

SINDROMA WAARDENBURG

(Laporan Kasus)

Emmy Pramesthi DS, Haris Mayagung Ekorini

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Ketulian pada anak menyebabkan gangguan berbicara, bahasa, pengetahuan, pendidikan dan sosial. Dua pertiga kasus ketulian pada anak berupa tuli sensorineural (*sensorineural hearing loss*).¹ Ketulian dapat merupakan kelainan bawaan (kongenital) atau didapat (*acquired*) pada masa bayi, anak-anak maupun dewasa.² Ketulian bawaan merupakan ketulian yang terjadi pada seorang bayi, disebabkan faktor yang mempengaruhi kehamilan atau saat lahir. Tuli bawaan dapat berupa herediter (tuli genetik) dan non genetik. Tuli bawaan non genetik dipengaruhi kondisi ibu selama hamil dan saat lahir (perinatal).³

Salah satu ketulian bawaan yang bersifat genetik adalah Sindroma Waardenburg. Pertama kali dikemukakan oleh seorang ahli mata berkebangsaan Belanda, Dr. Petrus Waardenburg pada tahun 1947. Pada awalnya dia hanya mendapatkan gejala berupa distofia kantom, warna pigmen mata berbeda (heterokromia) dan ketulian, tetapi pada perkembangan selanjutnya juga terdapat pada rambut dan kulit.^{1,2}

Sindroma Waardenburg di klasifikasikan menjadi empat tipe. Pada tipe 1 didapatkan gangguan pendengaran, distofia kantom, warna pigmen abnormal pada rambut, kulit dan mata. Tipe 2 memiliki gejala tipe 1, tetapi tidak terdapat distofia kantom. Kedua tipe tersebut

diturunkan secara autosomal dominan. Dua tipe yang lebih jarang, yaitu tipe 3 (Sindroma Klein-Waardenburg), memiliki gejala Sindroma Waardenburg pada umumnya disertai kontraktur ekstremitas berat. Pada tipe 4 (Sindroma Waardenburg-Shah) yaitu gejala Sindroma Waardenburg umumnya disertai penyakit Hirschprung. Tipe 3 dan 4 diturunkan secara autosomal resesif, tetapi dapat juga autosomal dominan (tabel 1).^{4,5}

Prevalensi Sindroma Waardenburg di Amerika Serikat diperkirakan 1 per 42.000 orang. Tipe 1 dan 2 diyakini paling banyak muncul. Sindroma Waardenburg berperan pada 2 - 3 % kasus ketulian bawaan. Angka prevalensi di negara lain diperkirakan hampir sama dengan Amerika Serikat.⁴ Sindroma Waardenburg memiliki risiko tinggi kelainan defek *neural tube (NTD)*, kelainan celah bibir serta palatum (*labiopalatoskisis*), ekstremitas yang tidak normal dan penyakit Hirschprung.⁴ Sindroma Waardenburg tidak berpengaruh pada ras atau etnik tertentu. Laki-laki dan perempuan memiliki frekuensi yang sama.⁴

Ketidaknormalan pendengaran dan pigmen pada Sindroma Waardenburg disebabkan karena ketidaksesuaian diferensiasi melanosit. Melanosit dibutuhkan di stria vaskular koklea normal. Kecuali pada retina, melanosit didapatkan dari lengkung saraf embrional.⁶

Tujuan dari makalah ini adalah melaporkan empat kasus Sindroma

Waardenburg dan penatalaksanaannya di bidang THT-KL.

LAPORAN KASUS

Dilaporkan empat penderita dengan umur 2, 3, 5 dan 4 tahun. Anamnesis semua penderita belum dapat bicara, tidak ada kelainan pada riwayat prenatal, perinatal dan postnatal. Kasus ke tiga terdapat riwayat ayah ibu masih ada hubungan keluarga, memiliki saudara sepupu yang dalam satu keluarga juga memiliki mata biru, ketulian, dan tanda lahir putih di dahi sedangkan kasus keempat motorik terlambat saat ini belum bisa berjalan di umur 4 tahun dan hasil CT-scan 64 slices didapatkan koklea bilateral normal.

Pemeriksaan klinis THT-KL semua kasus tidak ada kelainan

Pemeriksaan pendengaran dan gejala klinis Waardenburg seperti pada tabel 1 berikut.

Tabel 1. Pemeriksaan pendengaran dan gejala klinis kasus sindroma Waardenburg

Kasus	Gejala lain		Pemeriksaan pendengaran
	Mata	Rambut	
1	- Iris biru ++ - Distopia kantom -	-	lebih melihat adanya ketidakhadiran kemampuan bicara. Kemampuan bicara pada anak dipengaruhi oleh rangsangan pendengaran. Orang tua lebih melihat adanya gangguan pendengaran tersebut. ^{1,2} Sedangkan perbedaan warna iris mata / dianggap bukan merupakan masalah. Keterlambatan ini disebabkan karena resistansi deteksi gejala awal gangguan pendengaran, latar belakang pendidikan orang tua dan lingkungan, serta tempat tinggal yang jauh dari pusat kesehatan.
2	- Iris biru ++ - Distopia kantom -	-	anak sindroma Waardenburg orang tua lebih melihat adanya ketidakhadiran kemampuan bicara. Kemampuan bicara pada anak dipengaruhi oleh rangsangan pendengaran. Orang tua lebih melihat adanya gangguan pendengaran tersebut. ^{1,2} Sedangkan perbedaan warna iris mata / dianggap bukan merupakan masalah. Keterlambatan ini disebabkan karena resistansi deteksi gejala awal gangguan pendengaran, latar belakang pendidikan orang tua dan lingkungan, serta tempat tinggal yang jauh dari pusat kesehatan.
3	- Iris biru ++ - Distopia kantom -	White forelock	anak sindroma Waardenburg orang tua lebih melihat adanya ketidakhadiran kemampuan bicara. Kemampuan bicara pada anak dipengaruhi oleh rangsangan pendengaran. Orang tua lebih melihat adanya gangguan pendengaran tersebut. ^{1,2} Sedangkan perbedaan warna iris mata / dianggap bukan merupakan masalah. Keterlambatan ini disebabkan karena resistansi deteksi gejala awal gangguan pendengaran, latar belakang pendidikan orang tua dan lingkungan, serta tempat tinggal yang jauh dari pusat kesehatan.
4	- Iris biru ++ - Distopia kantom - - Nistagmus kongenital +	-	anak sindroma Waardenburg orang tua lebih melihat adanya ketidakhadiran kemampuan bicara. Kemampuan bicara pada anak dipengaruhi oleh rangsangan pendengaran. Orang tua lebih melihat adanya gangguan pendengaran tersebut. ^{1,2} Sedangkan perbedaan warna iris mata / dianggap bukan merupakan masalah. Keterlambatan ini disebabkan karena resistansi deteksi gejala awal gangguan pendengaran, latar belakang pendidikan orang tua dan lingkungan, serta tempat tinggal yang jauh dari pusat kesehatan.

Gambar 1 berikut ini menunjukkan adanya heterokromasi pada mata masing-masing kasus.



(A) kasus 1



(B) kasus 2



(C) kasus 3



(D) kasus 4

Gambar 1. Heterokromasi pada masing-masing kasus

PEMBAHASAN

Sindroma Waardenburg dideskripsikan sebagai penderita dengan gangguan pendengaran, distopia kantom (pergeseran ke lateral kantom sebelah dalam) dan perbedaan warna pigmen iris mata.^{1,2} Gangguan pendengaran seringkali bukan merupakan keluhan utama pada anak sindroma Waardenburg orang tua lebih melihat adanya ketidakhadiran kemampuan bicara. Kemampuan bicara pada anak dipengaruhi oleh rangsangan pendengaran. Orang tua lebih melihat adanya gangguan pendengaran tersebut.^{1,2} Sedangkan perbedaan warna iris mata / dianggap bukan merupakan masalah. Keterlambatan ini disebabkan karena resistansi deteksi gejala awal gangguan pendengaran, latar belakang pendidikan orang tua dan lingkungan, serta tempat tinggal yang jauh dari pusat kesehatan.

Dari kepustakaan, sindroma Waardenburg tidak berpengaruh pada ras atau etnik tertentu. Laki-laki dan perempuan memiliki frekuensi yang sama. Di luar negeri, sindroma Waardenburg umumnya ditemukan pada bayi baru lahir bila didapatkan

perbedaan pigmen mata atau saat skrining pendengaran, tetapi umumnya tidak terdiagnosis sampai orang tua curiga terdapat ketulian dan gangguan bicara pada anaknya atau terdapat anggota keluarga lainnya didiagnosis mengalami ketulian.⁴

Konsorsium sindroma Waardenburg pada tahun 1992 membuat kriteria diagnosis tipe 1 bila terdapat dua kriteria mayor, atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor. Kemudian Lui dkk membuat kriteria untuk tipe 2 bila terdapat dua kriteria mayor tanpa distofia kantomum.⁴ Kriteria mayor terdiri dari:

- Tuli sensorineural bawaan (SNHL)
- Gangguan pigmentasi pada iris mata
- Rambut hipopigmentasi
- Distofia kantomum, dengan indeks $W \geq 1,95$

$$\text{Rumus : } X = (2a - 0.2119c - 3.909)/c$$

$$Y = (2a - 0.2479b - 3.909)/b$$

$$W = X + Y + a/b$$

a → jarak kantung sebelah dalam (mm)

b → jarak antar pupil (mm)

c → jarak kantung sebelah luar (mm)

Bila $W \geq 1,95$: distofia kantomum

Kriteria minor :

- Leukoderma bawaan (contoh : hipopigmentasi kulit)
- Alis mata yang menyolok (*synophrys*)
- Dasar hidung yang lebar
- Ala nasi hipoplasi
- Rambut beruban pada usia muda (umur < 30 tahun)⁴

Pemeriksaan pada wajah, didapatkan dasar hidung yang lebar,

alis mata yang menyolok (*synophrys*), ala nasi hipoplasi, distofia kantomum (kecuali pada tipe 2). Pada kulit didapatkan hipopigmentasi pada wajah, leher, ekstremitas, dengan pola hipopigmentasi sama pada anggota keluarga yang lain.⁴

Pada rambut didapatkan hipopigmentasi (*white forelock*), muncul saat lahir dan dapat menghilang dengan bertambahnya usia. Rambut putih pada badan, alis mata atau bulu mata. Dapat terjadi hiperpigmentasi rambut (*black forelock*) atau rambut beruban pada usia muda (umur < 30 tahun).⁴

Pada mata didapatkan heterokromia segmental atau komplit, mata biru safir.⁴ Pada pendengaran didapatkan insiden yang bervariasi antar keluarga, berkisar 58 % pada WS1 dan 77 % pada tipe 2. Gangguan pendengaran sedang – berat dengan ketulian frekuensi rendah atau bentuk U pada audiogram, dapat bersifat bilateral, asimetric atau unilateral, bersifat tidak progresif.^{4,8}

Dapat pula didapatkan defek *neural tube (NTD)*, bahu *sprengel (congenital upward scapular displacement)*, kelainan celah bibir dan palatum (labiopalatoskisis), penyakit Hirschprung (umumnya pada tipe 4), hipoplasi atau kontraktur otot ekstremitas.⁴ Perbandingan (%) kelainan pada Sindroma Waardenburg tipe 1 dan 2 dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan persentase sindroma Waardenburg tipe 1 dan 2 berdasarkan temuan klinis⁹

<i>Clinical Finding</i>	WS 1 (%)	WS 2 (%)
<i>Sensorineural hearing loss</i>	57-58	77-78
<i>Heterochromia irides</i>	15-31	42-54
<i>Hypoplastic blue eyes</i>	15-18	3-23
<i>White forelock</i>	43-48	16-23
<i>Early graying</i>	23-38	14-30
<i>Leukoderma</i>	30-36	5-12

<i>High nasal root</i>	52-100	0-14
<i>Medial eyebrow flare</i>	63-70	7

Pemeriksaan fisik keempat penderita didapatkan warna iris biru baik komplit atau segmental pada satu atau kedua mata. Tidak didapatkan distofia kantom pada keempat kasus ($W < 1,95$). Rambut hipopigmentasi, pada satu penderita (kasus 3) terdapat *white forelock* di dahi saat lahir dan makin menghilang setelah bertambah besar.

Dari keempat kasus di atas didapatkan kumpulan gejala yang sesuai dengan sindroma Waardenburg, yaitu kehilangan pendengaran dan perbedaan warna pigmen iris mata. Keempat kasus digolongkan dalam tipe 2, sesuai dengan kriteria dari konsorsium sindroma Waardenburg, yaitu bila didapatkan minimal 2 kriteria mayor (tuli sensorineural, iris biru, dan rambut hipopigmentasi) tanpa adanya distofia kantom ($W \text{ index} < 1,95$). Ketulian bilateral simetris dan tidak bersifat progresif. Tidak didapatkan adanya kelainan pada abdomen, ekstremitas ataupun kelainan bawaan lainnya.

Pada kasus ketiga tampak kelainan herediter sesuai dengan pola autosomal dominan. Dari anamnesis diketahui terdapat pernikahan dalam keluarga. Saudara sepupu penderita juga mengalami kelainan yang sama.

Pada kepustakaan telah dilakukan penelitian terhadap manifestasi audiometri pada 12 penderita sindroma Waardenburg tipe 1 dan 11 pada tipe 2. Semua penderita tersebut dilakukan pemeriksaan otoskopi dengan hasil normal dan memiliki timpanogram tipe A. Dari 23 penderita sindroma Waardenburg, didapatkan 19 penderita (83%) mengalami tuli sensorineural, 9 penderita (75 %) merupakan tipe 1 dan 10 penderita (91 %) tipe 2. Pada kedua kelompok sindroma Waardenburg tersebut umumnya tuli pada level >

100 dB, yaitu 42% pada tipe 1 dan 73% pada tipe 2 ($p < 0,01$). Tidak ada perbedaan yang bermakna pada tuli level yang lain ($\leq 30\text{dB}$, 31-60 dB, 61-100 dB) antara kedua kelompok tipe 1 dan tipe 2 (tabel 3).⁸

Tabel 3. Perbandingan (%) level (dB) tuli sensorineural pada sindroma Waardenburg tipe 1 dan 2⁸

≤ 30 dB		31-60 dB		61-100 dB		>100 dB	
Ti pe I	Ti pe II	Ti pe I	Ti pe II	Ti pe I	Ti pe II	Ti pe I	Ti pe II
2	9	8	1	2	0	4	7
5			8	5		2	3

Pada penelitian tersebut juga didapatkan bahwa tuli sensorineural pada umumnya bilateral, yaitu 18 dari 23 (78%) penderita sindroma Waardenburg yang diteliti, terutama simetris bilateral 73% pada tipe 2 dan 50% pada tipe 1. Hanya ditemukan 1 penderita tipe 2 yang menderita tuli unilateral (tabel 4).⁸

Tabel 4. Perbandingan persentase antara sindroma Waardenburg tipe 1 dan 2 berdasarkan tingkat pendengaran⁸

Tingkat pendengaran	Type I (n=12)	Type II (n=11)
<i>Normal hearing</i>	3 (25)	1 (9)
<i>Unilateral hearing loss</i>	0	1 (9)
<i>Bilateral symmetrical hearing loss</i>	6 (50)	8 (73)
<i>Bilateral asymmetrical hearing loss</i>	3 (25)	1 (9)

Pada kasus ini dari pemeriksaan audiologi didapatkan tuli sensorineural berat berdasarkan pemeriksaan BOA. Pada 3 penderita didapatkan BOA memiliki respon level minimal 90 dB, satu penderita BOA

sulit dievaluasi karena terdapat nistagmus horizontal dan penderita memiliki gangguan motorik. Pemeriksaan OAE didapatkan gambaran gangguan pada koklea kanan dan kiri. Dari ABR pada telinga kanan dan kiri gelombang V tidak dapat diidentifikasi sampai 100 dB, menunjukkan adanya tuli sensorineural berat bilateral dan simetris. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang ada bahwa pada umumnya pada sindroma Waardenburg tipe 2 mengalami tuli sensorineural berat, bilateral dan simetris.

Penatalaksanaan penderita Sindroma Waardenburg melibatkan beberapa keahlian selain di bidang THT-KL, yaitu ahli genetika, mata, kulit, pediatri dan bedah.⁴ Pemeriksaan genetika meliputi pemeriksaan molekular genetika yang mahal. Untuk itu sebaiknya dilakukan evaluasi silsilah keluarga (*pedigree*), dan konseling keluarga oleh karena penderita tipe 1 dan 2 pada umumnya memiliki risiko 50% untuk menurunkan pada bayinya saat hamil.^{2,4,9}

Pemeriksaan radiologi penderita keempat meliputi CT-scan kepala untuk melihat adanya pertumbuhan koklea yang tidak normal dan sebagai persiapan pemasangan implan koklea. Namun, pada banyak kepustakaan koklea dapat tumbuh secara normal.⁶ Pada tiga penderita lainnya CT-scan belum dapat dilakukan karena masalah biaya. Pemeriksaan mata diperlukan untuk melakukan evaluasi visus dan lapangan pandang mata serta adanya kelainan lainnya di bidang mata. Pada umumnya penderita sindroma Waardenburg memiliki penglihatan normal.⁴ Evaluasi di bidang kulit kelamin bila terdapat kelainan pada kulit untuk menyingkirkan adanya suatu penyakit atau keganasan.⁴ Evaluasi oleh ahli pediatri dan bedah dilakukan bila

didapatkan kelainan labiopalatoskisis, penyakit Hirschprung serta kelainan pada ekstremitas.⁴

Di bidang THT-KL sendiri penanganan ditujukan untuk skrining pendengaran, evaluasi tuli sensorineural guna pemasangan alat bantu dengar, dan bila memungkinkan penggunaan implan koklea. Evaluasi dilakukan secara berkesinambungan.⁴ Untuk itu dapat dilakukan pemeriksaan secara subyektif dan obyektif. Pemeriksaan subyektif meliputi *behavioral observation audiometry (BOA)*, *visual reinforcement audiometry (VRA)*, *play audiometry* dan bila anak sudah cukup kooperatif dengan audiometri. Pemeriksaan obyektif meliputi *electroacoustic immitance/impedance*, *otoacoustic emission (OAE)* dan *auditory brainstem response (ABR)*.¹⁰ Penanganan lain adalah terapi wicara agar penderita sindroma Waardenburg dapat berkomunikasi. Deteksi dini dan penatalaksanaan yang berkesinambungan yang efektif akan meningkatkan kualitas hidup dan pendidikan yang optimal sehingga dapat hidup secara normal.^{1,10}

Tiga penderita telah memakai alat bantu dengar dan melakukan *fitting* secara berkala. Satu penderita masih belum menggunakan alat bantu dengar karena masalah biaya. Terapi wicara mulai dilakukan pada 2 penderita yang memakai alat bantu dengar, pada satu penderita yang memakai alat bantu dengar belum dilakukan terapi wicara karena adanya nistagmus dan kelainan motorik sehingga saat ini lebih diutamakan penatalaksanaan terhadap perkembangan motoriknya.

Konsultasi dengan ahli mata dan pediatri telah dilakukan pada keempat penderita guna pemeriksaan tumbuh kembang yang kemudian dilanjutkan ke ahli genetika. Tidak dilakukan konsultasi ke ahli kulit dan

bedah oleh karena tidak ditemukan kelainan pada kulit, ekstremitas dan kelainan bawaan lainnya.

KESIMPULAN

Dilaporkan empat penderita sindroma Waardenburg tipe 2, memiliki gejala berupa ketulian bawaan dengan derajat berat bilateral simetris, heterokromia, tidak terdapat distofia kantom dengan W indeks < 1.95.

Di bidang THT-KL deteksi dini terhadap ketulian bawaan memiliki

peran penting dalam penatalaksanaannya. Semakin dini penatalaksanaan terhadap ketulian bawaan akan meningkatkan kualitas hidup penderita. Penggunaan alat bantu dengar dan bila memungkinkan pemasangan implan koklea amatlah membantu. Kerjasama dengan ahli di bidang lainnya seperti pediatri, mata, genetika, kulit dan bedah diperlukan untuk memperoleh penanganan optimal, pada tiap penderita dapat berbeda sesuai dengan kebutuhan masing-masing.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bailey JB. Pediatric audiology. In: Carlson LD, Reeh LH eds. Head and Neck Surgery ed 4th. Williams & Warwick, Churchill Livingstone. Philadelphia; 2006: 1277-88
2. Bailey JB. Genetic hearing loss. In: Johnson R, Greinwald J eds. Head and Neck Surgery ed 4th, Williams & Warwick, Churchill Livingstone. Philadelphia; 2006: 1303-15
3. P Nyilo, Deteksi dan intervensi dini. Disampaikan di PKB V THT-KL Surabaya 2006: 97-105
4. Schwartz A.R. Waardenburg Syndrome. E Medicine Continuing Education. 2007. <http://www.emedicine.com> (accessed 21-7-2007)
5. Read A.P. Hereditary deafness : lessons for developmental studies and genetic diagnosis. Eur J Pediatr 2000 159 [Suppl 3] : 232-5
6. Mc Kenna MJ, Merchant NS, Baldwin TC. Otopathology in a case of type I waardenburg's syndrome. The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. September 2001;110,9: 875-82
7. Bayazit Y.A., Yilmaz M. An Overview of hereditary hearing loss. ORL 2006;68: 57-63
8. Oysu C, Baserer N, Tinaz M. Audiometric manifestations of waardengburg's syndrome. Ear, Nose & Throat Journal; Sep 2000; 79, 9: 704-9
9. Milunsky J. Waardenburg syndrome type I. Boston University School of Medicine Gene clinics, 2001; vol 10.
10. Soemantri BJ. Penatalaksanaan penderita gangguan pendengaran. Disampaikan di PKB II THT-KL Malang 2007