



Diagnosis dan Tatalaksana Sindrom *Treacher Collins*

Bertha Kawilarang

RS Bhakti Asih, Tangerang, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom *Treacher Collins* adalah penyakit genetik langka yang menyebabkan berbagai malformasi kongenital terutama di kraniofasial. Diagnosis dapat ditegakkan sejak periode prenatal atau postnatal, analisis genetik untuk menentukan adanya mutasi gen merupakan diagnosis definitif. Tatalaksana multidisiplin dengan perencanaan tindakan operatif ataupun non-operatif sejak lahir hingga usia dewasa.

Kata kunci: Diagnosis, malformasi kraniofasial, sindrom *Treacher Collins*, tatalaksana

ABSTRACT

Treacher Collins syndrome is a rare genetic disease which causes various congenital malformations mainly in the craniofacial region. Diagnosis can be made in prenatal or postnatal period, genetic analysis to determine gene mutation remains as definitive diagnosis. Management requires a multidisciplinary approach, with of either operative or non-operative planning since birth to adult. **Bertha Kawilarang. Diagnosis and Management of Treacher Collins Syndrome**

Keywords: Craniofacial malformation, diagnosis, management, Treacher Collins syndrome

PENDAHULUAN

Sindrom *Treacher Collins* atau disebut juga sindrom *Franceschetti-Zwahlen-Klein* merupakan suatu penyakit genetik langka. Sindrom ini meliputi kelainan kraniofasial, yang disebabkan oleh disgenesis jaringan di arkus brankial satu dan dua.¹ Disgenesis merupakan perkembangan organ abnormal pada masa embriologi. Sindrom ini pertama kali ditemukan oleh dokter spesialis mata dari Inggris, Edward Treacher Collins, yang kemudian dipublikasikan dalam jurnal pada tahun 1900.² Pada tahun 1949, Fransceschetti dan Klein mengulas kembali paparan sindrom ini dan menyebutnya suatu disostosis mandibulofasial.^{1,2} Disostosis merupakan kelainan perkembangan tulang terutama pada tahap osifikasi tulang. Tatalaksana awal sindrom *Treacher Collins* meliputi proteksi patensi jalan napas, mata, serta perkembangan auditorik dan neurologis.³ Namun, secara keseluruhan tatalaksana kasus mengikuti prinsip bedah kraniofasial, yaitu manipulasi tulang yang selanjutnya diikuti oleh rekonstruksi jaringan lunak lainnya.⁴

EPIDEMIOLOGI

Sindrom *Treacher Collins* merupakan kondisi yang diturunkan secara autosomal dominan.¹

Kelainan pada sindrom ini memiliki karakteristik hipoplasia jaringan lunak kraniomaksilofasial dan hipoplasia arkus brankial satu dan dua.^{1,2} Insidensnya diperkirakan 1 dari 25,000 dan 1 dari 50,000 kelahiran hidup.⁵ Tidak ada predileksi jenis kelamin tertentu. Sebanyak 60% kasus adalah akibat mutasi *de novo*.^{1,5} Belum ditemukan adanya korelasi antara genotip dan fenotip tertentu.⁵ Hampir seluruh kasus didiagnosis saat lahir; namun pada kasus berat dengan adanya dismorfologi wajah tipikal, kondisi ini dapat didiagnosis lebih awal saat prenatal melalui ultrasonografi. Pada kasus ringan, sindrom ini dapat tidak terdiagnosis saat lahir.^{2,5}

ETIOLOGI

Studi genetik menunjukkan bahwa sindrom *Treacher Collins* disebabkan oleh kelainan pada kromosom 5q32-q33.1.⁴ Didapatkan mutasi jenis delesi pada gen TCOF1 (*Treacle Ribosome Biogenesis Factor 1*) yang terdiri atas 26 exon dan mengkode sebanyak 1411 protein asam amino yang disebut *treacle*.⁴ Kadar ekspresi TCOF1 terbanyak ditemukan pada sel *crest of neural folds* dan arkus faringeal satu. Adanya mutasi delesi menyebabkan berkurangnya *neural crest cells* (NCC) yang berperan pada perkembangan embriologis

daerah kraniofasial melalui transkripsi gen yang menghasilkan protein *treacle*.^{2,4} Hal ini didukung oleh studi pada mencit bahwa mutasi pada TCOF1 terbukti menurunkan jumlah NCC melalui peningkatan apoptosis.^{6,7} Selain itu, pada 9% kasus didapatkan juga mutasi pada gen POLR1C dan POLR1D yang berperan pada transkripsi RNA.¹ Beberapa studi melaporkan adanya pola diturunkannya gen POLR1C secara autosomal resesif.^{1,2}

KLINIS

Karakteristik sindrom *Treacher Collins* sangat khas dan berbeda dari sindrom lainnya. Hampir seluruh kelainan disebabkan oleh kelainan arkus faringeal satu dan dua. Kelainan lain dapat meliputi beberapa organ antara lain okular dan periorbital, aurikuler, zigoma, maksila, dan mandibula.⁵ Umumnya pasien memiliki tingkat intelegensi normal, namun dapat dijumpai tuli ataupun anomali daerah genital.⁸

Okular dan Periorbital

Salah satu ciri khas sindrom *Treacher Collins* adalah dismorfisme bola mata disertai hipoplasia tulang zigoma dan bentuk elipsoid.² Akibat hipoplasia zigoma dan kurang terbentuknya struktur dinding lateral



bola mata, bola mata tampak lebih menonjol.⁴ Prominensia bagian nasal dan maksila umumnya normal namun pada beberapa kasus dapat ditemukan juga enoftalmus.⁵ Fisura palpebra yang tampak tertarik ke bawah atau "down-slanting" menunjukkan presentasi "anti-mongoloid".⁹

Struktur jaringan lunak di sekitar mata umumnya hipoplastik atau kurang terbentuk. Bagian kelopak mata bawah sering tipis dan terdapat lekukan yang disebut koloboma.^{1,2} Selain itu, otot orbikularis oris dan kelenjar Meibomian juga tidak dapat ditemukan.⁴ Presentasi klinis patognomonis lainnya adalah margin kelopak mata dengan laksitas signifikan, dan hilangnya bulu mata terutama pada bagian sepertiga medial kelopak mata bawah.⁵ Selain itu, dapat ditemukan atresia duktus lakrimalis dan hilangnya pungta mata.^{1,5}

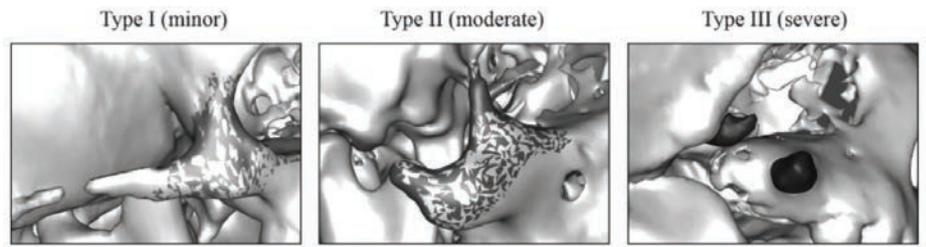
Sebanyak 33% pasien dapat mengalami kebutaan, 37% strabismus, dan pada sebagian kasus dapat ditemukan katarak kongenital, bahkan sampai anoftalmia.^{1,2} Berbagai kelainan mata tersebut dapat disebabkan oleh kondisi ambliopia oleh adanya jaringan parut pada kornea, strabismus, ataupun kelainan refraksi mata berat.^{1,4} Namun, pada sebagian besar penyandang sindrom ini, visus tetap normal karena perkembangan retina tidak melalui arkus brankial, sehingga setidaknya pasien memiliki satu sisi mata dengan visus normal.¹⁰



Gambar 1. Karakteristik orbital pasien sindrom Treacher-Collins⁵

Aurikular

Sebanyak 87% kasus *Treacher Collins* disertai malformasi bagian telinga.¹¹ Gejala klinis yang menonjol adalah deformitas telinga eksternal, yaitu mikrotia bilateral atau anotia,



Gambar 3. Klasifikasi kelainan zigoma menurut morfologi dan volume²

Tipe 1 (Minor): Terdapat seluruh komponen zigoma

Tipe 2 (Moderat): Terdapat hanya sebagian komponen zigoma

Tipe 3 (Berat): Tidak terdapat komponen zigoma

disertai posisi telinga atau garis rambut lebih rendah pada 48% kasus.¹¹ Selain itu, umumnya ditemukan stenosis atau atresia meatus auditorik eksterna. Membran timpani juga umumnya memiliki deformitas bentuk.^{3,5} Walaupun bagian dalam telinga secara morfologis normal, namun dari segi fungsi, ditemukan tuli konduktif;¹⁰ derajatnya dapat bervariasi pada setiap pasien.¹²



Gambar 2. Mikrotia, telinga letak rendah dan garis rambut lebih rendah¹

Zigoma

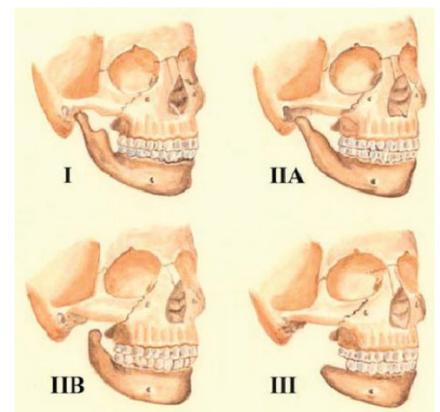
Kelainan struktur wajah tengah merupakan gejala klinis patognomonis lain. Adanya hipoplasia zigoma berdampak pada lebar struktur wajah tengah yang lebih pendek.¹² Hal ini diperkuat oleh studi Posnick, *et al*,¹³ melalui foto CT aksial yang menunjukkan jarak dan panjang arkus zigoma lebih pendek.^{1,2,14} Derajat deformitas zigoma diklasifikasikan menurut morfologi dan volume.⁵ (**Gambar 3**)

Maksila dan Mandibula

Deformitas mandibula pada pasien sindrom *Treacher Collins* sangat bervariasi bahkan dapat mencakup seluruh spektrum hipoplasia

mandibula.¹⁴ Dampak karakteristik retrognathia yang prominen adalah bentuk wajah pasien yang sangat konveks disertai malformitas bentuk mandibula.¹⁵ Sudut mandibula tidak terbentuk secara signifikan bahkan dapat tidak tampak sama sekali.^{10,15}

Antegonial notch yang merupakan bagian perbatasan bawah ramus yang menyatu dengan mandibula, tampak lebih tinggi disertai dengan jarak 1/3 bawah wajah yang memendek.¹² Bagian ini juga dapat terputar searah jarum jam, sehingga menimbulkan bentuk wajah sangat konveks.¹² Menurut proporsi wajah, panjang bagian wajah posterior memendek, sedangkan bagian bawah anterior wajah makin panjang.⁵ Penilaian deformitas mandibula akibat hipoplasia dapat diklasifikasikan menurut modifikasi Kaban/Mulliken.⁵ (**Gambar 4**)



Gambar 4. Klasifikasi Kaban/Mulliken⁵

Tipe I : Arsitektur normal dengan ukuran mandibula dan TMJ lebih kecil Tipe IIA: Hipoplasia mandibula moderat dengan hipoplasia ramus dan kondilus, dengan perkembangan posisi TMJ normal Tipe IIB: Hipoplasia mandibula moderat-berat dengan hipoplasia ramus dan kondilus, dengan sendi TMJ malposisi ke inferior, medial, dan anterior Tipe III: Tidak ada ramus mandibula sama sekali



Organ Lain

Bagian hidung pasien sering digambarkan seperti berbentuk paruh.⁸ Hal ini disebabkan oleh hipoplasia jaringan sekitar yang menghasilkan ketidakseimbangan wajah.⁵ Namun, jika dilihat dari studi antropometrik tidak ditemukan kelainan ukuran ataupun bentuk hidung.^{5,8}

Abnormalitas struktur organ lain juga sering ditemukan seperti atresia koana, celah palatum bentuk komplit ataupun submukosa, tidak terbentuknya kelenjar parotis, malformasi tulang belakang servikal, ataupun penyakit jantung kongenital.¹⁶ Namun, kelainan-kelainan tersebut bukan merupakan karakteristik utama dan tidak selalu ditemukan pada pasien.¹⁶

DIAGNOSIS

Analisis genetik merupakan metode definitif untuk diagnosis sindrom *Treacher Collins* secara prenatal atau postnatal.⁹

Umumnya tampilan struktur wajah mulai dapat terlihat pada usia kehamilan 30 minggu. Namun, kemampuan ultrasonografi 2-dimensi terbatas dan tidak cukup untuk menilai profil fetus.⁵ Penggunaan ultrasonografi 3-dimensi lebih diunggulkan karena dapat mendeteksi berbagai karakteristik seperti adanya fisura palpebra yang lebih turun, mikrognatia, bentuk telinga yang lebih turun ataupun mikrotia.^{9,11} Ultrasonografi juga dapat mendeteksi adanya polihidramnion, yang dapat mengarah ke pemeriksaan penunjang lain.^{5,6} Amniosentesis dapat mengidentifikasi mutasi gen dan menyingkirkan kelainan disostosis wajah lainnya seperti sindrom Goldenhar atau sindrom Nager.^{4,6} Pada keluarga dengan risiko tinggi disarankan konseling genetik.⁵

TATALAKSANA

Sebuah tim multidisiplin dilibatkan untuk koordinasi tatalaksana bidang oral, okular, dental, pediatrik, serta kraniofasial.⁴

Secara umum, tatalaksana dibagi dalam 3 fase.^{4,5} Pada fase pertama yaitu saat lahir sampai usia 2 tahun, penanganan jalan napas dan masalah *feeding* merupakan fokus utama.¹⁷ Pada fase kedua, yaitu usia 2 sampai 12 tahun, mulai dilakukan terapi wicara dan rekonstruksi bagian atas wajah baik dengan transplantasi tulang ataupun tandur tulang yang terovaskularisasi. Pada fase ketiga, yaitu

usia 13 sampai 18 tahun, bedah ortognatik dengan revisi lanjutannya atau transplantasi tulang kembali.^{2,5} Tatalaksana pembedahan pada pasien sindrom *Treacher Collins* dapat dilakukan sesuai usia (**Gambar 6**).

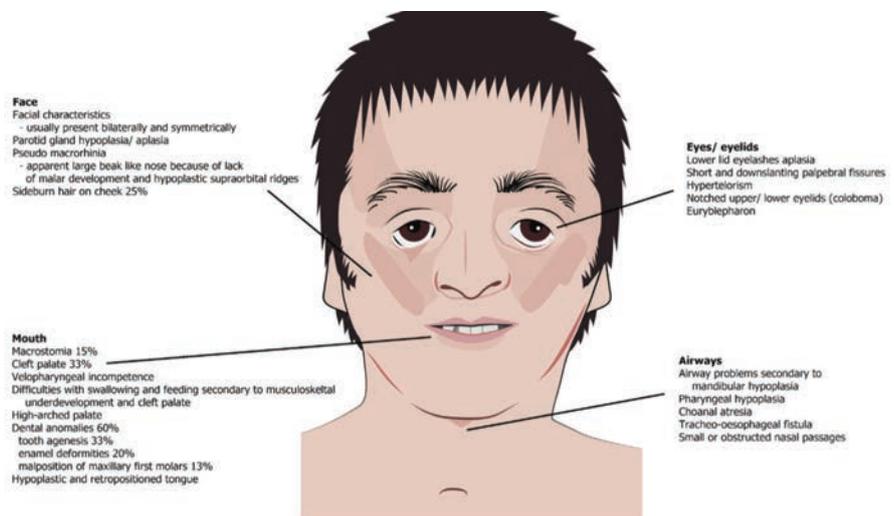
Jalan Napas dan Mandibula

Rencana pre-operatif dan evaluasinya harus dimulai sedini mungkin. Umumnya saat lahir, pasien sindrom *Treacher Collins* membutuhkan trakeostomi untuk menjaga patensi napas.^{2,4} Hal ini disebabkan obstruksi pernapasan merupakan masalah utama yang sering menyebabkan apnea tidur obstruktif bahkan berujung pada insufisiensi pernapasan yang mengancam nyawa.¹ Plomp, *et al*,¹⁸ menemukan sebanyak 54% pasien mengalami apnea tidur derajat moderat. Pada kasus berat, tim bedah kraniofasial segera mengevaluasi pasien yang dirawat di ruangan intensif neonatal.

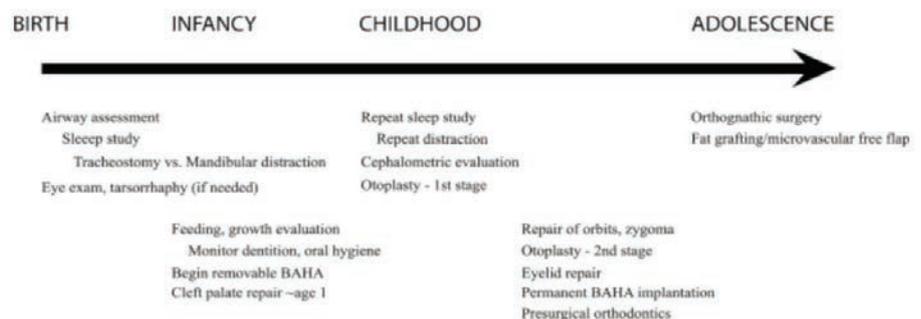
Saturasi oksigen penting karena lidah pasien umumnya lebih besar dibandingkan rongga mulut disertai mikrognatia, sehingga rentan

terjadi desaturasi saat dalam posisi supinasi.⁴ Untuk pencegahan, pasien disarankan dalam posisi pronasi atau dekubitus sebagai tatalaksana awal.^{4,17} Pemeriksaan penunjang lain yang sering diperlukan antara lain polisomnografi, laringoskopi, atau bronkoskopi.^{1,2} Pemeriksaan tersebut dapat menentukan penyebab apnea, serta derajat obstruksinya.¹⁷ Kesulitan *feeding* juga harus dievaluasi dan ditatalaksana dengan pemberian nutrisi parenteral atau enteral.¹⁷

Tatalaksana operatif diindikasikan jika jalan napas terganggu akibat obstruksi lidah atau retrognatia dan hipoplasia mandibula, sehingga tindakan konservatif seperti perubahan posisi saja tidak cukup.⁵ Prosedur operasi adalah osteogenesis mandibula distraksi, operasi adhesi lidah-bibir, dan trakeostomi.⁴ Tujuan utama pembedahan adalah dekanulasi atau pencegahan trakeostomi serta mengurangi derajat apnea tidur obstruktif.⁴ Walaupun tindakan memperbaiki maloklusi atau estetik wajah dapat dilakukan pada usia dini, koreksi



Gambar 5. Karakteristik tipikal wajah pasien sindrom Treacher Collins⁴



Gambar 6. Skema tatalaksana komprehensif menurut usia pasien²



tersebut jarang dapat bertahan hingga dewasa, sehingga perlu diulang bertahap pada usia lebih dewasa.^{5,17}

Dental dan Palatum

Celah palatum terjadi pada hampir 1/3 pasien sindrom *Treacher Collins*.^{14,19} Belum rekomendasi saat operasi celah palatum; terdapat peningkatan risiko fistula setelah operasi akibat perfusi mukosa yang kurang optimal.¹⁹ Selain itu, pada perawatan post-operatif juga perlu rehabilitasi wicara dan bahasa secara berkala.^{17,19}

Masalah lain yang sering ditemukan adalah maloklusi, 94% pasien memiliki malposisi gigi anterior.¹⁴ Pengawasan ortodonti dimulai saat gigi permanen sudah tumbuh lengkap, dan tindakan ortognatis dapat dilakukan saat remaja.⁹ Evaluasi higienitas gigi dan oral penting sejak dini karena pasien sindrom *Treacher Collins* memiliki kelainan kelenjar saliva yang rentan menyebabkan mulut kering dan meningkatkan risiko karies.¹⁴

Periorbital

Jaringan periorbital hipoplastik merupakan salah satu karakteristik patognomonis.^{2,5} Intervensi pembedahan diutamakan untuk meminimalisir risiko desikasi kornea dan jaringan parut, selain untuk memperbaiki deformitas estetik.⁸ Teknik untuk memperbaiki abnormalitas kelopak mata bawah antara lain adalah Z-plasti, tandur muskulokutaneus, dan

kantopeksi.⁴ Namun, kekurangan dari hampir seluruh teknik tersebut adalah bekas jaringan parut yang tampak jelas dan deformitas permukaan kulit.⁴

Tatalaksana hipoplasia zigomatiko-malar umumnya dilakukan dengan transplantasi tulang saat anak berusia di atas 7 tahun.⁵ Namun, karena tingkat resorpsi transplan tulang tinggi pada regio malar, direkomendasikan penggunaan transplan terovaskularisasi seperti tandur arteri temporal osteoperiosteal.²⁰ Teknik operasi lain untuk merekonstruksi wajah bagian tengah adalah dengan teknik *advancement* Lefort I atau II untuk mereposisi maksila ke bentuk normal.^{4,5}

Telinga dan Pendengaran

Deformitas aurikula eksternal umumnya disertai stenosis atau atresia meatus auditorik eksternal.¹¹ Akibat malformasi tersebut, 96% pasien mengalami berbagai derajat tuli.⁶ Tingkat pendengaran berkurang juga berdampak pada kelainan bicara ataupun perkembangan oral.¹¹ Pasien harus dievaluasi secara komprehensif oleh dokter spesialis telinga hidung tenggorok, audiologis, ahli bicara, serta ahli bahasa patologis.⁶

Teknik autologus juga direkomendasikan sebagai metode rekonstruksi telinga yang umum dilakukan dengan implan polietilen.¹⁴ Namun, belum ada studi yang merekomendasikan usia tertentu untuk

melakukan pembedahan telinga. Selain itu, untuk merekonstruksi garis rambut yang terletak lebih rendah, dapat dilakukan tindakan pengangkatan rambut dengan laser.¹ Selanjutnya rencana multidisiplin untuk menentukan letak dan saat penanaman alat bantu dengar terutama jika operasi mikrotia akan dilakukan,⁴ karena kedua prosedur tersebut terletak pada regio anatomis yang sama.¹ Penanganan kelainan pendengaran umumnya dengan pemasangan alat bantu dengar jenis *bone-anchored* sebelum operasi rekonstruksi telinga definitif.^{4,17} Hal ini bertujuan untuk mencegah keterlambatan perkembangan bahasa selama menunggu tindakan operasi rekonstruksi telinga.¹⁷

SIMPULAN

Sindrom *Treacher Collins* merupakan kumpulan penyakit kompleks yang berdampak pada banyak fungsi pasien. Pasien harus segera dirujuk ke pusat khusus melibatkan tim multidisiplin. Tatalaksana rekonstruktif penting untuk menunjang perkembangan sosial dan psikologis pasien.¹⁷ Teknik kraniofasial merupakan protokol penanganan utama, walaupun jenis, saat, dan teknik operasi mandibula masih terus berkembang.^{5,17} Pasien dan keluarga pasien perlu diedukasi akan adanya operasi bertahap pada masa kanak-kanak, bahkan dimulai sangat dini saat masih neonatus. Studi perlu dilakukan untuk tatalaksana sindrom *Treacher Collins* yang lebih tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aljerian A, Gilardino MS. Treacher Collins syndrome. Clin Plast Surg [Internet]. 2018;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.11.005>
2. Chang CC, Steinbacher DM. Treacher Collins syndrome. Semin Plast Surg. 2012;26(2):83–90.
3. Vesna A. Treacher collins syndrome. Int Biol Biomed J. 2017;3(4):1–5.
4. Cobb ARM, Green B, Gill D, Ayliffe P, Lloyd TW, Bulstrode N, et al. The surgical management of Treacher Collins syndrome. Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2014;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.02.007>
5. Havlik RJ. Treacher Collins syndrome. In: Thorne CH, ed. Grabb and Smith's plastic surgery. 7th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 295–311.
6. Mehrotra D, Hasan M, Pandey R, Kumar S. Clinical spectrum of Treacher Collins syndrome. J Oral Biol Craniofacial Res [Internet]. 2011;1(1):36–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2212-4268\(11\)60009-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2212-4268(11)60009-2)
7. Sakai D, Dixon J, Achilleos A, Dixon M, Trainor PA. Prevention of Treacher Collins syndrome craniofacial anomalies in mouse models. Nat Commun [Internet]. 2016;7:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms10328>
8. Sharma R, Sharma B, Babber M, Singh S, Jain G. Treacher Collins syndrome : A case report and review of ophthalmic features. Taiwan J Ophthalmol [Internet]. 2016;1(4):2–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjo.2016.07.002>
9. Shetty SB, Thomas A, Pidamale R. Treacher Collins syndrome : A case report and a brief review on diagnostic aids. Int J Clin Pediatr Dent. 2011;4(December):235–9.
10. Jensen-Steed G. Treacher Collins syndrome. Adv Neonatal Care. 2011;11(6):389–94.
11. Kumar T, Puri G, Konidena A, Arora N. Treacher Collins syndrome: A case report and review of literature. J Indian Acad Oral Med Radiol. 2015;27(3):25–8.
12. Kummer AW. Treacher Collins syndrome. In: Cleft Palate and Craniofacial Conditions. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2014. p. 92–4.
13. Posnick J, Tiwana P, Costello B. Treacher Collins syndrome: Comprehensive evaluation and treatment. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2004;16(4):503–23.
14. Bartzela TN, Carels C, Maltha JC. Update on 13 syndromes affecting craniofacial and dental structures. Syndr Affect Orofac Struct A Rev. 2017;8(December):1038–63.
15. Martelli-Junior H, Coletta RD, Miranda R, Barros L De, Swerts M, Bonan P. Orofacial features of Treacher Collins syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Buccal. 2009;14(7):344–8.



16. Konstantinidou AE, Tasoulas J, Kallipolitis G, Gasparatos S, Velissariou V, Paraskevaku H. Mandibulofacial dysostosis (Treacher-Collins syndrome) in the fetus : Novel association with pectus carinatum in a molecularly confirmed case and review of the fetal phenotype. Birth Defects Res. 2013;780(November):774–80.
17. Thompson JT, Anderson PJ, David DJ, Fracs P. Treacher Collins syndrome: Protocol management from birth to maturity. J Craniofac Surg. 2009;20(6):2028–35.
18. Plomp R, Bredero-Boelhouwer H, Joosten K. Obstructive sleep apnoea in Treacher Collins syndrome: Prevalence, severity and cause. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41(6):696–701.
19. Sumbh SG, Pagare J, Sumbh B. Treacher collins syndrome - Report of a classical case. J Cleft Lip Palate Craniofacial Anomalies. 2017;4(1):69–72.
20. Konofaos P, Arnaud E. Early fat grafting for augmentation of orbitozygomatic region in Treacher Collins syndrome. J Craniofac Surg. 2015;26(4):1258–60.



*Update your Event on
Kalbemed.com*

