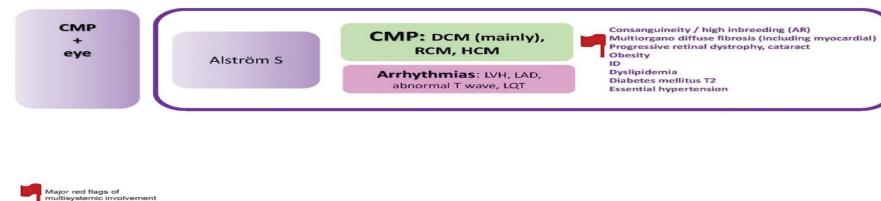
Gambar 7 Kardiomiopati dengan gangguan neuromuscular progresif dan keterlambatan *motor milestone*³¹ (Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

Keterangan: CMP + progressive neuromuscular disease + delayed motor milestone. Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AR, autosomal recessive; AVB, atrioventricular block; CHDs, congenital heart defects; CMP, cardiomyopathy; CSF, cerebrospinal fluid; DCM, dilated cardiomyopathy; CPK, creatine phosphokinase; EO, external ophthalmoplegia; ESHF, end-stage heart failure; GHD, growth hormone deficiency; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; ID, intellectual disability; LQT, long QT; NSVT, non-sustained ventricular tachycardia; PCD, progressive conduction defects; RP, retinitis pigmentosa; S, syndrome; SCD, sudden cardiac death; SVT, sustained ventricular tachycardia; VF, ventricular fibrillation; WPW, Wolff Parkinson White.



Gambar 8 Kardiomiopati dengan gangguan pada kulit dan rambut³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

Keterangan: CMP + skin + hair. Abbreviations: ACM; *arrhythmogenic cardiomyopathy*; ASD, *atrial septal defects*; AVB, *atrioventricular block*; CHDs, *congenital heart defects*; CMP, *cardiomyopathy*; CoAo, *coarctation of aorta*; DCM, *dilated cardiomyopathy*; ID, *intellectual disability*; NSVT, *non-sustained ventricular tachycardia*; PDA, *patent ductus arteriosus*; PVC, *premature ventricular contraction*; PS, *pulmonary stenosis*; S, *syndrome*; TGA, *transposition of great arteries*; VSD, *ventricular septal defect*; VT, *ventricular tachycardia*.



Gambar 9 Kardiomiopati dengan gangguan pada mata³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

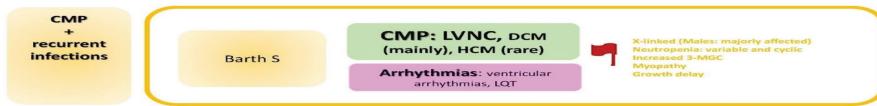
Keterangan: AR, *autosomal recessive*; CMP, *cardiomyopathy*; DCM, *dilated cardiomyopathy*; HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*; ID, *intellectual disability*; LAD, *left axis deviation*; LQT, *long QT*; LVH, *left ventricular hypertrophy*; RCM, *restrictive cardiomyopathy*; S, *syndrome*; T2, *type 2*.



1 Major red flags of multisystemic involvement

Gambar 10 Kardiomiopati dengan agensis korpus kalosum³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

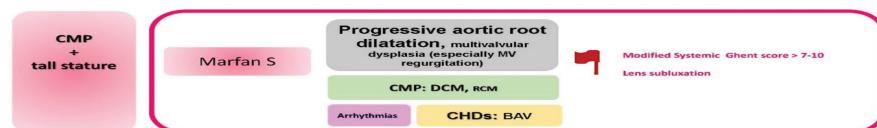
Keterangan: ASD, *atrial septal defects*; AR, *autosomal recessive*; CHDs, *congenital heart defects*; CMP, *cardiomyopathy*; DCM, *dilated cardiomyopathy*; FTT, *failure to thrive*; HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*; ID, *intellectual disability*; PDA, *patent ductus arteriosus*; PFO, *patent foramen ovale*.



1 Major red flags of multisystemic involvement

Gambar 11 Kardiomiopati dengan infeksi berulang³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

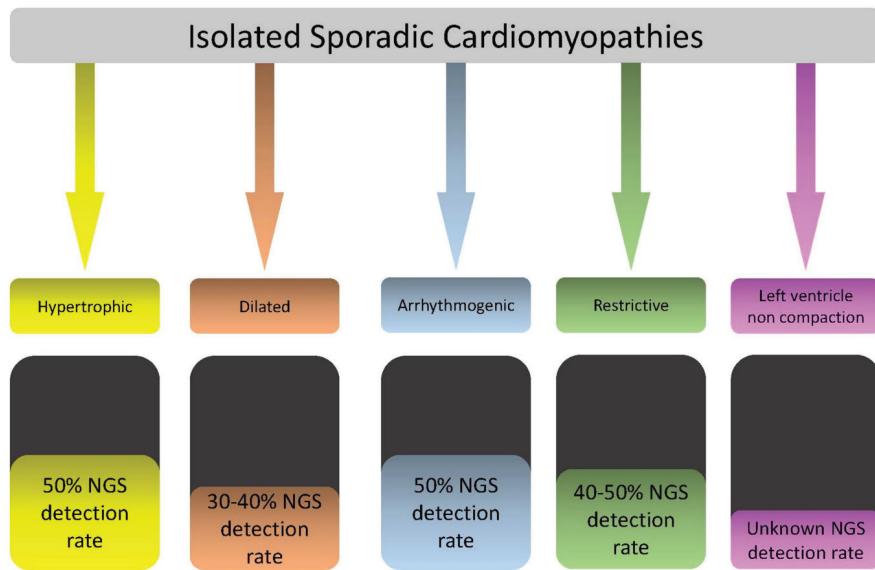
Keterangan: 3-MGC, *methylglutaconic aciduria*; CMP, *cardiomyopathy*; DCM, *dilated cardiomyopathy*; HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*; LQT, *long QT*; LVNC, *left ventricular non-compaction*; S, *syndrome*.



1 Major red flags of multisystemic involvement

Gambar 12 Kardiomiopati dengan perawakan tinggi³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

Keterangan: BAV, *bicuspid aortic valve*; CMP, *cardiomyopathy*; CHDs, *congenital heart defects*; DCM, *dilated cardiomyopathy*; MV, *mitral valve*; RCM, *restrictive cardiomyopathy*; S, *syndrome*.



Gambar 13 Sporadik kardiomiopati³¹
(Dimodifikasi dari Lodato, dkk, 2022)

Simpulan

Berikut adalah ringkasan serta saran umum untuk praktik klinis:⁴

1. Klasifikasi kardiomiopati pada anak harus mengikuti pendekatan morfofungsional dengan hierarki yang dimulai dari fenotipe struktural dan fungsional yang familiar bagi dokter kardiolog. Penyebab genetik dan non-genetik dikategorikan lebih lanjut.
2. Berbagai penyebab dari berbagai kardiomiopati pada anak sangat beragam, dan frekuensi selama masa anak belum ditentukan dengan baik.
3. Diperlukannya diskusi komprehensif tentang patogenesis, kategorisasi hierarki di bawah sistem klasifikasi morfofungsional.
4. Penyebabnya seringkali sulit untuk ditemukan sehingga perlu adanya kolaborasi dari berbagai disiplin ilmu, seperti ahli elektrofisiologi, ahli genetika, ahli genetika biokimia, ahli metabolisme mitokondria, dan ahli endokrinologi.
5. Patogenesis kardiomiopati pada anak-anak harus dipertimbangkan dengan saksama. Riwayat medis yang teliti, pemeriksaan fisis, pencitraan jantung yang mendetail, dan perhatian terhadap kemungkinan kelainan di luar kardiovaskular dapat membantu evaluasi diagnostik. Hal ini terutama relevan untuk bayi yang memiliki manifestasi awal kardiomiopati.

dan karena kurangnya informasi mengenai riwayat penyakit untuk memungkinkan penyakit mendasari berkembang sehingga memerlukan evaluasi yang lebih komprehensif.

Daftar pustaka

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, dkk. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-16.
2. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, dkk. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348:1647-55.
3. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, dkk. Pediatric cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;855-73.
4. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, dkk. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis. A scientific statement from the American Heart Association. *Circ J*. 2019;140:e9-68.
5. Wang PY, Tseng WC, Fu CM, Wu MH, Wang JK, Chen YS, dkk. Long-Term Outcomes and Prognosticators of Pediatric Primary Dilated Cardiomyopathy in an Asian Cohort. *Front Pediatr*. 2021;9:1-10.
6. Oh JH, Hong YM, Choi JY, Kim SJ, Jung JW, Sohn S, dkk. Idiopathic cardiomyopathies in Korean children. 9 Year Korean Multicenter Study *Circ J*. 2011;75:2228-34.
7. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M, dkk. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the working group of myocardial function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2018;114:1287-303.
8. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, dkk. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;1867-76.
9. Daubeney PEF, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, dkk. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation*. 2006;114:2671-8.
10. Rath A, Weintraub R. Overview of Cardiomyopathies in Childhood. *Front Pediatr*. 2021;9:1-9.
11. Norrish G, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, Bhole V, dkk. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J*. 2019;40:986-93.
12. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, dkk. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy

- in children: findings from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2007;115:773-81.
- 13. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, dkk. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2012;126:1237-44.
 - 14. Braunwald E. Cardiomyopathies: an overview. *Circ Res*. 2017;121:711-21.
 - 15. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980;44:672-3.
 - 16. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121:722-30.
 - 17. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MB. Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J*. 1961;69:79.
 - 18. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121:784-802.
 - 19. American Heart Association. Dilated Cardiomiopathy. Diunduh dari: https://www.heart.org/-/media/Files/Health-Topics/Cardiomyopathy/Dilated-Cardiomyopathy-UCM_312224.pdf?rev=3371bae6dfd14992af3eee85e7f0b91a. Diakses Juli 2023.
 - 20. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, dkk. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003;348::1639-46.
 - 21. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, Fleming LE, Lee DJ, Sleeper LA, dkk. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2011;124:814-27.
 - 22. Jan MF, Tajik AJ. Modern imaging techniques in cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121:874-91.
 - 23. Marwick, TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med*. 2015;56:31S-8S.
 - 24. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakos PJ, Miller TL, dkk. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol*. 2013;9:817-48.
 - 25. American Heart Association. Hypertrophic cardiomiopathy. Diunduh dari: https://www.heart.org/-/media/Files/Health-Topics/Cardiomyopathy/Hypertrophic-Cardiomyopathy-UCM_312225.pdf?rev=e0a47bad3fe84bc69767660c5c8ddfd0. Diakses Juli 2023
 - 26. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, dkk. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Saudi Heart Association. 2015;16:280a-hh.
 - 27. Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E. "Auricularization" of right ventricular pressure curve. *Am Heart J*. 1961;61:25-33.
 - 28. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, dkk. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384-98.

29. Singh DP, Patel H. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. StatPearls Publishing LLC. Diunduh dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537025/>. Diakses Juli 2023.
30. Jefferies JL. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: new clues in a not so new disease? *J Am Heart Assoc.* 2021;10:1-3.
31. Lodato V, Parlapiano G, Cali F, Silvetti MS, Adorisio R, Armando M. Cardiomyopathies in children and systemic disorders when is it useful to look beyond the heart? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9:1-33.