

SINDROMA PFEIFFER (Laporan Kasus)

Steward Keneddy Mengko, Haris Mayagung Ekorini

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

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Ketuliaan dapat berupa kelainan bawaan (kongenital) maupun didapat (*acquired*) yang bisa terjadi selama masa bayi, anak-anak ataupun dewasa. Derajat ketuliaan pada anak-anak bervariasi mulai yang ringan sampai berat, baik konduksi ataupun sensorineural yang dapat memberikan dampak pada perkembangan bicara, bahasa, kognitif, pendidikan dan sosial.^{1,2}

Ketuliaan pada anak sering dihubungkan dengan penyebab non genetik, misalnya adanya cairan pada telinga tengah yang dapat pula disertai dengan ketuliaan sensorineural. Tuli kongenital dapat ditransmisikan melalui berbagai pola pewarisan, antara lain 75% - 80% dengan pola autosomal resesif, 18% - 20% autosomal dominan, sisanya diklasifikasikan sebagai *X-linked* atau mitokondrial. Ketuliaan dapat muncul sebagai satu kelainan terisolasi (non sindromik) ataupun dihubungkan dengan penemuan patologik lain (sindromik) seperti anomali kraniofasial. Salah satu diantaranya ditemukan pada sindroma kraniosinostosis yang dikenal dengan sindroma Pfeiffer.¹

Sindroma Pfeiffer atau juga dikenal sebagai *acrocephalosyndactyly* tipe V merupakan sindroma kraniosinostosis yang jarang terjadi dengan pola pewarisan autosomal dominan. Pertama kali diperkenalkan oleh seorang ahli genetik Jerman, yaitu Rudolf Pfeiffer pada tahun 1964 ditandai oleh kraniosinostosis sutura koronaria bilateral, hipoplasia midfasial, ibu jari tangan dan kaki yang lebar dan besar

serta sindaktili jaringan lunak tangan dan kaki.³⁻⁵

Insiden sindroma Pfeiffer belum diketahui dengan pasti,³ tetapi diperkirakan terjadi pada 1 setiap 100.000 kelahiran pada populasi negara Barat, dan kira-kira 60 kasus dilaporkan pada berbagai literatur.⁶ Kasus ini lebih jarang pada populasi Asia, hanya beberapa kasus yang dilaporkan di Jepang, Korea dan Thailand.^{7,8}

Penyebab sindroma Pfeiffer adalah defek genetik yang menyebabkan gangguan pada *fibroblast growth factor pathway* khususnya *fibroblast growth factor receptor* (FGFR) 1 atau FGFR 2. Diagnosis sindroma Pfeiffer biasanya dibuat berdasarkan klinis. Diagnosis juga bisa dipastikan dengan menemukan mutasi gen FGFR.^{3,6-8}

Penanganan secara multidisiplin dengan kemajuan teknologi dan kemampuan tim bedah kraniofasial dapat memberikan harapan baru pada pasien sindroma Pfeiffer. Keberhasilan penanganan bedah rekonstruksi wajah dan kelainan pada tangan dan kaki memberikan dampak perbaikan anatomis dan fungsional disamping estetika yang membuka peluang baru bagi kelangsungan dan peningkatan kualitas hidup pasien serta keluarganya.¹⁻⁵

Segala kemungkinan masalah pertumbuhan dan perkembangan pada anak dengan sindroma Pfeiffer harus dipertimbangkan dalam tindak lanjut pemantauan pasien. Retardasi mental, gangguan fungsi kognitif, gangguan visus, gangguan pendengaran serta gangguan dalam interaksi sosial menjadi masalah yang sering

dilaporkan pada anak dengan sindroma Pfeiffer. ⁶⁻⁹

Prognosis ditentukan oleh tingkat keparahan penyakit yang bervariasi pada setiap kasus, diagnosis dini dan ketepatan penanganan. ^{4,6}

Tujuan dari makalah ini adalah melaporkan satu kasus sindroma Pfeiffer pada seorang anak dengan gangguan pendengaran dan penatalaksanaannya di bidang THT-KL.

LAPORAN KASUS

Nama : An. ASK
Umur : 4 tahun
Alamat : Kebon Candi, Pasuruan

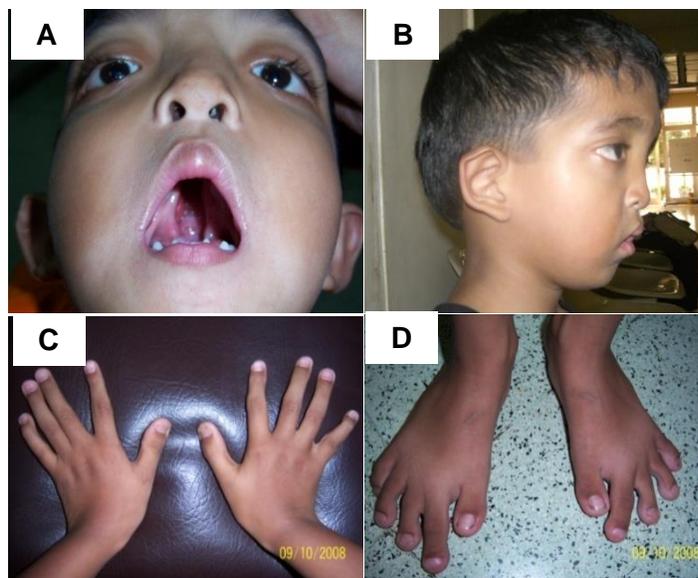
Anamnesis :
Pasien dikonsulkan dari bagian Pediatri pada tanggal 6 Oktober 2008 dengan Sindroma Pfeiffer dan *speech delayed*.

Riwayat Antenatal, Natal, Neonatal

Prenatal : tidak ada kelainan
Perinatal : tidak ada kelainan
Postnatal : didapatkan *cleft palate*

Pemeriksaan Fisik

Status lokalis:
Telinga : membran timpani intak +/-
, refleks cahaya -/-
Hidung : dalam batas normal
Tenggorok : tonsil/ faring dalam batas normal, *cleft palate* +
Ekstremitas : sindaktili pada jari kaki



Gambar 2. Klinis pasien saat ke poliklinik audiologi
(A) palatoskisis (B) hipoplasia midfasial minimal (C) ibu jari tangan yang besar dan lebar (D) Sindaktili pada jari 2 dan 3 kaki

Pemeriksaan audiologi

Behavioural Observation Audiometry (BOA) : respon level minimum 70 dB
Timpanometr : tipe B/ B, refleks stapedeus -/-
Otoacoustic emission (OAE) : refer / refer

Auditory Brainstem Response (ABR)

Hasil : kanan : gelombang V dapat diidentifikasi pada 80 dBnHL
Kiri : gelombang V tidak dapat diidentifikasi sampai 100 dBnHL

Kesimpulan : *moderate mixed severe hearing loss* telinga kanan, *severe mixed hearing loss* telinga kiri

Pemeriksaan mikroskop di VK Poliklinik THT-KL:

Membran timpani intak, direncanakan parasintesis, pasien tidak kooperatif

Diagnosis

Sindroma Pfeiffer tipe I + Otitis media efusi kanan dan kiri + Palatoskisis

Planning

- Palatorafi (koordinasi bagian Bedah Plastik untuk operasi bersama)
- Parasintesis + pemasangan Grommet dengan anestesi umum
- Alat bantu dengar
- Terapi bicara

Perjalanan penyakit:

- 7 Desember 2008
Operasi palatorafi oleh bagian bedah plastik karena pasien datang pertama kali ke Bagian Bedah Plastik
- 2 Maret 2009
Parasintesis dan pemasangan Grommet telinga kanan dan kiri dengan anestesi umum
Hasil : cairan glue ear +/-
- 13 April 2009
Kontrol poliklinik otologi THT-KL, tidak ada keluhan
Status lokalis :
Telinga : Grommet +/- sekret +/-
Hidung : dalam batas normal
Tenggorok : tonsil/ faring dalam batas normal, celah palatum (-)
- 11 Juni 2009
Pasien datang kontrol ke poliklinik audiologi, tidak ada keluhan
Pemeriksaan fisik:
Status lokalis :
Telinga : Grommet +/- sekret +/-
Hidung : dalam batas normal
Tenggorok : tonsil/ faring dalam batas normal,

celah palatum (-) kesan menutup

Pemeriksaan audiologi:

Play audiometry: kesan mendengar, tidak kooperatif, respon level minimum 70 dB

Planning :

- *Auditory training* dan *speech therapy* setelah pakai alat bantu dengar (ABD)
- *Fitting ABD*
- Kontrol pemeriksaan audiologi ulang
- Observasi perkembangan bicara dan otitis media serosa

PEMBAHASAN

Sindroma Pfeiffer adalah suatu sindroma kraniosinostosis yang jarang ditemukan dimana terjadi fusi prematur pada sutura koronaria, lamboidea dan kadang-kadang sutura sagitalis sehingga menyebabkan bentuk kranium yang abnormal. Gambaran karakteristik fasial yang muncul, antara lain disproporsi lebar kepala dengan *flat occiput*, dahi ke depan, hipoplasia midfasial, hidung kecil dengan nasal *bridge* rendah, hipertelorisme okuli dan proptosis okuli karena orbita yang dangkal. Abnormalitas pada ekstremitas antara lain ibu jari tangan dan kaki pendek, lebar dan bisa berdeviasi, *webbing* atau sindaktili pada jari 2 dan 3 pada tangan dan kaki. Abnormalitas tambahan termasuk retardasi mental, hipoplasia herniasi otak, telinga letak rendah, stenosis kanalis akustikus eksternus, *cleft palate*, atresia koanal, anomali trakea, gangguan penglihatan, anus imperforata.^{6,7}

Berdasarkan beratnya fenotipe, sindroma Pfeiffer diklasifikasikan dalam 3 sub tipe klinik menurut Cohen (1993). Tipe 1 merupakan tipe klasik melibatkan individu dengan manifestasi ringan termasuk *brachycephaly*, hipoplasia midfasial, dan abnormalitas jari tangan dan kaki. Pada tipe ini biasanya mempunyai intelegensi normal dan *outcome* umum yang baik. Tipe 2 terdiri

dari *cloverleaf skull*, proptosis ekstrim, abnormalitas jari tangan dan kaki, ankilosis siku atau sinostosis, perkembangan terlambat dan komplikasi neurologis. Tipe 3 sama dengan tipe 2, tetapi tanpa *cloverleaf skull*. Klinis tumpang tindih antara 3 tipe tersebut dapat terjadi.^{3,6-8}

Diagnosis sindroma Pfeiffer biasanya dibuat berdasarkan klinis, yaitu adanya kraniosinostosis, kombinasi ibu jari tangan dan kaki lebar yang mungkin berdeviasi ke

medial. Kraniosinostosis dapat dilihat pada foto polos kepala.⁵⁻⁸ Konfirmasi diagnosis juga bisa dipastikan dengan pemeriksaan molekuler berupa mutasi gen FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor 1*) pada kromosom 8 (8p112-p12) atau FGFR2 pada kromosom 10 (10q253-q26).¹ Gambaran mutasi genetik yang terjadi pada sindroma Pfeiffer sebagaimana ditunjukkan pada tabel 1.³

Tabel 1. Kraniosinostosis dan mutasi

Diagnosis	Gen dan lokasi	Type region	Perubahan asam amino
Sind. Pfeiffer 1363500001	FGFR1 exon IIIa	Tyrosine kinase receptor Extracellular IgII-IgIII linker	P252R
Sind. Pfeiffer 101600	FGFR2 exon IIIa dan IIIc	Tyrosine kinase receptor Extracellular domain	C342Y C342R C278F

Pada sindroma Pfeiffer, terdapat deformitas dan kelainan bentuk akibat fusi tulang kranium, tulang pada tangan dan kaki yang akhirnya menyebabkan gangguan pertumbuhan otak, bentuk kepala serta gangguan fungsi motorik kasar maupun halus yang diakibatkan oleh sindaktili jari tangan dan kaki. Gangguan pertumbuhan otak dapat menyebabkan gangguan proses kognitif yang diikuti oleh retardasi mental. Deformitas kranium juga menyebabkan gangguan morfologi tulang rahang atas, pembentukan gigi dan terkadang diikuti oleh *cleft palate* menyebabkan gangguan proses menelan, proses bicara dan pada kasus berat menyebabkan gangguan jalan nafas. Sindaktili jari tangan dan kaki akan mengganggu fungsi motorik kasar dan halus yang menyebabkan gangguan dalam proses berdiri, berjalan serta kemampuan pasien untuk menolong dirinya sendiri.^{10,11}

Pada kasus ini, didapatkan seorang anak laki-laki usia 4 tahun yang didiagnosis sindroma Pfeiffer sejak dua tahun yang lalu.

Diagnosis ditegakkan secara klinis, yaitu adanya kelainan anatomis dari kepala, hipoplasia midfasial minimal, *cleft palate*, ibu jari tangan besar dan lebar serta adanya sindaktili jari 2 dan 3 kaki. Pemeriksaan foto polos kepala didapatkan kraniosinostosis pada sutura koronaria.

Sindroma Pfeiffer adalah suatu kelainan genetik yang menurun secara autosomal dominan dan berdasarkan hukum Mendel setiap anak yang dilahirkan akan mempunyai peluang 50% terjadinya sindroma Pfeiffer. Pada beberapa laporan dikatakan meskipun terdapat pewarisan autosomal dominan, sebagian kasus sindroma Pfeiffer ditemukan sporadik dalam silsilah keluarga yang menunjukkan suatu mutasi spontan.^{3,7} Pada kasus ini, kemungkinan pewarisan tidak terjadi secara autosomal dominan, tetapi melalui mutasi baru karena tidak didapatkan riwayat keluarga dari garis keturunan orang tua dengan gangguan yang sama sebelumnya. Konfirmasi diagnosis dengan pemeriksaan

genetik untuk mutasi gen FGFR tidak dilakukan sehubungan dengan biaya dan keterbatasan pemeriksaan penunjang, dimana secara klinis sudah bisa ditegakkan sebagai sindroma Pfeiffer tipe I.

Penanganan pasien anak dengan cacat tubuh perlu dipikirkan langkah-langkah secara holistik untuk memberikan hasil yang optimal. Langkah yang diambil meliputi aspek kuratif, aspek rehabilitatif, aspek promotif dan aspek preventif.

Kraniosinostosis pada sindroma Pfeiffer menyebabkan gangguan pada morfologi tulang rahang atas, pembentukan gigi dan terkadang diikuti oleh *cleft palate* yang menyebabkan gangguan pada proses menelan, bicara dan gangguan pada jalan nafas. *Cleft palate* sering menyebabkan otitis media efusi. Hipotesis tingginya prevalensi otitis media efusi berhubungan dengan insersio muskulus levator veli palatini yang diduga abnormal.¹²

Cleft palate dapat terjadi sebagian atau keseluruhan, melibatkan hanya palatum mole atau meluas ke palatum durum. *Cleft palate* dapat merupakan kelainan tersendiri atau bersamaan dengan adanya *cleft lip*. *Isolated cleft palate* biasanya terkait dengan suatu sindroma.¹³ Pada kasus ini ditemukan *cleft palate* berkaitan dengan sindroma Pfeiffer.

Pada anak dengan gangguan bicara, harus dilakukan pemeriksaan audiologi untuk mengetahui fungsi pendengarannya. Dilakukan pemeriksaan BOA dan timpanometri untuk mengetahui fungsi dari telinga tengah. Apabila hasil BOA meragukan dapat dilakukan pemeriksaan dengan ABR.

Pemeriksaan audiometri dan timpanometri pada kasus ini didapatkan gangguan pendengaran dengan kurva tipe B pada kedua telinga. Pemeriksaan ABR didapatkan *mixed moderate severe hearing loss* telinga kanan dan *mixed severe hearing loss* telinga kiri. Pemeriksaan mikroskop

didapatkan gambaran otitis media efusi telinga kanan dan kiri. Adanya otitis media efusi pada kasus ini dapat merupakan salah satu penyebab terjadinya gangguan pendengaran.

Tuli konduksi sering disebabkan otitis media efusi. Anak-anak dengan gangguan pendengaran tipe konduktif yang disebabkan adanya cairan dalam telinga tengah pada tahun-tahun pertama kehidupan mempunyai risiko terjadinya keterlambatan bicara.¹²

Gangguan pendengaran dan kelainan otologik dapat merupakan gambaran penting dari sindroma Pfeiffer. Cremers (1981) melaporkan 1 kasus dengan tuli konduksi dan abnormalitas telinga tengah. Moore dkk (1995) mengemukakan 14 kasus dengan efusi telinga tengah. Vallino-Napoli (1996) melaporkan gangguan pendengaran pada 8 dari 9 pasien, 7 di antaranya merupakan tuli konduksi dan 1 tuli campuran. Gangguan pendengaran yang terjadi biasanya bilateral dan simetris dengan derajat yang bervariasi dari ringan sampai berat, sebagian besar derajat sedang atau berat. Kelainan otologik yang sering ditemukan adalah malformasi berupa stenosis atau atresia pars kartilago atau oseus kanalis akustikus eksternus, hipoplasia telinga tengah dan tulang pendengaran.¹⁴

Aspek kuratif kasus ini meliputi tindakan palatorafi dan pemasangan Grommet pada telinga kanan dan kiri. Operasi palatorafi pada kasus diharapkan dapat mencegah infeksi telinga tengah berulang. Pemasangan Grommet bertujuan mengurangi tekanan telinga tengah sehingga menurunkan rasa nyeri, risiko komplikasi otitis media, mengurangi risiko penurunan pendengaran akibat otitis media yang berkepanjangan. Pemasangan Grommet dan operasi palatorafi pada kasus awalnya direncanakan dilakukan bersamaan melalui kerja sama dengan Bagian Bedah Plastik, tetapi hal tersebut tidak terlaksana sehingga dilakukan dua tahap. Pemeriksaan audiologi

saat kontrol menunjukkan belum terdapat perbaikan yang berarti pada pendengaran, selanjutnya pasien dianjurkan menggunakan alat bantu dengar dan terapi bicara.

Penanganan pada kasus ini sesuai dengan algoritma dan prosedur Kolegium Ilmu Kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorok, Bedah Kepala dan Leher dimana pada kasus palatoskisis anak, dilakukan tahapan pemeriksaan timpanometri. Bila ditemukan otitis media efusi dilakukan pemasangan Grommet yang dapat dilakukan bersamaan dengan palatorafi pada usia 3-4 tahun dilanjutkan dengan terapi bicara.¹⁵

Pada sindroma Pfeiffer, terdapat deformitas tulang tengkorak yang menyebabkan gangguan pertumbuhan otak sehingga dapat terjadi gangguan proses kognitif yang diikuti oleh retardasi mental. Menurut Walker (2006), retardasi mental merupakan penyebab terbanyak keterlambatan bicara. Hampir 85% di antara anak-anak yang mengalami keterlambatan bicara disebabkan retardasi mental sedang (IQ 50-70).⁹

Pada kasus, hasil pemeriksaan kecerdasan menunjukkan IQ 61. Hasil tersebut menunjukkan kecerdasan pada taraf mental retardasi ringan sehingga perlu latihan lebih lanjut untuk meningkatkan kemampuan verbal dan motorik halusnya melalui terapi bicara sebagaimana yang telah dilakukan sejak sebelum dilakukan operasi palatorafi dan pemasangan Grommet.

Pada kasus tidak dilakukan penanganan sindaktili pada kaki karena dianggap tidak terlalu mengganggu dan dapat dilakukan koreksi oleh bagian rehabilitasi medik dengan memberikan sepatu khusus untuk mencegah terjadinya genu valgus. Penatalaksanaan kelainan ekstremitas pada sindroma Pfeiffer sangat beragam karena variasi klinis yang luas. Pada kelainan yang sangat mengganggu atau didapatkan nyeri hebat saat berjalan, harus dilakukan koreksi. Bila masih dapat berfungsi dengan baik tanpa

keluhan yang berarti, ditangani secara konservatif.^{4,16}

KESIMPULAN

Pada kasus ini dilaporkan pasien dengan sindroma Pfeiffer tipe I dengan gambaran klinis adanya kelainan anatomis dari kepala, hipoplasia midfasial minimal, *cleft palate*, ibu jari tangan besar dan lebar, serta *sindaktili* kaki. Pemeriksaan foto polos kepala didapatkan kraniosinostosis pada sutura koronaria. Di bidang THT-KL ditemukan *cleft palate* dengan otitis media efusi dan *mixed moderate severe hearing loss*.

Penanganan pasien dengan sindroma Pfeiffer dilakukan secara multidisiplin melalui kerjasama antara pediatri tumbuh kembang anak, psikiatri, mata, radiologi, rehabilitasi medik, bedah plastik rekonstruksi untuk palatorafi dan THT-KL untuk pemasangan Grommet, alat bantu dengar dan terapi bicara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Johnson R, Greinwald J. Genetic Hearing Loss. In: Bailey BJ, Johnson JT, eds. Head and Neck Surgery Otolaryngology. 4thed. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins, 2006:1305-6
2. Dhillon RS, East CA. Hearing loss- General Introduction and Childhood Etiology. In: Dhillon RS, East CA, eds. An Illustrated Colour Text Ear, Nose and Throat, Head and Neck Surgery. 2nded. London: Churchill Livingstone, 2000: 6-7
3. Jabs EW. Genetic Etiologies of Craniosynostosis: Pfeiffer Syndrome and FGFR 2 Extra Cellular Mutations and Paralogous Mutations in FGFR 1 and FGFR 3. In: Mooney MP, Siegel MI, eds. Understanding Cranial Anomalies Craniosynostosis and facial Clefting. New York: Wiley Liss Inc, 2002: 133

4. Ghali GE, Tharanon W, Sinn DP. Craniofacial Deformities: Introduction and Principles of Management. In: Greenberg AM, Prein J, eds. Craniomaxillofacial Reconstructive and Corrective Bone Surgery. New York: Springer, 2002: 671-92
5. Johnston MV, Kinsman S. Craniosynostosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17thed. Philadelphia: Saunders, 2004:1992-3
6. Vogels A, Fryns JP. Pfeiffer Syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:19. Available from: <http://www.OJRD.com/content/1/1/19>
7. Park MS, Yoo JE, Chung J, *et al.* A case of Pfeiffer Syndrome. J Korean Med Sci 2006; 21: 374-8
8. Shotelersuk v, Srivuthanas, Ittiwut c, *et al.* A case of Pfeiffer Syndrome type 1 with an A344P mutation in the FGFR2 gene. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001; 32:425-8
9. Tanuwidjaja S. Konsep Umum Tumbuh dan Kembang. Dalam: Narendra MB, Sularyo TS, Soetjningsih, Suyitno H, Ranuh IGN (penyunting). Buku Ajar Tumbuh Kembang Anak dan Remaja I Edisi Ke-1. Jakarta: Sagung Seto; 2002: 1-12
10. Panthaki ZJ, Armstrong MB. Hand Abnormalities Associated with Craniofacial Syndromes. J Craniofac Surg 2003; 14:709-712
11. Figueroa A.A, Friede H. Craniofacial Growth In Unoperated Craniofacial Malformations. Cleft Palate Craniofac J, 2000; 37(5):431-445
12. Witt PD. Craniofacial, Cleft Palate. Craniofacial, Cleft Palate. 2009. Available from : <http://www.emedicine.medscape.com/article/878062-overview>
13. Tolarova MM. Cleft lip and palate. 2006. Available from : <http://www.emedicine.com/ped/topic2679.htm>
14. Vallino LD, Napoli. Audiologic and Otologic characteristics of Pfeiffer Syndrome. Cleft Palate-Craniofacial Journal, 1996; 33(6):524-9
15. Perhimpunan Dokter Spesialis THT-KL Indonesia. Guideline Kelompok Studi Plastik & Rekonstruksi : celah bibir dan palatum. 2007
16. Oyamada MK, Ferreira HS, Haff M. Pfeiffer syndrome type 2 case report. Med J 2003; 121(4):176-179