

**I Gusti Ngurah Mayura, Made Ratna Saraswati**

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/

Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali

email: medicina_fkudayana@yahoo.co.id

Abstrak

Penyakit trofoblas gestasional (PTG) merupakan sebuah kondisi yang terkait dengan adanya jaringan trofoblastik plasenta setelah fertilisasi normal atau abnormal yang spektrumnya dari mola hidatidosa sampai keganasan. Krisis tiroid mencerminkan status ekstrim dari spektrum tirotoksikosis. Terjadinya PTG dengan hipertiroid dapat menjadi krisis tiroid pasca-operasi atau kuretase. Subunit pada *human chorionic gonadotropin* (hCG), mirip dengan subunit *luteinising hormone* (LH) dan dapat mengaktifkan reseptor *tyrotropin stimulating hormone* (TSH) ketika diproduksi dalam jumlah berlebihan dan menginduksi tirotoksikosis. Kasus adalah seorang wanita berusia 24 tahun datang dengan keluhan badan lemas, sesak napas, demam, dan batuk, dengan riwayat mola hidatidosa. Pada pemeriksaan fisis didapatkan takikardi, pireksia, dispne, ronki, dan massa abdominal. Dari toraks foto didapatkan gambaran metastasis paru dan infeksi paru, pada pemeriksaan penunjang didapatkan peningkatan penanda tumor, hipertiroid, dan peningkatan skor untuk krisis tiroid. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang mendukung diagnosis PTG dengan metastasis paru, infeksi paru, dan krisis tiroid. [MEDICINA.2016;47(3):47-51].

Kata kunci: *penyakit trofoblas gestasional, mola hidatidosa, krisis tiroid*

Abstract

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a condition associated with the trophoblastic tissue of the placenta after normal or abnormal fertilization, which the spectrum from hydatidiform mole to malignancy. Thyroid storm reflects the extreme state of thyrotoxicosis spectrum. The GTD with hyperthyroidism can be a thyroid storm post-surgery or curettage. The subunit of human chorionic gonadotropin (hCG), similar to the subunit of luteinising hormone (LH) and can activate the receptor of tyrotropin stimulating hormone (TSH) receptor when produced excessively and induced thyrotoxicosis. The case was a 24 year old women came with complaints of weakness, shortness of breath, fever, and cough, with a history of hydatidiform mole. On physical examination found tachycardia, pyrexia, dyspnea, crackles, and abdominal mass. Obtained from thorax photo illustration lung metastasis and pulmonary infection, from laboratorium found increase in tumor marker, hyperthyroidism, and increase score for thyroid storm. Base on history, physical examination, and laboratorium support the diagnosis of PTG with lung metastasis, pulmonary infection, and thyroid storm. [MEDICINA.2016;47(3):47-51].

Keywords: *gestational trophoblast disease, hydatidiform mole, thyroid storm*

Pendahuluan

Penyakit trofoblas gestasional (PTG) merupakan sebuah kondisi yang terkait dengan adanya jaringan trofoblastik plasenta setelah fertilisasi normal atau abnormal yang spektrumnya dari mola hidatidosa sampai keganasan (koriokarsinoma), dan merupakan komplikasi yang jarang pada kehamilan.^{1,2}

Tirotoksikosis merupakan gejala klinis yang terjadi ketika jaringan terpapar oleh hormon tiroid dengan kadar tinggi di sirkulasi. Penyebab paling sering yaitu *Grave's hipertiroidism*. Krisis tiroid mencerminkan status fisiologis ekstrim dari spektrum tirotoksikosis, kejadiannya jarang tetapi tingkat mortalitasnya tinggi.³ Kejadian PTG dengan hipertiroid dapat disertai komplikasi berat seperti payah jantung akut, atau krisis tiroid pasca-operasi atau kuretase.⁴

Berikut kami laporkan sebuah kasus seorang wanita dengan riwayat mola hidatidosa yang bertransformasi menjadi PTG dan krisis tiroid. Kasus ini diangkat karena kasusnya jarang dan dapat mengancam nyawa.

Ilustrasi kasus

Seorang wanita, usia 24 tahun, agama Hindu, suku Bali, dikonsulkan oleh Bagian Kebidanan dan Kandungan ke Bagian Ilmu Penyakit Dalam pada tanggal 7 November 2013 (masuk rumah sakit 31 Oktober 2013) dengan diagnosis PTG stadium III + anemia + efusi pleura bilateral + hipoalbumin + tirotoksikosis, rencana kemoterapi *methotrexate* (MTX)/ aktinomisin D. Penderita mengeluh badan lemas sejak 1 minggu, yang dirasakan sampai pasien tidak bisa melakukan aktivitas seperti biasanya dan hanya ingin istirahat

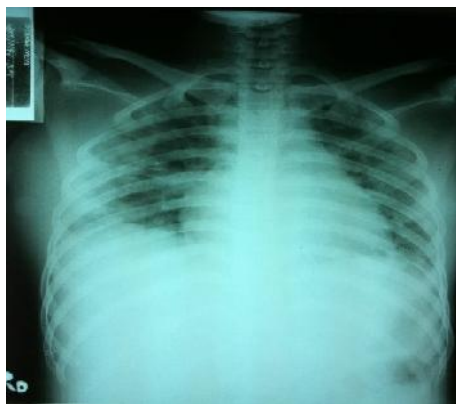
di tempat tidur. Pasien juga mengeluh nyeri perut bagian bawah yang dirasakan hilang timbul dan bertambah berat belakangan ini. Keluhan lain yang dirasakan pasien yaitu rasa berdebar, panas badan 3 hari yang dirasakan sampai panas tinggi dan membaik setelah diberikan obat penurun panas tetapi beberapa saat panasnya timbul kembali. Batuk 3 hari dengan dahak berwarna kuning, berkerengat, kuning pada kulit tetapi tidak disadari sejak kapan mulai kuningnya. Penderita juga mengeluh sesak napas yang tidak membaik dengan perubahan posisi.

Pasien dengan riwayat hamil anggur (mola hidatidosa), dan dikatakan sudah dioperasi 1 tahun yang lalu di rumah sakit kabupaten. Riwayat kemoterapi disangkal. Setelah operasi, pasien tidak pernah periksa ke rumah sakit dan baru datang saat ini. Riwayat sakit jantung, kencing manis, asma, dan sakit ginjal, disangkal. Tidak ada anggota keluarga lainnya yang menderita penyakit sama dengan penderita. Penderita merupakan seorang ibu rumah tangga.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan dengan kesadaran kompos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, laju nadi 110 x/menit, laju napas 24 x/menit, suhu aksila 37,8°C, dan *body mass index*

(BMI) 18,6 kg/m². Pada mata didapatkan anemia, eksoftalmus tidak ada. Pemeriksaan leher, kelenjar tiroid tidak ada. Pada pemeriksaan toraks didapatkan S1 dan S2 tunggal reguler murmur negatif, suara napas menurun pada basal kedua paru, dan ronki pada paru kanan. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan massa suprapubik ukuran 5x6 cm, padat, dengan nyeri tekan, bising usus masih dalam batas normal. Akral pada ekstremitas hangat dan didapatkan udem pada kedua tungkai bawah.

Pada pemeriksaan darah rutin menunjukkan hasil WBC 15.000/uL, Hgb 8,1 g/dL, Hct 25,2, dan Plt 257.000/uL. Pemeriksaan kimia darah didapatkan albumin 1,8 g/dL, BUN 10 mg/dL, kreatinin serum 0,53 mg/dL, FT4 4,72 ng/dl, TSHs 0,058 uIU/ml, dan -hCG 586 mIU/ml. Dari pemeriksaan analisis gas darah didapatkan pH 7,43, HCO₃⁻ 14,6 mmol/L, Na 137 mmol/L, dan K 2,1 mmol/L. Dari pemeriksaan urin didapatkan pH 6,0, leukosit 25 mg/dL (+1), protein 25 mg/dL (+1), sedimen leukosit banyak/lp, sedimen eritrosit banyak/lp, *cast* tidak ada. Pada pemeriksaan foto toraks didapatkan gambaran nodul multipel dapat merupakan proses metastasis, efusi pleura bilateral minimal, dan infiltrat pada parakardial kanan (**Gambar 1**).



Gambar 1. Foto toraks penderita.

Pasien didiagnosis dengan PTG stadium III dengan metastasis paru, krisis tiroid, hipokalemia *e.c. shift*, efusi pleura bilateral, anemia ringan hipokromik mikrositer *e.c. suspek anemia of chronic disorders* (ACD) *dd* anemia defisiensi besi (ADB), *hospital aquired pneumonia* (HAP) + sepsis, hipoalbumin *e.c.* inflamasi kronis, dan infeksi saluran kemih (ISK).

Penderita diberikan terapi infus NaCl 0,9% + 50 mEq KCl dengan tetesan 20 tetes/menit, *loading propylthiouracil* (PTU) 600 mg dilanjutkan 3x200 mg, propranolol 3x20 mg, lugol 3x6 tetes, deksametason 3x2 mg, seftazidim 3x1 gram, siprofloksasin 2x400 mg, ambroksol 3xC1, dan

parasetamol 3x500 mg. Perkembangan keadaan pasien bertambah berat dan akhirnya meninggal tiga hari kemudian.

Diskusi

Penyakit trofoblas gestasional merupakan istilah yang digunakan untuk menjelaskan lesi maligna yang berasal dari villi korionik dan trofoblas ekstravili, dengankarakteristik: muncul dari korion fetus, memproduksi *human chorionic gonadotrophin* (hCG), dan berespon baik terhadap kemoterapi.⁵

Mola hidatidosa merupakan lesi trofoblastik yang ditandai oleh pembengkakan hidrofik

(vakuolar) dari vili korionik dan proliferasi trofoblastik.¹ Kejadian mola hidatidosa di Amerika Serikat sekitar 1% dari 1.000-2.000 kehamilan dan transformasi maligna terjadi sekitar 6%-19%.⁶ Prevalens hipertiroidisme selama kehamilan mola sekitar 7%. Krisis tiroid terjadi pada 2-4% wanita hamil dengan hipertiroidisme dan mortalitasnya 20-30%.^{7,8}

Spektrum klinisnya PTG dari kehamilan mola non-invasif sampai *gestasional trophoblastic neoplasm* atau PTG metastatik, dan ditandai dengan adanya penanda tumor, subunit -hCG.¹ Secara klinis PTG diklasifikasikan menjadi metastatik dan non-metastatik.⁵ Pada kasus dengan riwayat operasi mola hidatidosa satu tahun sebelumnya dan sekarang dengan gambaran metastasis ke paru sehingga diduga sebagai mola hidatidosa yang bertransformasi menjadi koriokarsinoma.

Gejala klinis PTG antara lain: pembesaran uterus, perdarahan pervaginam, dan kiste tesa lutein persisten pada ovarium merupakan dugaan PTG pasca-mola. Metastasis PTG terjadi menyebar melalui darah ke paru (80%), vagina (30%), otak (10%), dan hati (10%).⁹ Gambaran klinis krisis tiroid ditandai oleh 4 gambaran utama: demam, takikardi atau aritmia supraventrikel, gejala sistem saraf pusat, dan gejala gastrointestinal.⁴ Gejala klinis krisis tiroid sesuai dengan dekomposisi fungsi organ yang terkena, tanda dan gejala klasiknya seperti diajukan oleh Burch dan Wartofsky yaitu: panas tinggi, berkeringat, dekomposisi jantung, udem perifer, kongesti paru, takiaritmia, disfungsi neurologi, disfungsi hati, ikterus, nyeri perut, mual muntah, dan diare dapat terjadi.³ Pada kasus, penderita datang dengan keluhan badan lemas, rasa berdebar, panas badan, batuk, berkeringat, sesak napas, dan nyeri perut.

Trofoblas dapat dibedakan menjadi 3 kelompok (sitotrofoblas, sinsitiotrofoblas, dan trofoblas).¹ Penyakit trofoblas ganas ditandai dengan proliferasi abnormal dari epitelium trofoblastik.¹⁰ Pasien dengan PTG mengalami hipertiroidisme karena sekresi -hCG dalam jumlah besar, dapat menstimulasi reseptor *tyrotropin stimulating hormone* (TSH) dan menyebabkan hipertiroidisme.²

Subunit -hCG mirip dengan subunit LH. Studi menunjukkan -hCG dapat mengaktifkan reseptor TSH ketika diproduksi berlebihan dan menginduksi tirotoksikosis. Lebih dari 40% pasien dengan -hCG > 50.000 mIU/ml memiliki hipertiroid secara biokimia.¹¹

Konsentrasi -hCG serum sekitar 200.000 mIU/ml menunjukkan supresi TSH (0,2 mIU/mL) pada 67% kasus, dan kadar sekitar 400.000 mIU/ml memberikan supresi pada 100% kasus.¹⁰ Aktivitas tirotropik hCG mengacu pada struktur homolog dengan TSH dan hubungan langsung antara -hCG dengan kadar FT4. Sebagai hasilnya terjadi stimulasi TSH oleh hCG seperti peningkatan *thyroxine-binding globulin*.⁵ Umumnya -hCG dikeluarkan lebih dari 300 mIU/mL pada pasien dengan hipertiroidisme yang disebabkan oleh penyakit trofoblas.¹²

Tirotoksikosis merupakan gejala yang disebabkan oleh kelebihan hormon tiroid bebas.¹³ Hipertiroidisme (didefinisikan sebagai supresi TSH dan peningkatan FT3 atau FT4) lebih umum pada penyakit trofoblas dibandingkan kehamilan normal.² Pada kasus didapatkan peningkatan FT4 dan penurunan TSH serta peningkatan β -hCG.

Keganasan trofoblas pasca-mola didiagnosis dengan kriteria konsensus *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) tahun 2000: menetapkan kadar -hCG pada empat kali pengukuran dalam periode 3 bulan atau lebih, pada hari 1, 7, 14, 21, peningkatan -hCG 3 minggu atau lebih berturut-turut pada pengukuran konsekutif lebih dari 2 minggu (hari 1, 7 dan 14), dan tetap terdeteksinya -hCG menetap selama 6 bulan atau lebih setelah evakuasi mola, serta diagnosis histologi koriokarsinoma.^{9,14}

Wanita dengan PTG stadium I umumnya memiliki risiko rendah dan sekitar 90% akan mengalami remisi setelah terapi satu obat kemoterapi, dan stadium II dan III dengan risiko rendah (<7) dapat diobati dengan satu obat kemoterapi, sedangkan yang dengan risiko tinggi (7) seperti pada stadium IV akan memerlukan lebih dari satu jenis obat kemoterapi.¹ Pada pasien didapatkan metastasis ke paru sehingga didiagnosis dengan PTG stadium III.

Penyakit trofoblas gestasional risiko rendah: PTG non-metastatik, risiko rendah metastasis hanya ke paru, durasi kurang dari 4 bulan dari indeks kehamilan, -hCG kurang dari 40.000 mIU/ml, skor risiko 6, FIGO stadium I,II, dan III; sedangkan PTG risiko tinggi: FIGO stadium I, II, dan III dengan skor risiko 7, dan FIGO stadium IV.¹⁵

Krisis tiroid merepresentasikan manifestasi ekstrim dari tirotoksikosis. Burch dan Wartofsky memberikan sistem poin untuk menilai derajat disfungsi berbagai sistem (termoregulator, saraf pusat, gastrointestinal, dan kardiovaskular).⁸ Pada kasus didapatkan skor Burch Wartofsky's yaitu 50.

Penderita pada kasus telah didiagnosis dengan mola hidatidosa dan telah menjalani operasi satu tahun sebelumnya dan saat ini datang dengan keluhan yang mengarah ke krisis tiroid, dengan pemeriksaan penunjang yang menunjukkan metastasis ke paru sehingga didiagnosis sebagai: PTG stadium III dengan metastasis paru, krisis tiroid, HAP + sepsis, efusi pleura bilateral, anemia ringan hipokromik mikrositer *e.c.* ACD *dd* ADB, hipokalemi *e.c.* *shift*, hipoalbumin *e.c.* inflamasi kronis, dan ISK.

Evakuasi dilatasi dan kuretase merupakan terapi standar pada pasien dengan dugaan diagnosis kehamilan mola.¹ Terapi utama PTG adalah pembedahan.⁶ Pada kasus telah dilakukan evakuasi mola 1 tahun sebelumnya. Regimen kemoterapi MTX masih merupakan obat yang paling luas digunakan. Aktinomisin D diberikan jika kontraindikasi dengan MTX. Etoposid dan 5-Fluorourasil juga obat yang dapat dipakai sebagai obat tunggal.¹ Penderita rencananya akan dikemoterapi dengan MTX/aktinomisin D.

Prinsip terapi krisis tiroid yaitu menurunkan kadar hormon tiroid sirkulasi, menghambat efek perifer hormon tiroid sirkulasi, terapi suportif dalam rangka memperbaiki dekompensasi sistemik, dan mengobati pencetus yang mendasari.⁴ Terapi krisis tiroid mesti mempertimbangkan 5 B (*block*): *block syntesis* (obat antitiroid), *block release* (iodin), *block conversion* T4 ke T3 (PTU, propranolol, kortikosteroid), *beta blocker*, dan *block enterohepatic circulation* (kolestiramin).³

Obat PTU lebih dipilih daripada karbamazol atau metimazol karena awitan kerja lebih cepat. *Propylthiouracil* menghambat peroksidase tiroid dengan menghambat penggabungan iodin kedalam tiroglobulin dan menghambat konversi T4 menjadi T3 di perifer.¹⁰ Iodin diberikan setidaknya 1 jam setelah tionamid untuk menghambat pengeluaran *pre-form* hormon tiroid. Alternatifnya 5-10 tetes cairan lugol diberikan setiap 6-8 jam.

Beta blocker diberikan secepatnya untuk menghambat akibat adrenergik dari kelebihan hormon tiroid.³ Propranolol merupakan *blocker* pilihan karena efek kardiovaskularnya dan menghambat konversi hormon tiroid.¹⁰ Propranolol diberikan 1-2 mg/menit setiap 15 menit sampai kontrol hemodinamik yang cukup tercapai atau dosis maksimum 10 mg, dilanjutkan dengan 40-80 mg oral setiap 4-6 jam. Kontraindikasi propranolol yaitu asma dan penyakit paru obstruktif kronis. *Beta blocker* kardioselektif dapat digunakan seperti metoprolol atau atenolol. Alternatifnya diltiazem

60-90 mg oral setiap 6-8 jam. Kortikosteroid menghambat konversi T4 ke T3 di perifer. Hidrokortison 100 mg setiap 6 jam diberikan intramuskular (IM) atau intra-vena (IV) dan dilanjutkan sampai resolusi krisis tiroid. Alternatifnya deksametason 2 mg IV setiap 6 jam dapat digunakan.³

Penderita diberikan terapi infus NaCl 0,9% + 50 mEq KCl 20 tetes/menit, *loading* PTU 600 mg dilanjutkan 3x200 mg, propranolol 3x20 mg, lugol 3x6 tetes, deksametason 3x2 mg, seftazidim 3x1 gram, siprofloksasin 2x400 mg, ambroksol 3xC1, dan parasetamol 3x500 mg.

Ringkasan

Telah dilaporkan sebuah kasus seorang wanita berusia 24 tahun dengan PTG dan krisis tiroid. Penderita sebelumnya dengan riwayat mola hidatidosa yang bertransformasi menjadi PTG dengan metastasis ke paru. Penderita dengan kadar -hCG yang tinggi, hipertiroid, dan infeksi paru yang kemudian jatuh menjadi krisis tiroid. Diagnosis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang yang sesuai dengan PTG metastasis paru, infeksi paru dan krisis tiroid.

Daftar pustaka

1. Deep JP, Sedhai LB, Napit J, Pariyar J. Gestasional trophoblastic disease. JCMC. 2013;3(4):4-11.
2. Walkington L, Webster J, Hancock BW, Everard J, Coleman RE. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. British Journal of Cancer. 2011;104:1665-9.
3. Carrol R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. Ther Adv Endocrinol Metab. 2010;1(3):139-45.
4. Migneco A, Ojetti V, Testa A, Lorenzo AD, Silveri NG. Management of thyrotoxic crisis. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2005;9:69-74.
5. Klisiewicz AM, Teckie G, Raal FJ. Gestational trophoblastic neoplasia and disorders of thyroid function. Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa. 2015;13(2):72-4.
6. See HT, Freedman RS, Kudelka AP, Kavanagh JJ. Gestational trophoblastic disease. Gynecologic Cancer. Anderson Cancer Care Series. 2006;5:226-43.
7. Nandini D, Sarita F, Uday A, Hemalata I. Hydatidiform mole with hyperthyroidism-

- perioperative challenges. *J Obstet Gynecol India*. 2009;59(4):356-7.
8. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35:663-86.
 9. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol. Obstet* 2015;37(1):42-51.
 10. Almeida CED, Curi EF, Almeida CRD, Vieira DF. Thyrotoxic crisis associated with gestational trophoblastic. *DiseaseRev Bras Anesthesiol*. 2011;61(5):604-9.
 11. Hussain H, Eck LM. hCG induced hyperthyroidism due to a metastatic germ cell tumor. *Kansas Journal of Medicine*. 2012;5(2):58-61.
 12. Padmanabhan LD, Mhaskar R, Mhaskar A, Vallikad E. Trophoblastic hyperthyroidism. *JAPI*. 2003;5:1011-3.
 13. Mitra ES, Niederkohr RD, Rodriguez C, El-Maghraby T, McDougall IR. Uncommon causes of thyrotoxicosis. *J Nucl Med*. 2008;49:265-78.
 14. Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(1):176-87.
 15. Shekaran PK. Gestational trophoblastic disease. *J Obstet Gynecol India*. 2008;58(4):299-307.