

Pernyataan konsensus ISUOG mengenai pemahaman terkini tentang hubungan antara keterlambatan perkembangan saraf dengan penyakit jantung bawaan: dampak pada konseling prenatal

Hubungan antara penyakit jantung bawaan (PJB) dengan keterlambatan perkembangan saraf (*neurodevelopmental delay /NDD*) sudah lama diketahui, namun masih kurang dipahami. Hal ini hampir pasti bersifat multifaktorial¹⁻⁸. Sejumlah pencitraan resonansi magnetik (*magnetic resonance imaging/MRI*) abnormal, spektroskopi resonansi magnetik (*magnetic resonance spectroscopy/MRS*) atau temuan sonografik, khususnya keterlambatan atau abnormalitas pembentukan sulkus, berkurangnya biometri dan volume otak dan abnormalitas biokimiawi otak, sudah dapat dijelaskan pada janin dan neonatus yang mengalami beberapa bentuk PJB⁹⁻¹⁷. Hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik³ dan lingkungan prenatal memainkan peranan penting dalam menentukan fungsi perkembangan saraf pasca lahir, bertentangan dengan konsep tradisional yang mengaitkan luaran perkembangan saraf dengan hipoksia perinatal dan kerusakan perioperatif. Lebih jauh lagi, sebuah trial kohort bersampel besar menunjukkan adanya peningkatan risiko NDD terutama—namun bukan satu-satunya—pada anak-anak dan dewasa muda dengan sirkulasi univentrikuler dan, dalam jumlah yang lebih sedikit, pada mereka dengan tranposisi arteri besar (*transposition of the great arteries/TGA*)^{14,18-21}. Semakin banyaknya bukti pendukung dalam bidang ini telah mendorong publikasi pernyataan ilmiah resmi oleh *American Heart Association*²², yang menyimpulkan bahwa: ‘Anak-anak dengan PJB lebih berisiko mengalami gangguan perkembangan atau disabilitas atau keterlambatan perkembangan’ dan, karena itu, ‘... surveilans, evaluasi deteksi dini dan evaluasi ulang selama masa kanak-kanak’ direkomendasikan untuk mendiagnosis dan, jika memungkinkan, mengobati berbagai aspek disabilitas ini.

Pengalaman dalam hal interpretasi berbagai modalitas pencitraan prenatal sangat penting untuk melihat kemampuannya dalam mendeteksi penyakit yang sebenarnya, dan karenanya, kepentingan klinis yang sebenarnya. Hal ini hanya dapat dicapai dengan membuat studi-studi yang terancang baik. Selanjutnya, tampilan NDD yang penting secara klinis tidak dapat ditentukan selama tahun pertama kehidupan anak; maka, studi-studi ini juga membutuhkan tindak lanjut yang memadai. Kekurangan-kekurangan studi terkini yang sudah dipublikasi telah menimbulkan kekhawatiran yang luas bahwa diskusi terkait kemungkinan efek samping luaran perkembangan

saraf yang berhubungan dengan PJB, dapat mendorong pasangan untuk memilih melakukan terminasi kehamilan pada kasus-kasus PJB terisolasi, yang biasanya berhubungan dengan angka mortalitas dan morbiditas jangka panjang yang rendah, seperti TGA. Meski demikian, bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa tidak mungkin maupun tidak etis untuk mengabaikan risiko ini selama konseling prenatal^{14,17,23}.

Sebuah survei terkini, dilakukan oleh satuan tugas ISUOG (*International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*) untuk mengukur sikap dan persepsi tenaga kesehatan profesional dari unit-unit rujukan utama PJB di berbagai negara, menemukan adanya perbedaan signifikan dalam cara melakukan konseling prenatal, khususnya antara pusat rujukan di Amerika Utara dengan di Eropa²⁴.

ISUOG telah menghimpun pernyataan konsensus berikut, yang akan diperbaharui secara teratur untuk mempertimbangkan studi-studi baru dalam bidang ini.

- Dengan mempertimbangkan banyaknya studi terkini yang muncul¹⁻³, kami percaya bahwa, pada janin dengan PJB, *array comparative genomic hybridization* (CGH) jauh lebih tepat daripada kariotyping konvensional untuk menyingkirkan atau mengkonfirmasi kondisi genetik yang mungkin bertanggung jawab terhadap NDD pada janin dengan PJB.
- Janin/neonatus dengan hipoplasia jantung kiri/*hypoplastic left heart* (HLH) dan lesi lain yang mengakibatkan sirkulasi univentrikuler pasca lahir menunjukkan peningkatan risiko (> 40% pada beberapa studi^{14,18-21}) baik kejadian abnormalitas morfometrik otak—terbukti melalui MRI dan ultrasonografi prenatal—maupun NDD, tidak dipengaruhi oleh operasi. Selama konseling prenatal untuk tipe lesi kardiak yang seperti ini, kami merekomendasikan untuk menyebutkan ada peningkatan risiko terjadinya NDD. Sebuah pernyataan terpisah (lihat di bawah) akan membahas cara menjelaskan risikonya.
- Untuk semua jenis PJB lainnya, termasuk TGA, dirasakan bahwa bukti terkini harus didukung oleh studi lebih lanjut pada anak-anak dengan diagnosis prenatal dan tatalaksana perinatal yang optimal, sebelum memberikan tipe konseling yang sama seperti pada kondisi dengan sirkulasi univentrikular.

- Data sangat awal menunjukkan bahwa abnormalitas morfometrik otak yang berhubungan dengan NDD pada neonatus dapat didiagnosis pada janin¹⁵. Namun perlu bukti lebih lanjut dari studi pencitraan dan metabolik, termasuk ultrasonografi dan MRI atau MRS, sebelum mengikutsertakan pencitraan otak yang mendetil ke dalam protokol surveilans prenatal rutin janin dengan PJB. Saat ini, pencitraan otak prenatal hanya direkomendasikan untuk deteksi malformasi yang berkaitan atau merupakan bagian investigasi uji klinis.
- Pendekatan seimbang dalam mendiskusikan hubungan antara NDD dan PJB adalah sangat penting agar relevan dengan banyaknya perbedaan kultur, agama, dan hukum di berbagai negara. Perhimpunan kami mengusulkan bahwa pernyataan berikut dapat membantu proses konseling: ‘... mayoritas janin/neonatus dengan PJB terisolasi dapat berkembang baik. Namun terdapat bukti bahwa sebagian janin/neonatus mengalami NDD, yang tidak dapat diprediksi pada antenatal. Derajat keparahan gangguan ini bervariasi antarindividu, dan kemungkinan insidens bervariasi tergantung tipe PJB. Insidens tertinggi (hingga 40–45% pada beberapa studi) ditemukan pada lesi dengan hemodinamik jantung univentrikular seperti HLH. Kami menganjurkan investigasi genetik, termasuk *array-CGH* untuk menyingkirkan bentuk-bentuk lain dan sindrom yang berhubungan dengan PJB.’
- Rekomendasi bahwa janin dengan diagnosis prenatal PJB mayor harus dilahirkan pada pusat rujukan tersier, di mana tersedia tatalaksana neonatus multidisiplin, diperkuat berdasarkan data-data yang telah didiskusikan di atas.
- Rekomendasi mengenai jika dan kapan melakukan ultrasonografi pasca lahir, MRI/MRS dan penilaian perkembangan saraf berada di luar lingkup pernyataan konsensus ini. Kami merekomendasikan agar panduan nasional dipatuhi untuk memastikan evaluasi yang tepat pada anak-anak dan remaja dengan PJB.

Daftar penulis

D. Paladini*, Z. Alfirevic†, J. S. Carvalho‡§, A. Khalil‡, G. Malinger¶, J. M. Martinez**, J. Rychik††, Y. Ville‡‡ and H. Gardiner§§, sebagai bagian Komite Standar Klinik / Clinical Standards Committee ISUOG. **Fetal Medicine & Surgery Unit, Istituto G. Gaslini, Genoa, Italy;* †*Department of Women’s and Children’s Health, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK;* ‡*Fetal Medicine Unit, St George’s Hospital and St George’s University of London, London, UK;* §*Centre for Fetal Cardiology, Royal Brompton Hospital, London, UK;* ¶*OB-GYN Ultrasound Unit, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel;* ***Fetal Medicine, Barcelona Center for Maternal Fetal and Neonatal Medicine, Hospital Clímic and Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain;* ††*Fetal Heart Program, Children’s Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA;* ‡‡*Maternité, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France;* §§*The Fetal Center, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA.*

Daftar pustaka

1. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, Ma L, Jiang J, Overton JD, Romano-Adesman A, Bjornson RD, Breitbart RE, Brown KK, Carriero NJ, Cheung YH, Deanfield J, DePalma S, Fakhro KA, Glessner J, Hakonarson H, Italia MJ, Kaltman JR, Kaski J, Kim R, Kline JK, Lee T, Leipzig J, Lopez A, Mane SM, Mitchell LE, Newburger JW, Parfenov M, Pe’er I, Porter G, Roberts AE, Sachidanandam R, Sanders SJ, Seiden HS, State MW, Subramanian S,

- Tikhonova IR, Wang W, Warburton D, White PS, Williams IA, Zhao H, Seidman JG, Brueckner M, Chung WK, Gelb BD, Goldmuntz E, Seidman CE, Lifton RP. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 2013; **498**: 220–223.
2. Homsy J, Zaidi S, Shen Y, Ware JS, Samocha KE, Karczewski KJ, DePalma SR, McKean D, Wakimoto H, Gorham J, Jin SC, Deanfield J, Giardini A, Porter GA Jr, Kim R, Bilguvar K, Lopez-Giráldez F, Tikhonova I, Mane S, Romano-Adesman A, Qi H, Vardarajan B, Ma L, Daly M. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science* 2015; **350**: 1262–1266.
3. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 27–35.
4. Ho vels-Gu’rich HH, Seghaye MC, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberge R, Kotlarek F, Messmer BJ, von Bernuth G. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **124**: 448–458.
5. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, DeMaso DR, Robertson RL Jr, Dunbar-Masterson C, Rappaport LA, Wernovsky G, Jonas RA, Newburger JW. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation* 2011; **124**: 1361–1369.
6. Mitchell ME, Ittenbach RF, Gaynor JW, Wernovsky G, Nicolson S, Spray TL. Intermediate outcomes after the Fontan procedure in the current era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; **131**: 172–180.
7. Shillingford A, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 2008; **121**: 759–767.
8. Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Gerdes M, Zackai E, Nord AS, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **133**: 1344–1353, 1353.e1–3.
9. Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 32–36.
10. Sun L, Macgowan CK, Sled JG, Yoo SJ, Manlhiot C, Porayette P, Grosse-Wortmann L, Jaeggi E, McCrindle BW, Kingdom J, Hickey E, Miller S, Seed M. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation* 2015; **131**: 1313–1323.
11. Clouchoux C, du Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M, Tworetzky W, McElhinney DB, Brown DW, Gholipour A, Kudelski D, Warfield SK, McCarter RJ, Robertson RL Jr, Evans AC, Newburger JW, Limperopoulos C. Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. *Cereb Cortex* 2012; **23**: 2932–2943.
12. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL Jr, Guizard N, McGrath E, Geva J, Annesse D, Dunbar-Masterson C, Trainor B, Laussen PC, du Plessis AJ. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation* 2010; **121**: 26–33.
13. Mlczoch E, Brugger P, Ulm B, Novak A, Frantal S, Prayer D, Salzer-Muhar U. Structural congenital brain disease in congenital heart disease: results from a fetal MRI program. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; **17**: 153–160.
14. Donofrio MT, Duplessis AJ, Limperopoulos C. Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury. *Curr Opin Pediatr* 2011; **23**: 502–511.
15. Masoller N, Sanz-Cortés M, Crispi F, Gómez O, Bannasar M, Egan’a-Ugrinovic G, Bargallo’ N, Martínez JM, Gratacos’ E. Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with congenital heart disease predict abnormal brain development at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 65–73.
16. Schellen C, Ernst S, Gruber GM, Mlczoch E, Weber M, Brugger PC, Ulm B, Langs G, Salzer-Muhar U, Prayer D, Kaspiran G. Fetal MRI detects early alterations of brain development in tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**: 392.
17. Khalil A, Bennet S, Thilaganathan B, Paladini D, Griffiths P, Carvalho JC. Prevalence of prenatal brain abnormalities in fetuses with congenital heart disease: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 296–307.
18. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, Zimmerman RA, Spray TL, Gaynor JW, Vossough A. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: 529–536.
19. Shillingford AJ, Ittenbach RF, Marino BS, Rychik J, Clancy RR, Spray TL, Gaynor JW, Wernovsky G. Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young* 2007; **17**: 189–195.
20. Miller S, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakia A, Ferrero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1928–1938.
21. Sarajuuri A, Joniken E, Mikhil L, Tujulin AM, Mattila I, Valanne L, Lonnqvist T. Neurodevelopmental burden at age 5 years in patients with univentricular heart. *Pediatrics* 2012; **130**: e1636–1646.
22. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; **126**: 1143–1172.
23. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell A, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **43**: 14–24.
24. Paladini D, Alfirevic Z, Carvalho J, Khalil A, Malinger G, Martinez JM, Rychik J, Gardiner H. Prenatal counseling for neurodevelopmental delay in congenital heart disease: results of a worldwide survey of experts’ attitudes advise caution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 667–671.