

Skrining Kardiovaskular pada Pasien dengan Sindroma Marfan: Suatu Laporan Kasus dan Tinjauan Singkat

Sidhi Laksono Purwowiyoto^{1*}, Rismarini Asanti²

¹Departemen Jantung dan Pembuluh darah, RS Jantung Diagram Siloam, Cinere, Depok
email: sidhilaksono@uhamka.ac.id

*Corresponding Author

²Departemen Emergensi, RS Jantung Diagram Siloam, Cinere, Depok

Abstrak

Sindroma Marfan (SM) merupakan penyakit jaringan ikat hereditas yang diturunkan secara *autosomal dominant* yang melibatkan multiorgan, salah satunya adalah sistem kardiovaskular. Tidak ada terapi kuratif, namun diagnosis dini, skrining dan pemantauan berkala, serta perubahan gaya hidup dapat memperbaiki prognosis pada penderita SM. Penegakan diagnosis SM dapat dikonfirmasi dengan *revised Ghent criteria*. Sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas yang utama pada pasien dengan SM, perlu dilakukan penapisan dan *follow-up* rutin untuk mendeteksi terjadinya komplikasi pada sistem kardiovaskular utamanya pada aorta dan katup mitral. Dipaparkan kasus laki-laki, usia 25 tahun, rujukan dari sejawat ortopedi dengan kecurigaan SM. Keluhan utama pasien hanya nyeri pada tulang ekor. Riwayat keluhan nyeri dada, sesak, dan berdebar disangkal oleh pasien. Hasil EKG menunjukkan adanya *right atrial enlargement* dan LVH. Pada pasien dikerjakan pemeriksaan transtorakal ekokardiografi sebagai bagian dari skrining kardiovaskular. Tidak dijumpai adanya dilatasi *root* aorta, katup- katup masih dalam batas normal, serta fungsi sistolik ventrikel kanan dan kiri baik. *Follow up* minimal 1 tahun sekali perlu dikerjakan untuk pemantauan serta pencegahan komplikasi kardiovaskular di masa mendatang.

Kata kunci: *Aortic root*, Ekokardiografi, Sindroma marfan, Skrining kardiovaskular

Abstract

Marfan syndrome (MS) is an autosomal dominant connective tissue disorder involving many organ systems, one of which is cardiovascular system. There's no curative treatment for this disorder, but early diagnosis, screening, regular monitoring, and lifestyle modification potentially improve prognosis in patient with MS. Diagnosis of MS is based on revised Ghent Criteria. Screening and routine follow up of cardiovascular pathology are important for early detection of complication particularly in aortic, aortic valve, and mitral valve. We present a case of 25-year-old male in suspicion of MS, referred from orthopedic surgeon for evaluation of cardiovascular disorders. He complained of discomfort in tailbone area, with no history of chest pain, dyspnea, or palpitation. ECG shown right atrial enlargement with left ventricular hypertrophy. On screening with transthoracic echocardiography, there's no aortic root dilatation, valves were normal, left and right systolic function was good. We recommend minimum of 1 year follow up to monitor to prevent cardiovascular complications in the future.

Keywords : *Aortic root*, Echocardiography, Cardiovascular screening, Marfan Syndrome.

I. PENDAHULUAN

Sindroma marfan merupakan penyakit jaringan ikat hereditas yang diturunkan secara *autosomal dominant*. Kondisi ini diakibatkan oleh mutasi gen FBN1 pada lokus kromosom 15q21 yang mengkode protein fibrilin, salah satu struktur penyusun penting matriks ekstraseluler (MES). Hingga saat ini, sudah ditemukan lebih dari 3000 mutasi pada gen ini yang berdampak pada variabilitas fenotipe klinis pasien dengan SM.⁽¹⁾ Beberapa sistem organ yang paling sering terdampak diantaranya adalah sistem muskuloskeletal, kardiovaskular, dan sistem optikus. Diantara sistem yang terdampak, data dari beberapa studi menunjukkan bahwa mortalitas pada pasien dengan SM mayoritas disebabkan karena komplikasi pada sistem kardiovaskular, utamanya pada patologi yang melibatkan aorta.^{2,3}

Di Indonesia, berdasarkan data catatan medis Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, tercatat 39 kasus SM pada tahun 2006-2012.⁴ Manifestasi kardiovaskular akibat SM muncul akibat defisiensi fibrilin yang mengakibatkan abnormalitas struktur MES. Ketika MES rusak akibat adanya tekanan dari darah yang diejeksi dari jantung, sel mesenkim akan mengaktifasi *pro-transforming growth factor-beta (TGF-beta)* dalam upaya menormalisasi struktur MES, namun aktivasi berlebihan dari TGF-beta dalam jangka panjang justru menyebabkan degradasi MES, apoptosis, dan aktivasi sistem inflamasi, yang mengakibatkan terbentuknya aneurisma atau diseksi.^{5,6}

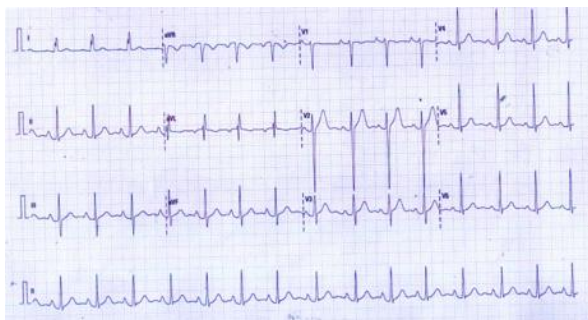
Pada 60-80% pasien dengan SM, ditemukan adanya dilatasi *aortic root*, serta pelebaran sinus aorta yang menyebabkan terjadinya aneurisma didapatkan pada 50-60% kasus dewasa. Dilatasi *aortic root* berpotensi menyebabkan terjadinya diseksi dan atau kelainan katup seperti regurgitasi aorta.⁷ Abnormalitas katup lain yang berpotensi muncul pada kasus SM adalah regurgitasi

katup mitral serta prolaps atau regurgitasi katup trikuspid.⁸

Penegakan diagnosis dan skrining kardiovaskular secara akurat menjadi teramat penting karena akan sangat menentukan arah terapi, salah satunya adalah dengan bedah profilaksis sebelum terjadinya komplikasi yang lebih berat, seperti diseksi dan ruptur aorta di masa mendatang. Penegakan diagnosis SM mengacu pada *revised Ghent criteria*, sedangkan skrining kardiovaskular dapat dikerjakan dengan ekokardiografi untuk evaluasi *aortic root*, morfologi dan fungsi katup, serta fungsi ventrikel kiri. CMR atau CCT *angiography* kepala hingga pelvis dikerjakan untuk evaluasi aorta dan percabangannya.⁹⁻¹¹

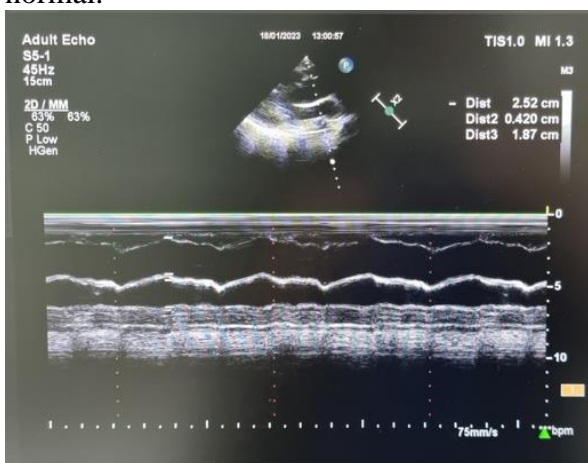
II. LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki, usia 25 tahun, dengan kecurigaan sindroma marfan, dirujuk oleh sejawat bedah ortopedi ke poliklinik RS Jantung Diagram untuk evaluasi fungsi kardiovaskular. Pasien hanya ada keluhan ngilu pada tulang ekor. Riwayat nyeri dada, sesak nafas, berdebar, mudah lelah, *ortopnea*, *paroxysmal nocturnal dyspnea*, sinkop, dan presinkop disangkal oleh pasien. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 128/77 mmHg, nadi 89 kali per menit, laju nafas 14 kali per menit, saturasi oksigen 99% pada udara ruangan. Tinggi badandidapatkan 165 cm, berat badan 44 kg. Pada pemeriksaan fisik dada, didapatkan *pectus excavatum* dan deformitas dada anterior serta skoliosis. Pemeriksaan kardiovaskular, bunyi jantung 1 dan 2 normal, tidak didapatkan murmur ataupun *gallop*. Pada ekstremitas didapatkan *thumb sign* dan *wrist sign* positif, serta *hindfoot valgus*. Pemeriksaan elektrokardiografi didapatkan irama sinus, laju QRS 89 kali per menit, aksis QRS normal, interval PR < 200 msec, *right atrial enlargement* (RAE), durasi QRS < 120 msec, *left ventricular hypertrophy* (LVH), tidak dijumpai kelainan pada segmen ST-T (Gambar 1).



GAMBAR 1. ELEKTROKARDIOGRAFI 12 LEAD DENGAN GAMBARAN RAE DAN LVH

Pemeriksaan foto polos torakolumbal dan lumbosacral didapatkan *dextroscoliosis* torakolumbal, *straight* lumbal, serta penyempitan diskus intervertebralis L4-L5. Pada pemeriksaan transtorakal ekokardiografi (Gambar 2), didapatkan EDD 35 mm, ESD 20 mm, EF 75.1%, TAPSE 1.91 cm. Katup aorta 3 kuspis, diameter *root* aorta 1,96 cm, sinus valsava 2,49 cm, LVOT (anulus) 2,06 cm. Katup aorta normal, tidak didapatkan regurgitasi. Tidak dijumpai kelainan pada katup mitral. Kesimpulan fungsi sistolik global LV dalam batas normal, global normokinetik, fungsi RV dalam batas normal.



GAMBAR 2. TRANSTORAKAL EKOKARDIOGRAFI DENGAN GAMBARAN DIAMETER ROOT AORTA 1,96 CM, SINUS VALSAVA 2,49

III. PEMBAHASAN

Patologi pada sistem kardiovaskular, utamanya pada aorta menjadi salah satu penyebab utama kematian pada pasien dengan SM. Oleh karenanya, ketika seorang pasien dicurigai atau terdiagnosis dengan

SM, maka skrining kardiovaskular menjadi langkah penting selanjutnya yang perlu untuk dikerjakan untuk menghindari komplikasi dan kejadian kematian dini.

A. DIAGNOSIS

Diagnosis SM ditegakkan berdasarkan *revised Ghent criteria* (Tabel 1). Pada pasien tanpa riwayat keluarga dengan SM, diagnosis dapat ditegakkan jika memenuhi salah satu skenario berikut:

1. Didapatkan dilatasi/ diseksi *root* aorta dan *ectopia lentis* (terlepas dari ada/ tidaknya tanda sistemik)*
2. Jika tidak didapatkan *ectopia lentis*, tetapi ditemukan adanya dilatasi/ diseksi *root* aorta dan mutasi FBN1
3. Jika tidak didapatkan *ectopia lentis* dan status FBN1 belum diketahui atau negatif, namun ada dilatasi/ diseksi *root* aorta ditambah dengan adanya tanda sistemik (≥ 7 poin) sesuai dengan sistem skor baru*
4. Jika terdapat *ectopia lentis* tetapi tidak didapatkan dilatasi/ diseksi *root* aorta, identifikasi mutasi FBN 1 diperlukan sebelum mendiagnosis SM

Catatan* : tanpa adanya tanda- tanda sindrom *Sphrintzen- Goldberg* (SGS), sindrom *Loeys-Dietz* (LDS), atau bentuk vaskular dari sindrom *Ehlers-Danlos* (vEDS) dan setelah dilakukan TGFBR1/2, kolagen, biokimia, COL3A1 sesuai indikasi.

TABEL 1. REVISED GHENT CRITERIA DAN FITUR SISTEMIK UNTUK DIAGNOSA SINDROMA MARFAN(12)

Revised Ghent Criteria untuk diagnosis Sindroma Marfan

Jika tidak didapatkan riwayat keluarga

- (1) Ao ($Z \geq 2$) dan EL = SM*
- (2) Ao ($Z \geq 2$) dan FBN 1 = SM
- (3) Ao ($Z \geq 2$) dan fitur sistemik (≥ 7 poin) = SM*
- (4) EL dan FBN1 *with known Ao* = SM

Jika didapatkan riwayat keluarga

- (5) EL dan riwayat keluarga SM = SM
- (6) Fitur sistemik (≥ 7 poin) dan riwayat keluarga SM = SM
- (7) Ao ($Z \geq 2$ pada pasien usia lebih dari 20 tahun, $Z \geq 3$ pada usia kurang dari 20 tahun) dan riwayat keluarga SM = SM*

* Catatan: tanpa fitur SGS, LDS, atau vEDS dan setelah dikerjakan pemeriksaan TGFBR1/2, biokimia kolagen, COL3A1 jika diindikasikan.

Keterangan: Ao, diameter aorta pada sinus valsava melebihi *Z score* yang diindikasikan atau diseksi; EL, *ectopia lentis*; FBN1, mutasi fibrilin 1; FBN1 *with known Ao*, mutasi FBN1 yang dijumpai pada pasien dengan aneurisma aorta; SGS, *Sphrintzen-Goldberg*; LDS, sindrom *Loeys-Dietz*; vEDS, bentuk vaskular dari sindrom *Ehlers-Danlos*

Skoring Fitur Sistemik

- *Wrist and thumb sign* – 3 (*wrist or thumb sign* – 1)
- *Pectus carinatum* – 2 (*pectus excavatum* atau asimetrisitas dinding dada – 1)
- Deformitas *hindfoot* – 2 (*plain pes planus* – 1)
- Pneumotoraks – 2
- Ekstasia dural – 2
- Protrusio asetabulum – 1
- Rasio US/LS berkurang dan rasio lengan/ tinggi badan meningkat dan tidak ada skoliosis berat – 1
- Skoliosis atau kifosis torakolumbal – 1
- Ekstensi siku menurun – 1
- Fitur wajah (3/5) – 1 (*dolichocephaly, enophthalmos, downslating* fisura palpebra, hypoplasia malar, retrognatia)
- *Striae* – 1
- Miopia > 3 dioptri – 1
- Prolaps katup mitral – 1

Total maksimum : 20 poin; skor \geq mengindikasikan keterlibatan sistemik; US/LS, rasio *upper segment/ lower segment*

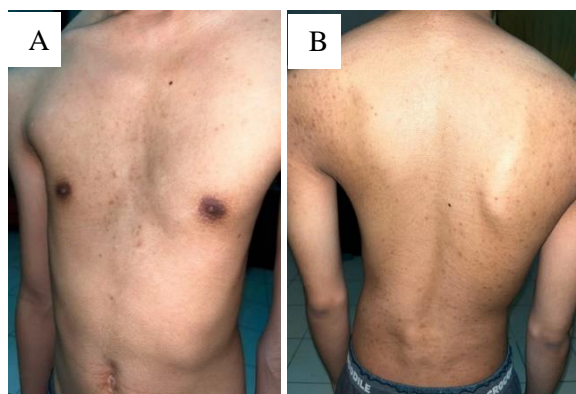
Tidak ada riwayat keluarga dengan SM pada pasien ini. Riwayat *ectopia lentis* serta status FBN1 belum diketahui, maka penegakan diagnosis SM pada kasus ini dapat dikonfirmasi jika didapatkan dilatasi/ diseksi *aortic root* disertai adanya temuan sistemik lainnya (≥ 7 poin).

Berdasarkan kriteria sistemik, ditetapkan 3 poin untuk *wrist and thumb sign* yang positif. *Thumb sign* dikatakan positif bila seluruh *phalanx* distal dari jempol yang diaduksi melebihi batas ulnar dari telapak tangan dengan bantuan atau tidak dibantu oleh pasien atau pemeriksa untuk mencapai aduksi maksimal (Gambar 3). *Wrist sign* dikatakan positif bila ujung dari jempol menutup seluruh bagian dari kuku jari keliling ketika kedua jari melingkari pergelangan tangan kontralateral (Gambar 3).¹³

Ditambahkan 1 poin untuk didapatkannya *pectus excavatum* dengan asimetrisitas dari dada anterior (Gambar 4). Adanya skoliosis menetapkan 1 poin tambahan (Gambar 4). Didapatkan *hindfoot vagus* pada pasien yang menetapkan 2 poin tambahan (Gambar 5). Dapat diambil kesimpulan bahwa pasien memenuhi kriteria fitur sistemik dengan total 7 poin. Meski memenuhi kriteria sistemik, berdasarkan perhitungan, nilai *Z score* pasien -2.18, yang bermakna tidak didapatkan dilatasi *root* aorta pada pasien ini, sehingga diagnosis Marfan masih dicurigai, namun belum terkonfirmasi.



GAMBAR 3. THUMB AND WRIST SIGN



GAMBAR 4. (A) PECTUS EXCAVATUM, (B) SKOLIOSIS



GAMBAR 5. HINDFOOT VAGUS

B. SKRINING

European Society of Cardiology (ESC) merekomendasikan 2 modalitas untuk diagnosis dan *follow up*.¹³ Modalitas skrining yang dapat dikerjakan untuk evaluasi kardiovaskular pada pasien dengan SM adalah ekokardiografi transtorakal dan transesofageal, CT, dan MRI.

EKOKARDIOGRAFI

Ekokardiografi menjadi modalitas penting untuk evaluasi *root* aorta, kondisi katup jantung, serta evaluasi fungsi biventrikel karena kemudahan portabilitas, non invasif serta *cost effective*. Pada pasien ini evaluasi diameter aorta dikerjakan dengan TTE, didapatkan diameter *root* aorta 1,96 cm, sinus valsava 2,49 cm, LVOT (anulus) 2,06 cm. Dari perhitungan Z score (<https://marfan.org/dx/z-score-adults/>) didapatkan nilai -2.18, tidak didapatkan dilatasi aorta pada pasien ini. Tidak didapatkan kelainan pada katup aorta, mitral, trikuspid, maupun pulmonal pada pasien ini.

Fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri didapatkan dalam batas normal.

Berdasarkan rekomendasi AHA, pemeriksaan ekokardiografi lanjutan sebaiknya diulang setelah 6 bulan untuk deteksi adanya pembesaran diameter aorta. Hasil pemeriksaan ini akan menentukan kapan evaluasi lanjutan akan dikerjakan.^{14,15} Evaluasi dengan ekokardiografi disarankan untuk dilakukan minimal 1 tahun sekali pada dewasa, kecuali jika didapatkan diameter aorta $\geq 4,5$ cm, maka evaluasi dilakukan 2 kali dalam setahun mengingat angka insiden diseksi aorta akan meningkat bersamaan dengan meningkatnya diameter aorta. Transesofageal ekokardiografi disarankan untuk dikerjakan pada kasus- kasus dengan kecurigaan diseksi aorta.¹⁴

CT SCAN DAN MRI

CT dan MRI dapat dilakukan untuk evaluasi akurat struktur aorta dan periaorta. Evaluasi dan pengukuran *root* aorta secara akurat dapat dikerjakan dengan *ECG gating* CT untuk meminimalisir bias akibat pulsasi kardiak dan pergerakan *root* aorta.⁽¹⁶⁾ Pada kasus diseksi aorta akut, CT dapat memberikan sensitivitas hingga 100% dan spesifisitas 92-100%.⁽¹⁷⁾ Namun, meskipun CT sangat bermanfaat untuk menilai kondisi sistem vaskuler, penggunaannya melibatkan radiasi pengion pada pasien, sehingga untuk *follow up* jangka panjang, terutama pada pasien usia muda, penggunaannya kurang ideal. MRI dapat memberikan gambaran seluruh area aorta serta komplikasinya berupa aneurisma, diseksi, serta dapat menggambarkan kondisi aorta paska operasi. MRI memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang ekuivalen dengan CT untuk diagnosis diseksi aorta regio torakal.⁽¹⁸⁾ Selain itu, MRI dapat digunakan untuk evaluasi fungsi global dan regional biventrikel.

IV. KESIMPULAN

Dipaparkan pasien laki-laki usia 25 tahun dengan kecurigaan sindroma Marfan. Pasien memenuhi kriteria sistemik dari nosology Ghent, dari penunjang ekokardiografi tidak ditemui adanya dilatasi aorta, kelainan katup, dan disfungsi biventrikel. Masih diperlukan pemeriksaan tambahan untuk evaluasi adanya *ectopia lentis* dan atau pemeriksaan FBN1 untuk penegakan diagnosis SM. Skrining kardiovaskular menjadi penting untuk mencegah komplikasi di masa mendatang. Modalitas skrining yang dapat digunakan adalah ekokardiografi dan CT/ MRI. *Follow up* dilakukan minimal 1 tahun sekali atau kurang, dengan mempertimbangkan hasil pemeriksaan terbaru.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Isekame Y, Gati S, Aragon-Martin JA, Bastiaenen R, Kondapally Seshasai SR, Child A. Cardiovascular Management of Adults with Marfan Syndrome. *European Cardiology Review*. 2016;11(2):102.
- [2] Vanem TT, Geiran OR, Krohg-Sørensen K, Røe C, Paus B, Rand-Hendriksen S. Survival, causes of death, and cardiovascular events in patients with Marfan syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Nov 4;6(6):1114–23.
- [3] de Beaufort HWL, Trimarchi S, Korach A, Di Eusanio M, Gilon D, Montgomery DG, et al. Aortic dissection in patients with Marfan syndrome based on the IRAD data. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Nov;6(6):633–41.
- [4] Mahavira A, Siswanto BB. Diagnosis and Management of Marfan Syndrome. *Indonesian Journal of Cardiology*. 2014 Mar 4;105–12.
- [5] Crosas-Molist E, Meirelles T, López-Luque J, Serra-Peinado C, Selva J, Caja L, et al. Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Changes in Patients With Marfan Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Apr;35(4):960–72.
- [6] Franken R, Radonic T, den Hartog AW, Groenink M, Pals G, van Eijk M, et al. The revised role of TGF- β in aortic aneurysms in Marfan syndrome. *Netherlands Heart Journal*. 2015 Feb 24;23(2):116–21.
- [7] Hagerty T, Geraghty P, Braverman AC. Abdominal Aortic Aneurysm in Marfan Syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2017 Apr;40:294.e1-294.e6.
- [8] Gu X, He Y, Li Z, Han J, Chen J, Nixon JV (Ian). Echocardiographic versus Histologic Findings in Marfan Syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2015 Feb 1;42(1):30–4.
- [9] Nyktari E, Drakopoulou M, Rozos P, Loukopoulou S, Vrachliotis T, Kourtidou S, et al. Marfan Syndrome beyond Aortic Root—Phenotyping Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Clinical Implications. *Medicina (B Aires)*. 2023 May 14;59(5):942.
- [10] Guala A, Pons M, Ruiz-Munoz A, Dux-Santoy L, Madrenas L, Valente F, et al. Aortic root longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography predicts progressive aortic root dilation in Marfan syndrome patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Feb 8;22(Supplement_1).
- [11] Ramlingam G. Ghent Criteria an Aid to Diagnose Latent Systemic Diseases in Marfan Syndrome. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2015;
- [12] Isekame Y, Gati S, Aragon-Martin JA, Bastiaenen R, Kondapally Seshasai SR, Child A. Cardiovascular Management of Adults with Marfan Syndrome. *European Cardiology Review*. 2016;11(2):102.
- [13] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
- [14] Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 Dec 13;146(24).
- [15] Radke RM, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. *Heart*. 2014 Sep;100(17):1382–91.
- [16] Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI Assessment of the Aortic Root and Ascending Aorta. *American Journal of Roentgenology*. 2013 Jun;200(6):W581–92.
- [17] Sutarjono B, Ahmed AJ, Ivanova A, Buchel B, Rauscher J, O’Connell A, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for the identification of proximal aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023 Apr 11;13(1):5886.
- [18] Dormand H, Mohiaddin RH. Cardiovascular Magnetic Resonance in Marfan syndrome. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013 Dec 15;15(1):33.