



# Hypertrophic Cardiomyopathy

Ni Luh Putu Rustiari Dewi

RS Universitas Udayana, Jimbaran, Bali, Indonesia

## ABSTRAK

*Hypertrophic cardiomyopathy* (HCM) merupakan kelainan jantung primer yang diturunkan secara genetik dengan karakteristik penebalan abnormal jaringan otot terutama ventrikel kiri tanpa kelainan jantung dan sistemik lainnya. Sekitar 60% kasus HCM diturunkan secara autosomal dominan berupa mutasi gen-gen protein sarkomer jantung. Diagnosis ditegakkan berdasarkan klinis, elektrokardiogram, ekokardiogram, atau *cardiac magnetic resonance* (CMR). Pemeriksaan genetik dapat dipertimbangkan. Terapi  $\beta$ -blocker dan penyekat kanal kalsium digunakan untuk mengurangi gejala sulit bernapas, nyeri dada, penurunan aktivitas fisik, atau kelelahan. Intervensi invasif dengan *ventricular septal myectomy* (Morrow procedure) atau *alcohol septal ablation*. Evaluasi ulang secara berkala dan konseling genetik juga direkomendasikan termasuk pada pasien tanpa gejala.

**Kata kunci:** *Hypertrophic cardiomyopathy* (HCM)

## ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary cardiac disorder characterised by abnormal hypertrophy of cardiac muscle, usually of the left ventricle, in the absence of other cardiac or systemic conditions. Around 60% HCM patients have an autosomal dominant trait in cardiac sarcomere protein genes mutations. Diagnosis is established by clinical manifestation, electrocardiogram, echocardiogram, or cardiac magnetic resonance (CMR). Genetic test should be considered. Management consists of medications;  $\beta$ -blocker and calcium channel-blocker are used to treat breathing difficulty, chest pain, decreased activity tolerance or fatigue. Invasive management are ventricular septal myectomy (Morrow procedure) or alcohol septal ablation. Periodic re-evaluation and genetic counseling is recommended, including in asymptomatic patients. **Ni Luh Putu Rustiari Dewi. Hypertrophic Cardiomyopathy**

**Keyword:** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

## DEFINISI

*Hypertrophic cardiomyopathy* (HCM) merupakan kelainan jantung primer yang diturunkan secara genetik.<sup>1</sup> Terjadi pertumbuhan abnormal jaringan otot terutama ventrikel kiri tanpa kelainan jantung dan sistemik lain yang menyebabkan penebalan jantung terutama ventrikel kiri  $\geq 15$  mm.<sup>2</sup> Kriteria HCM pada anak-anak adalah jika penebalan  $\geq 2$  SD ( $z$  score  $\geq 2$ ) terhadap usia, jenis kelamin, dan berat badan.<sup>1</sup> Penebalan umumnya mengenai ruang utama jantung yaitu ventrikel kiri, disertai penebalan septum yang dapat menghambat aliran darah dari ventrikel kiri menuju aorta; dikenal sebagai *hypertrophic obstructive cardiomyopathy* (HOCM).<sup>2</sup>

## ETIOLOGI

Sekitar 60% HCM diturunkan secara autosomal dominan berupa mutasi protein sarkomer jantung. Lima hingga sepuluh persen kasus

dewasa disebabkan oleh kelainan genetik lain termasuk penyakit metabolisme dan neuromuskuler yang diturunkan, kelainan kromosom, dan sindrom genetik.<sup>1</sup> Beberapa pasien memiliki kelainan non-genetik namun menyerupai bentuk genetik, misalnya, *amyloid light-chain* (AL) *amyloidosis* dan *transthyretin-related hereditary amyloidosis*.<sup>1</sup>

### 1. Mutasi Genetik Protein Penyusun Sarkomer

Umumnya terjadi mutasi gen yang mengkode rantai *beta-myosin* (MYH7) dan *myosin-binding protein C* (MYBPC3). Gen lain yang mungkin terlibat di antaranya troponin jantung I dan T (TNNT3, TNNT2), rantai *tropomyosin alpha-1* (TPM1), dan rantai *myosin 3* (MYL3).<sup>1</sup> Mutasi protein sarkomer cenderung bergejala dan memiliki hipertrofi yang lebih parah, disfungsi mikrovaskuler, dan fibrosis miokardium serta meningkatkan kejadian kematian jantung mendadak.<sup>3</sup>

### 2. Kelainan Metabolisme

Kelainan metabolisme yang paling umum pada HCM dewasa adalah penyakit Anderson-Fabry, dengan prevalensi 0,5-1% pada pasien berusia lebih dari 35-40 tahun. Sebagian besar diwariskan sebagai sifat autosom resesif, beberapa *X-linked*.<sup>1</sup>

### 3. Kardiomiopati Mitokondria

Gangguan mitokondria primer disebabkan mutasi DNA mitokondria yang ditransmisikan sebagai autosom dominan, autosom resesif, dan *X-linked*.<sup>3</sup>

### 4. Kelainan Neuromuskuler

Dilaporkan pada beberapa *muscular dystrophies and congenital skeletal myopathies* (seperti miopati nemalin). Mutasi gen desmin biasanya menyebabkan kardiomiopati dilatasi dan restriktif, tetapi dapat bermanifestasi HCM dan blok atrioventrikuler (AV).<sup>3</sup>

**Alamat Korespondensi** email: dewirustiari@gmail.com



5. Penyakit Inflamasi

Amiloidosis jantung menghasilkan peningkatan progresif ketebalan miokardium ventrikel kiri dan kanan, septum interatrial, dan katup atrioventrikuler.<sup>3</sup>

6. Gangguan Endokrin

Hipertrofi ventrikel transien terlihat pada bayi dengan ibu diabetes, bahkan setelah kontrol diabetes yang baik selama kehamilan. Pada orang dewasa, hipertrofi ventrikel kiri dilaporkan berhubungan dengan *phaeochromocytoma* dan *acromegaly*. Pengobatan gangguan endokrin yang mendasari biasanya menghasilkan resolusi hipertrofi.<sup>1</sup>

7. Obat-obatan

*Anabolic steroids*, *tacrolimus*, dan *hydroxychloroquine* dapat menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri, namun jarang yang mencapai  $\geq 15$  mm.<sup>1</sup>

MANIFESTASI KLINIS

HCM diwariskan sebagai kelainan autosom dominan dengan penetrasi bervariasi. Individu yang terkena bersifat heterozigot dan keturunan individu yang terkena memiliki risiko 50% mewarisi mutasi gen, pria dan wanita sama-sama berisiko.<sup>4</sup> Spektrum gejala juga bervariasi mulai dari tanpa gejala, gejala ringan hingga berat, termasuk gagal jantung dan aritmia, yang meningkatkan risiko kematian mendadak.<sup>2</sup> Latihan berat

dan olahraga kompetitif membuat gejala HCM lebih jelas. Luas dan lokasi penebalan juga bisa mempengaruhi tampilan klinis HCM.<sup>2</sup> *Murmur* dapat merupakan gejala awal akibat aliran balik darah dari ventrikel kiri ke atrium kiri.<sup>1</sup> Gejala HCM pada anak-anak meliputi termasuk dispnea, angina, presinkop, sinkop, intoleransi olahraga, atau palpitasi/aritmia. Gejala pada bayi mungkin lebih sulit dideteksi, di antaranya kesulitan bernapas, pertumbuhan buruk; diaforesis atau menangis dan agitasi selama menyusui yang dianggap karena nyeri dada.<sup>1</sup>

DIAGNOSIS

Pada pemeriksaan fisik sering didapatkan peningkatan denyut/palpitasi, iktus kordis teraba, *murmur* apeks meningkat pada manuver Valsava berkaitan dengan timbulnya obstruksi dinamis, dan terdengar suara jantung keempat (S4).<sup>3</sup> Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) 12 sadapan sesuai kriteria voltase adanya hipertrofi ventrikel kiri, inversi T, dan gelombang Q.<sup>4</sup>

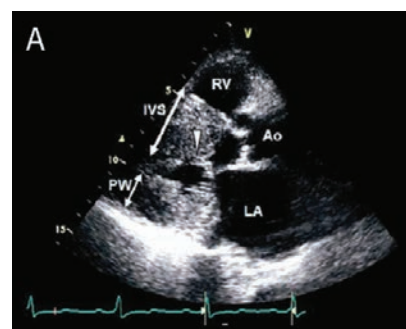
Ekokardiogram 2 dimensi, Doppler, dan *M-mode* adalah investigasi non-invasif yang dapat menegaskan diagnosis HCM dan memberikan informasi terperinci tentang distribusi dan tingkat keparahan hipertrofi, ukuran ruang ventrikel kiri, penilaian fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri, obstruksi saluran keluar ventrikel dan regurgitasi mitral.<sup>4</sup> Salah satu Diagnosa HCM yaitu

penebalan dinding ventrikel kiri  $\geq 15$ mm pada orang dewasa (penebalan 13-14 mm dapat dipertimbangkan, khususnya jika ada riwayat keluarga HCM).<sup>4</sup> Perbandingan antara septum dan dinding belakang  $>1,3$ .<sup>1,5</sup>

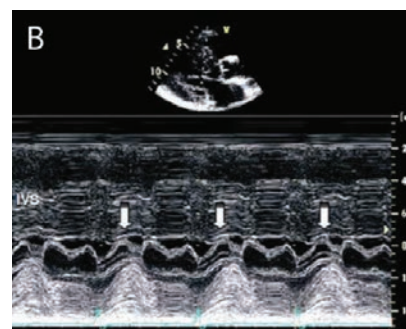
Pada ekokardiografi mungkin ditemukan:

1. **Systolic Anterior Motion (SAM)**

*Systolic anterior motion* dari katup mitral anterior dengan atau tanpa peningkatan gradien tekanan pada *left ventricular outflow track* (LVOT) mengindikasikan risiko tinggi HCM.<sup>6</sup>



Gambar A. Parasternal long-axis view menggambarkan hipertrofi septum asimetris dan *systolic anterior mitral valve motion* (tanda panah)<sup>6</sup>



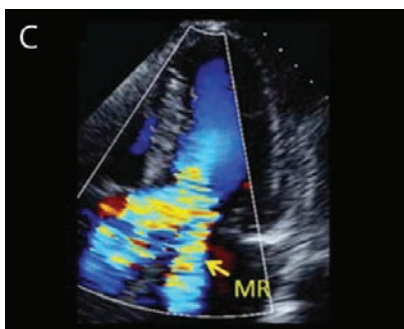
Gambar B. *M-Mode*, memotong katup mitral menunjukkan *systolic anterior motion* (tanda panah)<sup>6</sup>

Tabel 1. Kelainan elektrokardiogram yang mengarah pada diagnostik dan variasi morfologi tertentu HCM.<sup>1</sup>

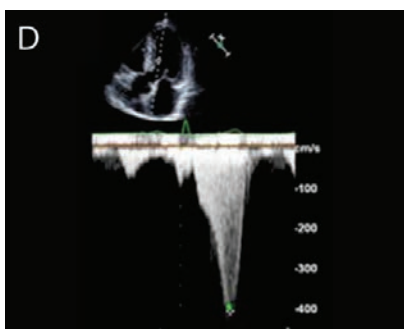
Pemendekan interval PR/ pre-eksitasi	Pre-eksitasi sering dijumpai pada kelainan metabolik dan penyakit mitokondria. Interval PR memendek tanpa pre-eksitasi terlihat di Penyakit Anderson-Fabry.
Blok AV	Blok AV umum terjadi pada HCM dengan etiologi kelainan mitokondria, dan kelainan metabolik.
Ekstrim LVH (Skor Sokolow $\geq 50$ )	Dapat diakibatkan pre-eksitasi dan kelainan metabolik
<i>Low QRS voltage</i> (atau <i>normal voltage</i> )	<i>Low QRS voltage</i> tanpa efusi perikardial, obesitas, dan penyakit paru jarang terjadi pada HCM. Ditemukan pada hingga 50% pasien <i>Amyloid light-chain (AL) amyloidosis</i> dan 20% pasien <i>transthyretin-related hereditary amyloidosis</i> . Membedakan HCM dan amiloidosis jantung dibantu dengan mengukur rasio voltase QRS dengan ketebalan dinding ventrikel kiri.
Deviasi Aksis yang Ekstrim	Terlihat pada sindrom Noonan yang memiliki hipertrofi basal parah yang meluas melibatkan aliran keluar ventrikel kanan.
<i>Giant negative T wave inversion (&gt;10 mm)</i>	Inversi T pada sadapan prekordial dan/ atau inferolateral menunjukkan keterlibatan apeks LV.
Gelombang Q abnormal $\geq 40$ ms dan/ atau $\geq 25\%$ dari kedalaman gelombang R dan/ atau $\geq 3$ mm, setidaknya dalam dua <i>lead</i> yang berdekatan kecuali aVR	Gelombang Q tidak normal pada sadapan inferolateral, dengan gelombang T positif, dikaitkan dengan distribusi LVH asimetris. Durasi gelombang Q abnormal ( $\geq 40$ ms) berhubungan dengan area fibrosis.
Elevasi segmen ST minimal di <i>lead</i> dada lateral	Beberapa pasien hipertrofi apikal atau distal berkembang menjadi aneurisma kecil, terkadang berubah menjadi jaringan parut pada miokardium yang dapat terdeteksi dengan <i>cardiac magnetic resonance</i> , <i>ventriculography</i> , atau <i>contrast echo</i> dan terkadang terdeteksi sebagai elevasi segmen ST pada sadapan lateral dada.

2. **Left Ventricular Outflow Track (LVOT) atau Subaortic Obstruction**

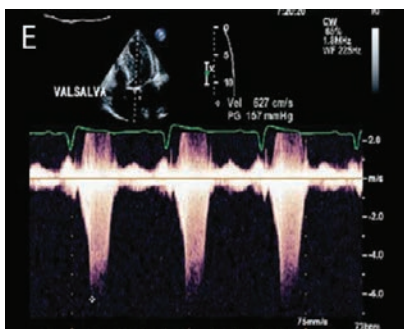
Obstruksi LVOT dengan gradien puncak  $>30$  mmHg saat istirahat memiliki makna prognosis yang signifikan dalam prediksi kematian pasien HCM.<sup>7</sup> Jika pasien dengan gradien puncak  $<30$  mmHg menunjukkan gejala signifikan, perlu dilakukan provokasi obstruksi *amyl nitrite*, uji latihan, dan manuver Valsava.<sup>8</sup>



Gambar C. Turbulensi pada LVOT dan Jet mitral regurgitasi.<sup>9</sup>



Gambar D. Peningkatan gradien aliran pada LVOT yang obstruksi.<sup>9</sup>



Gambar E. Tampak obstruksi LVOT setelah manuver Valsava.<sup>8</sup>

### 3. Pembesaran Atrium Kiri

Terjadi akibat disfungsi diastolik, regurgitasi mitral, dan miopati atrium. Volume indeks atrium kiri  $>34 \text{ mL/m}^2$  merupakan penanda adanya hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik yang berat. Pasien dengan kegagalan pengisian ventrikel kiri (rasio E/A  $\geq 2$ , E-wave deceleration time  $\leq 150 \text{ ms}$ , memiliki luaran buruk meskipun EF normal).<sup>1</sup>

#### Cardiac Magnetic Resonance (CMR)

Pemeriksaan CMR dipertimbangkan apabila pemeriksaan ekokardiogram belum dapat menegakkan diagnosis HCM.<sup>8</sup> Pemeriksaan ini juga dapat dilakukan pada pasien HCM yang memerlukan informasi tambahan meliputi derajat dan distribusi pembesaran, terkait efek terapi dan pengambilan keputusan untuk terapi invasif.<sup>9</sup> Dapat juga digunakan untuk mengevaluasi otot papiler dan katup mitral yang tidak dapat dievaluasi dengan ekokardiogram.<sup>9</sup>

#### TATALAKSANA

Konseling genetik dan evaluasi berkala sangat diperlukan untuk semua pasien HCM, termasuk pasien tanpa gejala.<sup>4</sup> Analisis pedigree diperlukan untuk menentukan penurunan pada anggota keluarga lain, dan menemukan etiologi.<sup>4</sup> Konseling juga ditujukan untuk pemahaman penyakit, memberi dorongan psikologi dan sosial.<sup>1,2,4</sup>

Dehidrasi harus dicegah pada seluruh pasien obstruksi aliran ventrikel kiri. Pasien obstruksi ventrikel kiri juga harus mengurangi konsumsi alkohol dan mengurangi berat badan. Venodilator seperti nitrat and phosphodiesterase type 5 inhibitors akan memperburuk keadaan.<sup>3</sup> Digoksin juga harus dihindari karena memberikan efek inotropik

positif.<sup>1</sup> Berdasarkan konsensus,  $\beta$ -blocker menjadi pilihan pertama untuk pasien obstruksi LVOT (*left ventricular outflow track*) untuk mengurangi keluhan nyeri dada dan berdebar.<sup>1</sup> Pada uji retrospektif, propranolol memperbaiki gejala obstruksi saat istirahat dan aktivitas.<sup>1</sup> Sasaran denyut jantung pada pasien obstruksi LVOT diharapkan 60-65 kali/menit.<sup>2</sup> *Disopyramide* (antiaritmia kelas IA) dapat menjadi pilihan jika pemberian  $\beta$ -blocker kurang efektif.<sup>1</sup> Dosis dapat dititrasi hingga dosis maksimal (400–600 mg/hari).<sup>1</sup> *Disopyramide* digunakan untuk mengurangi tekanan basal ventrikel kiri, meningkatkan toleransi latihan, dan meningkatkan kapasitas fungsional tanpa mencetuskan aritmia lain atau kematian mendadak.<sup>1,2</sup> Pada pasien dengan pemanjangan interval QT  $>480 \text{ ms}$  pada elektrokardiogram, dosis *disopyramide* perlu dikurangi karena dapat mencetuskan takikardia ventrikel dan fibrilasi ventrikel. Obat ini juga tidak dapat diberikan pada glaukoma, hipertrofi prostat, dan pasien yang sedang mengonsumsi obat lain yang menyebabkan pemanjangan interval QT seperti *lithium*, *amitriptiline*, *quinidine*, *amiodarone*, dan *ibutilide*.<sup>1</sup> Verapamil 3x40 mg (dosis maksimal 480 mg) atau diltiazem 3x60 mg (dosis maksimal 360 mg), dapat dipertimbangkan apabila  $\beta$ -blocker tidak efektif atau ada kontraindikasi.<sup>1,3</sup> Pemasangan *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD) dipertimbangkan untuk mencegah kematian mendadak pada pasien HCM dengan aritmia yang berbahaya seperti takikardia ventrikel dan fibrilasi ventrikel.<sup>1</sup> Terapi invasif dapat dipertimbangkan pada keadaan gradien obstruksi LVOT (*left ventricular outflow track*)  $\geq 50 \text{ mm Hg}$ , (*New York Heart Association* (NYHA) *Functional Class III–IV*), sinkop berulang meski terapi telah diberikan secara maksimal.<sup>3</sup> Terapi bedah yang sering digunakan adalah *ventricular septal myectomy* (*Morrow procedure*), komplikasi yang sering ditemukan setelah terapi pembedahan adalah *AV nodal block*, *ventricular septal defect*, dan *aortic regurgitation* (AR).<sup>1</sup> *Alcohol septal ablation* bisa menjadi pilihan alternatif untuk terapi pembedahan.<sup>1,3</sup> Pemantauan jangka panjang perlu dilakukan terhadap pasien terkait keluhan, risiko perburukan, ekokardiografi untuk menilai LVOT (*left ventricular outflow track*), dan fungsi ventrikel kiri, serta mengevaluasi irama jantung.<sup>1</sup>

Tabel 2. Gambaran ekokardiografi terkait penyakit tertentu<sup>1</sup>

Temuan	Kelainan Tertentu
Penebalan septum interatrial	Amiloidosis
Penebalan katup atrioventrikuler	Amiloidosis; <i>Anderson-Fabry disease</i>
Efusi perikardial	Amiloidosis, miokarditis
Penebalan dinding ventrikel kanan	Amiloidosis, miokarditis, <i>Anderson-Fabry disease</i> , <i>Noonan syndrome</i>
<i>Ground-glass appearance</i>	Amiloidosis
Hipertrofi konsentrik ventrikel kiri	Kelainan metabolisme ( <i>Glycogen storage disease</i> , <i>Anderson-Fabry disease</i> , <i>PRKAG2 mutations</i> )
Hipokinetik global	Kelainan mitokondria, <i>TTR-related amyloidosis</i> , <i>PRKAG2 mutations</i> , <i>Danon disease</i> , <i>myocarditis</i> , <i>advanced sarcomeric HCM</i> , <i>Anderson-Fabry disease</i>
Obstruksi aliran ventrikel kanan	<i>Noonan syndrome and associated disorders</i>

**SIMPULAN**

*Hypertrophic Cardiomyopathy* (HCM) merupakan kelainan jantung primer yang diturunkan secara genetik. Diagnosis melalui anamnesis keluhan, penilaian faktor risiko,

pemeriksaan ekokardiografi untuk menilai LVOT (*left ventricular outflow track*), dan fungsi ventrikel kiri, serta mengevaluasi irama jantung. Penanganan HCM meliputi konseling genetik dan evaluasi berkala.  $\beta$ -blocker menjadi

pilihan pertama untuk pasien obstruksi LVOT. Penanganan invasif antara lain *ventricular septal myectomy* (*Morrow procedure*) dan *alcohol septal ablation*.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Elliot PM. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Soc Cardiol*. 2014;35:2733-79
2. Gersh BJ. Guideline for diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *AHA*; 2011.
3. Marian Ali J, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation*. 2017;121:749-70.
4. Jacoby DL, DePasquale EC, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: Diagnosis risk stratification and treatment. *CMAJ*. 2013;185(2):127-34.
5. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: The role of conventional and emerging technologies. *Elsevier*. 2008;09:002.
6. Elliott P. Hypertrophic cardiomyopathy lifelong disease requiring lifelong treatment. *Circulation*. 2018;138:1399-401.
7. Rudski L. Hypertrophic cardiomyopathy and beyond – Echo Hawaii 2018. Jewish General Hospital [Internet]. 2018. Available from: <https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2018/01/Rudski-Cardiomyopathies-Hypertrophic-Obstructive-Cardiomyopathy-and-Beyond.pdf>
8. Nagueh S, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, et al. Guidelines and Standards American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for multimodality cardiovascular computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:473-98
9. Pandian NG, Rowin EJ, Gonzalez AM, Maron MS. Echocardiographic profiles in hypertrophic cardiomyopathy: imaging beyond the septum and systolic anterior motion. *J Echo Res Pract*. 2015;2(1):1-7.

Follow Us on Instagram  
**@kalbemed**

