

Pemphigus Paraneoplastik pada Timoma

Herley Windo Setiawan, Daniel Maranatha

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

ABSTRACT

Background: Thymomas are mediastinal primary tumour of the mediastinum and associated with a variety of autoimmune disorders often linked to T-cell mediated autoimmunity. Paraneoplastic pemphigus (PNP) is an immunologically mediated skin disease characterized by epidermal blisters that may occur in association with thymic or non thymic neoplasms. **Case:** 21 years old man came to the hospital with vesicles and ulcer in oral cavity and extended to whole body since 3 weeks before. Patient was diagnosed with Pemphigus vulgaris and thymomas since 2 years. Patient was hospitalized for 3 times with same cases. Patient underwent chemotherapy Carboplatin-Etoposide 6 series and Radiotherapy 25 series and no response had been documented. Patient was suggested to undergo a resection of thymoma to prevent the exacerbation of pemphigus but he refused. The medication given was only aimed for reducing the exacerbation of Pemphigus. **Discussion:** PNP is characterized by the production of autoantibodies against various target antigens, mainly plakin family proteins and desmogleins. PNP results from an antitumor immune response cross-reacting with the normal epithelial proteins and thereby inducing autoimmunity by molecular mimicry. PNP sera bind to homologous region within carboxyterminus of members of the plakin gene family. There are also involvement of dysregulation of T-cell development. **Conclusion:** Pemphigus is rarely associated with Thymomas, but the fact there is an association between Thymomas and pemphigus. According to this fact, every patients with pemphigus should be suspected with malignancies especially thymomas until it was ruled out.

Keywords: thymomas, pemphigus, PNP

Correspondence: Herley Windo Setiawan, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286. E-mail: dr.harley03@gmail.com

PENDAHULUAN

Timoma dan karsinoma timik merupakan tumor primer mediastinum yang tumbuh dari sel epitel kelenjar timus. Timoma lebih sering terjadi dibandingkan dengan karsinoma timik.¹ Timoma dan karsinoma timik merupakan tumor yang jarang terjadi dengan insiden tahunan diperkirakan sebesar 1-5 per 1 juta penduduk. Fakta epidemiologis yang tersedia sangat terbatas, namun interpretasi seksama dari *Danish National Board of Health* menunjukkan insidensi tidak berubah secara signifikan selama lebih dari tiga dekade. Timoma dan karsinoma timik terjadi hampir pada semua kelompok usia (7-89 tahun) dengan insidensi puncak antara 55-65 tahun. Kedua neoplasma ini sangat jarang

terjadi pada anak dan remaja. Tidak ada data perbandingan antara insidens pada laki-laki dan wanita.²

Paraneoplastic pemphigus (pemphigus paraneoplastik) diperkenalkan pertama kali pada tahun 1990 oleh Anhalt, dkk sebagai suatu bentuk sindroma autoimun yang berhubungan dengan neoplasma, terutama jika neoplasma tersebut berasal dari organ limfoproliferatif. Konsep pemphigus paraneoplastik telah berkembang dan berbagai variasi klinis telah ditemukan. Manifestasi klinis pemphigus paraneoplastik sangat bervariasi, namun nyeri dan mukositis yang menetap selalu menjadi gambaran konstan dari pemphigus paraneoplastik tersebut.³

Timus merupakan salah satu organ limfoproliferatif di mana terjadi maturasi sel T yang memainkan peran penting

dalam imunitas adaptif dan sering dihubungkan dengan sindroma autoimun sistemik.¹ Sindroma autoimun sistemik tersebut paling sering bermanifestasi sebagai myasthenia gravis, namun tidak menutup kemungkinan dalam bentuk lain seperti pemphigus, pure red cell aplasia, adenoma paratiroid dan lain-lain.²

Berikut ini akan kami jabarkan diagnosis dan penatalaksanaan sebuah kasus dugaan pemphigus paraneoplastik pada pasien dengan timoma.

KASUS

Seorang laki-laki usia 20 tahun datang dengan keluhan luka pada bibir dan punggung sejak tiga minggu sebelum ke RS. Awalnya muncul papula kecil berair pada bibir yang kemudian membesar dan pecah menimbulkan luka. Satu minggu kemudian muncul papula kecil berair pada punggung yang akhirnya membesar dan pecah.

Pasien mengaku pernah mengalami gejala yang sama sejak ±3 tahun sebelumnya dan didiagnosis pemphigus vulgaris. Pada saat itu pasien menjalani foto toraks dan didapatkan pembesaran mediastinum. Pemphigus vulgaris kemudian diberikan terapi sesuai dengan terapi pemphigus vulgaris pada umumnya, sedangkan massa mediastinum dilakukan pemeriksaan CT Scan dada dengan kontras yang diikuti biopsi jarum halus. Hasil biopsi didapatkan gambaran timoma.

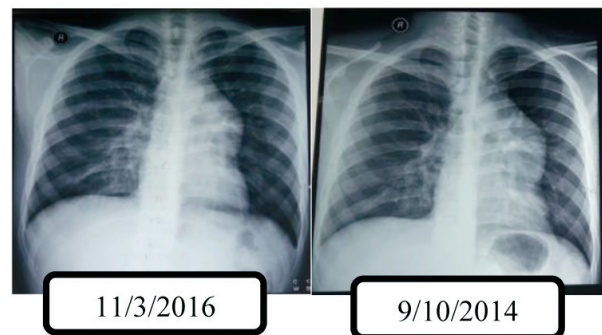
Pasien telah menjalani kemoterapi Carboplatin-Etoposid sebanyak 6 siklus dimulai sejak Agustus 2014 hingga Februari 2015 dan radioterapi 25 seri sejak September 2015 di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Pasien disarankan menjalani pembedahan untuk mengangkat timoma tersebut, namun saat itu pasien menolak.

Pasien datang dengan keadaan umum sedang, kesadaran *composmentis*, Tekanan darah 120/70 mmHg, Nadi 110 x/menit, suhu aksiler 37,20C, laju pernapasan 20 x/menit. Pada pemeriksaan kepala dan leher tidak didapatkan anemia, ikterus dan sianosis. Didapatkan luka dengan keropeng pada bibir atas dan bawah, kedua mata merah dengan sekret berwarna putih. Didapatkan pula pembesaran kelenjar getah bening submandibular kanan dan kiri.

Pada regio toraks, jantung, abdomen dan anggota gerak tidak ditemukan masalah yang berarti pada pasien. Pemeriksaan Laboratorium (11 Maret 2016) didapatkan Hb 13,6 g/dL, Leukosit 6.760/mL, Trombosit 241.000/mL, SGOT 20 IU/L, SGPT 19 IU/L, BUN 16 mg/mL dan Kreatinin 1,13 mg/mL.

Pasien dilakukan foto toraks pada tanggal 11 Maret 2016 dengan hasil didapatkan pelebaran mediastinum. Pada paru tidak didapatkan gambaran infiltrat maupun metastasis jika dibandingkan dengan foto toraks pada tanggal 9 Oktober 2014 didapatkan ukuran massa mediastinum yang lebih kecil pada foto yang terbaru (Gambar 1).

Dari pemeriksaan FNAB tumor mediastinum dengan bantuan CT Scan yang dilakukan pada tanggal 3



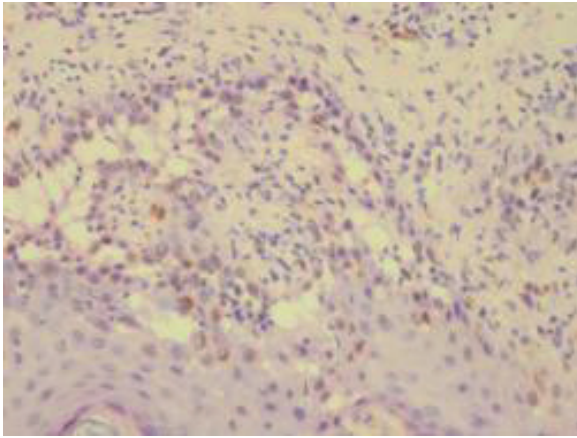
Gambar 1. Foto toraks pada tanggal 11 Maret 2016 dan tanggal 9 Oktober 2014

Juli 2014: pada hapusan mikroskopis tampak sebaran sel radang mononuklear, sel PMN, sel limfosit dan kelompok sel epitel dengan inti bulat, oval dan kromatin kasar dan sitoplasma cukup dengan kesimpulan kesan timoma dengan peradangan kronis.

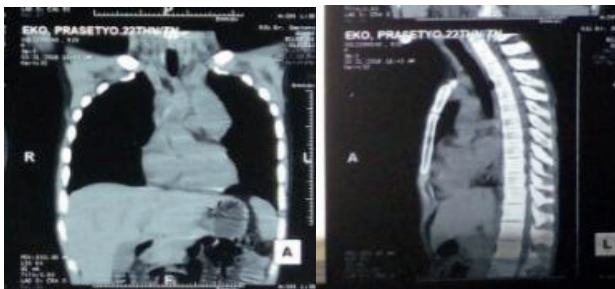
Pasien dirawat di ruang rawat inap Departemen Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin. Oleh sejawat kulit pasien direncanakan untuk dilakukan biopsi kulit untuk menegakkan diagnosis pemphigus, penanda lupus untuk menyingkirkan diagnosis lupus serta CT Scan thorax dengan kontras untuk evaluasi timoma. Kesimpulan biopsi kulit (Gambar 2): suatu pemphigus yang sesuai dengan pemphigus paraneoplastik. Dari pemeriksaan penanda lupus pada 15 Maret 2016 C3: 90, C4: 39,1, ANA tes: 69,23.

Sesuai kriteria Camisa dan Helm untuk diagnosis pemphigus paraneoplastik seharusnya dilakukan pemeriksaan immunofluorescence untuk menentukan apakah terjadi pemphigus vulgaris atau pemphigus paraneoplastik. Namun karena keterbatasan pemeriksaan di RSUD dr. Soetomo maka pemeriksaan *immunofluorescence* tidak dilaksanakan, namun dengan melihat gambaran klinis dan histologi pasien, pasien didiagnosis dengan dugaan pemphigus paraneoplastik yang kemudian mendapatkan tatalaksana sesuai tata laksana pemphigus paraneoplastik.

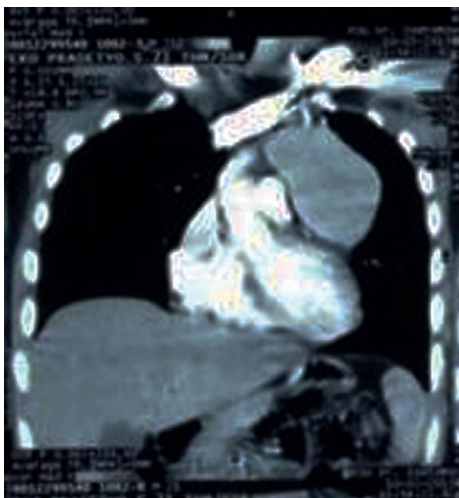
Hasil biopsi kulit yang menyatakan suatu pemphigus paraneoplastik serta penanda lupus yang negatif maka dapat disimpulkan bahwa pasien tersebut menderita suatu Pemphigus Paraneoplastik yang berarti pemphigus yang terjadi adalah suatu pemphigus yang berkaitan dengan suatu keganasan. Pada pasien ini telah didapatkan timoma yang belum dilakukan reseksi. Meskipun pasien telah menjalani radioterapi sebanyak 25 seri dan kemoterapi 6 siklus, hasil pemeriksaan masih ditemukan suatu massa di mediastinum anterior. Jika dibandingkan dengan CT Scan sebelum dilakukan radioterapi dan kemoterapi dapat dilihat bahwa setelah mendapatkan kemoterapi dan radioterapi ukuran tumor mengecil.



Gambar 2. Biopsi Kulit (15 Maret 2016)



Gambar 3. Hasil CT Scan dada dengan kontras pada tanggal 21 Maret 2016 menunjukkan adanya lesi solid (49 HU) berbatas tegas tepi reguler ukuran $\pm 6,1 \times 4,6 \times 6,5$ cm di mediastinum anterior.



Gambar 4. CT Scan toraks 10 Maret 2015 menunjukkan adanya massa solid ukuran $6,1 \times 6,1 \times 8,4$ cm. Didapatkan pula lesi blastik pada V Th 9, 11 dan 12 serta V.L 1-2

Setelah mendapatkan tata laksana pemphigus dengan Steroid dan antihistamin, pemphigus membaik. Pasien kemudian diajukan untuk Tumor Board untuk penanganan Timoma. Hasil tumor board tanggal 23 Maret 2016

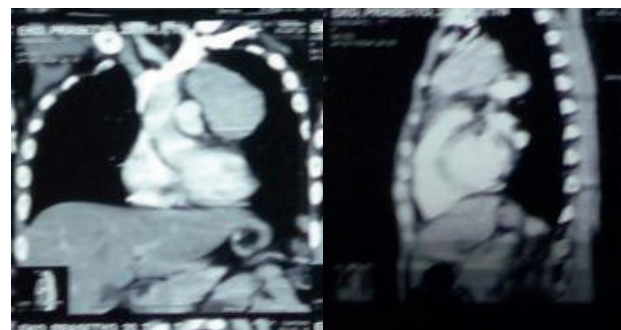
menyatakan bahwa penyebab pemphigus paraneoplastik dari pasien ini adalah timoma. Sehingga penatalaksanaan definitif dari pemphigus adalah reseksi timoma untuk mencegah berulangnya pemphigus di kemudian hari.

Setelah diberikan penjelasan tentang perjalanan penyakit dan penatalaksanaan lebih lanjut, pasien tetap tidak setuju untuk dilakukan reseksi timoma sehingga pasien dipulangkan karena pemphigus telah tertangani dengan baik.

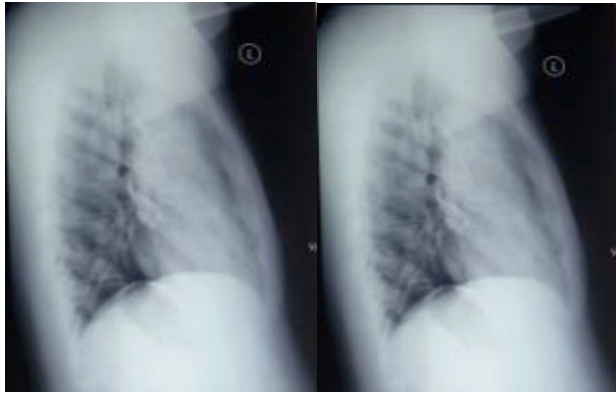
Pasien mengalami kekambuhan pemphigus dengan timbulnya luka pada daerah wajah, leher dan dada sejak 16 Agustus 2016. Pasien lalu datang ke Poli Kulit RSUD dr. Soetomo pada tanggal 18 Agustus 2016 dan disarankan untuk rawat inap kembali. Dari anamnesis didapatkan riwayat minum jamu sekitar 1 minggu sebelum ke RS. Setelah minum jamu, pasien mengeluh mulai gatal-gatal dan timbul luka di bibir sejak 2 hari sebelum ke RS yang meluas ke wajah dan leher. Hasil pemeriksaan fisik didapatkan hasil: tekanan darah 110/80 mmHg, Nadi 96 x/menit, frekuensi napas 18 x/menit dan suhu 37,2 0C. Didapatkan sekret pada kedua mata dan krusta hemoragis pada daerah sekitar mulut dan leher. Didapatkan efloresensi makula, bulla, krusta dan erosi pada regio labialis dextra dan sinistra, regio cervicalis. Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb: 13,2 g/dL, Leukosit 7.390 /mL, Trombosit 334.000 / mL, Albumin 3,9 g/dL, BUN 16 dan kreatinin serum 0,70 mg/dL, SGOT 24 IU/L, dan SGPT 29 IU/L.

Hasil konsultasi dari Departemen Ilmu Kesehatan Mata menyatakan bahwa terjadi keratokonjungtivitis yang dapat disebabkan oleh timoma dan diberikan terapi Chloramphenicol dan Levofloxacin tetes mata. Tatalaksana pemphigus meliputi injeksi Dexametason 3x2,5 mg intravena, injeksi Gentamicin 2x80 mg intra vena, dan kompres basah dengan NaCl 0,9%.

Setelah perawatan selama 10 hari, pasien mengalami perburukan kondisi, pasien mengalami sepsis akibat Pemphigus yang meluas hingga seluruh tubuh muncul lesi kulit. Pasien mengalami sepsis akibat infeksi sekunder dari pemphigus. Hasil pemeriksaan laboratorium tanggal 31 Agustus 2016 didapatkan pasien dengan pansitopenia



Gambar 5. CT Scan toraks 14 Juli 2014 sebelum dilakukan kemoterapi menunjukkan adanya massa solid di mediastinum dengan ukuran $6,74 \times 7,12 \times 9,15$ cm. Didapatkan pula lesi blastik pada V.Th 9, 12 dan V.L 1-2



Gambar 6. Hasil foto toraks tanggal 18 Agustus menunjukkan gambaran massa mediastinum anterior tanpa tanda keradangan paru.

(Hb:7,5, Leukosit 3.400 dan Trombosit 71.000). Hasil konsultasi dengan Departemen Ilmu Penyakit Dalam menyatakan bahwa pansitopenia dapat disebabkan oleh Timoma atau sepsis akibat infeksi sekunder.

Pada tanggal 1 September 2016 pasien mengalami perburukan dan syok septik dan mendapatkan resusitasi. Resusitasi yang dilakukan memberikan hasil pasien mengalami return of spontaneous circulation (ROSC). Oleh seawat Kulit pasien direncanakan pindah ke ICU untuk mendapatkan perawatan intensif namun saat itu kondisi ICU penuh sehingga pasien tetap dirawat di ruang Kemuning. Antibiotik untuk pasien diganti dengan Meropenem 3x1 gram intravena.

Pada tanggal 13 September 2016, pasien kembali mengalami syok septik dan pada saat ini resusitasi tidak dapat menyelamatkan kondisi pasien. Pasien dinyatakan meninggal akibat syok septik yang disebabkan oleh infeksi sekunder pada pemphigus sebagai penyebab kematian.

KASUS

Manifestasi Klinis dan Kriteria Diagnosis Pemphigus Paraneoplastik

Pemphigus yang disebabkan oleh neoplasma termasuk timoma disebut paraneoplastic pemphigus (pemphigus paraneoplastik). Pemphigus paraneoplastik pertama kali dilaporkan oleh Anhalt merupakan sebuah penyakit mukokutan yang jarang terjadi dengan mortalitas yang tinggi. Secara klinis pemphigus paraneoplastik ditandai dengan mukositis berat dengan erupsi kulit polimorfik yang terjadi pada pasien dengan neoplasma konkomitan.⁴

Gambaran klinis pemphigus paraneoplastik amat bervariasi, namun selalu terdapat mukositis yang nyeri dan menetap. Stomatitis biasanya terjadi sebagai erosi dan ulserasi luas yang mengenai seluruh permukaan orofaring. Ulkus pada bibir selalu mendahului lesi pada kulit dan ulkus tersebut biasanya meluas hingga bibir yang menyebabkan krusta hemoragis. Keterlibatan mukosa pada pemphigus

paraneoplastik jauh lebih luas, nekrotik dan amat resisten terhadap terapi dibanding pemphigus vulgaris.^{3,4} Pada pasien tersebut didapatkan luka pada bibir dan rongga mulut yang diikuti dengan lesi pada kulit punggung.

Lesi kutaneus berbentuk polimorfik, mulai bentuk papula kecil hingga lesi likenoid dan dapat bervariasi pada satu pasien tergantung tahap penyakitnya. Vesikel, papula yang kaku dan erosi yang menyerupai pemphigus vulgaris biasanya menyerang bagian tubuh atas, kepala dan leher serta ekstremitas proksimal. Lesi kulit berbentuk psoriasiform, vegetatif atau erupsi pustular. Karakteristik lesi kutan yang lain berupa erupsi likenoid yang terdiri dari macula eritematus, papula dan plak yang menyerupai eritema multiforme. Lesi likenoid sering dijumpai pada pasien anak-anak maupun remaja.^{3,4}

Kriteria diagnosis pemphigus paraneoplastik oleh Camisa dan Helm terdiri atas kriteria mayor dan minor. Kriteria mayor meliputi:^{3,5}

1. Erupsi mukokutan polimorfik
2. Neoplasia internal konkuren
3. Pola imunopresipitasi serum spesifik

Sedangkan kriteria minor meliputi :^{3,5}

1. Bukti histologis ditemukan adanya akantolisis
2. *Direct immunofluorescence* menunjukkan terwarnainya membran *basement* dan interseluler
3. Pengecatan sitoplasmik positif pada urin tikus dengan metode *Indirect immunofluorescence*

Pemphigus paraneoplastik ditegakkan jika terdapat ketiga kriteria mayor atau dua kriteria mayor dan dua kriteria minor. Kriteria di atas digunakan terutama untuk membedakan pemphigus paraneoplastik dengan lesi kulit lainnya seperti pemphigus vulgaris, pemphigus bullosa, dan lain sebagainya.^{3,5,6,7}

Gambaran histologis khas dari pemphigus para-neoplastik adalah ditemukannya interface dermatitis baik dengan atau tanpa akantolisis. Lesi menunjukkan perubahan vakuolar yang nyata dan disertai adanya melanofag (makrofag yang memfagosit melanin) pada papilla dermis. Gambaran ini yang tidak didapatkan pada pemphigus vulgaris.^{8,9,10}

Pada pasien tersebut didapatkan dua kriteria mayor (erupsi mukokutan polimorfik dan neoplasia internal konkuren) serta satu kriteria minor (terdapatnya akantolisis pada hasil histologi biopsi kulit) sehingga sebenarnya perlu dilakukan satu pemeriksaan lagi yaitu *direct* atau *indirect immunofluorescence* atau dapat juga dilakukan imunopresipitasi serum untuk menegakkan diagnosis pemphigus paraneoplastik. Namun pemeriksaan ini tidak tersedia di RSUD dr. Soetomo sehingga pasien diduga menderita pemphigus paraneoplastik berdasarkan dua kriteria mayor serta satu kriteria minor tersebut. Hal yang memperkuat dugaan diagnosis pemphigus yang lebih mengarah ke pemphigus paraneoplastik adalah ditemukannya kerusakan vakuolar sel basal dermis dan melanofag pada hasil biopsi kulit.

Tatalaksana Pemphigus Paraneoplastik

Prognosis pemphigus paraneoplastik tergantung dari seberapa berat neoplasma penyebabnya. Pasien dengan pemphigus paraneoplastik yang berkaitan dengan neoplasma ganas memiliki prognosis yang buruk dan mortalitas yang tinggi sekitar 90%. Mortalitas seringkali disebabkan akibat regimen immunosupresif yang diberikan. Regimen tersebut menyebabkan sepsis, perdarahan gastrointestinal akibat kortikosteroid dosis tinggi atau bronkiolitis obliterans.⁵

Tatalaksana pemphigus paraneoplastik dibagi menjadi tatalaksana neoplasma penyebab, tatalaksana fenomena autoimun serta tatalaksana komplikasi yang terkait.

a. Tatalaksana Neoplasma Penyebab⁵

Reseksi neoplasma jinak secara total sebaiknya dilakukan jika memungkinkan. Reseksi mungkin akan memberikan hasil yang amat baik bahkan resolusi pemphigus paraneoplastik karena penurunan produksi autoantibodi. Immunoglobulin intravena dengan total dosis 1-2 g/kgBB direkomendasikan untuk menghambat pelepasan autoantibodi selama operasi. Setelah operasi, titer autoantibodi serum diharapkan menurun secara signifikan dalam 6-8 minggu dan lesi kulit akan membaik dalam 6-11 minggu. Penyembuhan lesi mukosa cenderung lebih rendah dan mungkin membutuhkan waktu hingga setengah tahun.

Untuk pemphigus paraneoplastik yang disebabkan oleh tumor ganas, belum ada konsensus yang efektif sebagai penanganan definitif. Lesi mukokutan mungkin tetap terjadi meskipun telah dilakukan eksisi dan kemoterapi.

Pada pasien ini sebenarnya direncanakan untuk dilakukan reseksi timoma namun pasien dan keluarga selalu menolak ketika ditawarkan untuk menjalani reseksi. Kemudian pasien tersebut dilakukan kemoterapi dengan regimen Carboplatin Etoposide sebanyak 6 siklus dan dilanjutkan radioterapi sebanyak 25x di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

b. Tatalaksana Fenomena Autoimun⁵

Terapi immunosupresif yang agresif sering digunakan untuk mengendalikan penyakit ini. Terapi lini pertama adalah kortikosteroid dosis tinggi. Penggunaan immunosupresan lain seperti azatioprin, siklofosfamid, dan mikofenolat secara konkuren mungkin juga dibutuhkan untuk menurunkan dosis steroid sehingga efek samping dapat dikurangi. Kombinasi prednisolone oral 0,5-1 mg/kgBB/hari dan siklosporin 5 mg/kgBB/hari atau siklofosfamid 1-2 mg/kgBB/hari disarankan untuk terapi lini pertama.

Terapi yang lebih canggih diberikan jika terapi lini pertama tadi gagal mengatasi keluhan, terutama jika kondisi pasien memburuk. Rituximab, sebuah antibodi monoklonal terhadap sel B CD20 direkomendasikan untuk pemphigus paraneoplastik akibat limfoma. Alemtuzumab, sebuah antibodi monoklonal terhadap CD52 direkomendasikan untuk menginduksi remisi

jangka panjang pasien dengan leukemia limfositik sel B kronis.

Pada pasien ini diberikan deksametason intravena 3x5 mg pada tahap awal dan diubah menjadi prednisone oral 50 mg 1x setelah perawatan 1 minggu. Deksametason diberikan untuk memberikan efek terapeutik yang lebih besar ketika pasien masih mengalami eksaserbasi pemphigus.

c. Tatalaksana Komplikasi⁵

Pasien dengan pemphigus paraneoplastik memiliki kerentanan terhadap infeksi kulit akibat hilangnya integritas kulit dan penggunaan immunosupresan. Terapi awal dari infeksi sekunder dengan antimikroba sistemik amat penting untuk mencegah sepsis dan kematian.

Analgesik yang adekuat sebaiknya diberikan untuk mengurangi nyeri yang ditimbulkan oleh lesi mukokutan. Ulserasi orofaring yang amat nyeri mungkin akan menurunkan asupan gizi sehingga membutuhkan intervensi seperti pemasangan selang nasogastrik.

Pada pasien ini saat MRS pada bulan Maret 2016 tidak didapatkan komplikasi nyeri yang berat serta infeksi sekunder. Sehingga tidak diperlukan penatalaksanaan tambahan seperti antibiotik dan pemberian analgesik kuat. Untuk mengurangi nyeri, pasien hanya dilakukan kompres NaCl hangat pada lokasi erosi. Namun pada MRS bulan Agustus didapatkan infeksi sekunder akibat pemphigus dan infeksi tersebut menyebabkan sepsis pada pasien.

Penatalaksanaan infeksi pada pasien tersebut diberikan Gentamycin intravena, namun setelah dievaluasi terdapat perburukan dan pasien mengalami syok septik sehingga antibiotik diganti dengan Meropenem. Namun antibiotik tersebut tidak dapat memberikan hasil yang maksimal sehingga pasien mengalami syok septik yang kedua yang menyebabkan kematian pada pasien tersebut.

Timoma

Timoma dan karsinoma timik merupakan tumor primer pada mediastinum yang tumbuh dari sel epitel kelenjar timus. Timoma lebih sering terjadi dibandingkan karsinoma timik.¹

Tumor epitelial dari timus amat jarang terjadi: hanya sekitar 1000 kasus per tahun di Eropa. Untuk periode 2000-2007 *crude incidence rate* tumor epitel maligna dari timus di Eropa adalah 1,7 per 1 juta penduduk per tahun. Insidens kanker timus pada wanita dan pria tidak berbeda jauh. Insidens tertinggi adalah pada kelompok usia 65 tahun dan insidens pada dewasa muda adalah 0,4 per 1 juta penduduk per tahun.^{1,2}

Pada sebagian besar kasus timoma, keluhan tidak didapatkan hingga ukuran timoma yang cukup besar sehingga terjadi pendorongan struktur organ di sekitar atau komplikasi imunologis yang muncul akibat timoma. Keluhan yang sering terjadi akibat pendesakan organ sekitar meliputi sesak napas dan nyeri dada. Sedangkan

Tabel 1. Klasifikasi patologis berdasarkan jenis sel dan nilai prognosis dari timoma^{11,12}

Tipe	Deskripsi Histologis	Disease-Free Survival dalam 10 tahun
A	Terdiri dari populasi sel epitel timik neoplastik yang berbentuk oval atau gelondong, inti sel atipia, dan disertai dengan sedikit limfosit nonneoplastik	100%
AB	Gambaran fokus tumor populasi seperti tipe A yang bercampur dengan fokus kaya limfosit	100%
B1	Tumor yang mirip dengan timus fungsional normal yang berkombinasi dengan ekspansi luas yang memiliki gambaran yang secara praktis sukar dibedakan dari korteks timik normal dengan area menyerupai medulla timus	83%
B2	Tumor dengan komponen epithelial neoplastik yang nampak sebagai sel bulat yang berceraai berai dengan nukleus vesikuler dan nukleoli yang berbeda di antara populasi padat limfosit. Ruang perivaskuler jamak terjadi dan kadang tampak prominen. Susunan perivaskuler dari sel tumor menghasilkan bentukan palisade.	83%
B3	Tipe timoma yang predominan tersusun atas sel epitel yang memiliki bentuk bulat atau polygonal dan tidak menunjukkan atipia atau terdapat atipia ringan. Sel tersebut bercampur dengan sedikit limfosit yang membentuk pertumbuhan <i>sheetlike</i> dari sel epithelial neoplastic	35%
C	Tumor timik (karsinoma timik) yang menunjukkan atipia sitologik yang jelas dan sekumpulan gambaran sitoarsitektural yang tidak lagi spesifik timus, namun analog seperti gambaran karsinoma dari organ lain. Timoma tipe C terdiri dari sedikit sekali limfosit imatur dan biasanya bercampur dengan sel plasma	28%

Tabel 2. Sistem *staging* Masaoka¹¹

Stage	Definisi
I	Massa terenkapsulasi sepenuhnya secara makroskopis dan mikroskopis
IIa	Invasi transkapsular mikroskopis
IIb	Invasi makroskopis ke dalam jaringan lemak sekita atau secara gross melekat namun tidak samapi menembus pleura atau perikard
IIIa	Invasi ke organ sekitar (perikard, paru) secara makroskopis tanpa melibatkan pembuluh darah besar
IIIb	Invasi ke organ sekitar (perikard, paru) secara makroskopis dengan melibatkan pembuluh darah besar
Iva	Penyebaran ke pleura dan/atau perikard
IVb	Metastasis secara limfogen atau hematogen

gangguan imunologis misalnya, kelemahan badan akibat miastenia gravis, blister mukokutan akibat pemphigus dan gatal akibat likenoid.^{1,8,9}

Kecurigaan adanya timoma seringkali terjadi secara kebetulan ketika pasien menjalani foto rontgen dada baik saat pemeriksaan kesehatan maupun akibat keluhan intratorakal. Dari foto rontgen dada didapatkan adanya massa mediastinum anterior meskipun tidak menutup kemungkinan didapatkan pula massa mediastinum posterior.^{1,12}

Pemeriksaan lanjutan yang dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis Timoma meliputi:¹²

1. CT Scan dada dengan kontras untuk menentukan lokasi, ukuran, keterlibatan kelenjar getah bening maupun metastasis dari massa mediastinum
2. FNAB dilakukan untuk mengambil sampel histologis pada massa mediastinum
3. Pemeriksaan histologis dari massa mediastinum biasanya ditemukan 3 jenis berdasarkan tipe sel yang mendominasi yaitu limfositik, epithelial dan limfoepithelial.

Setelah ditegakkan timoma maka perlu dilakukan penentuan staging. Sistem staging yang digunakan adalah menggunakan sistem Masaoka (Tabel 2).¹¹

Tatalaksana Timoma

Penatalaksanaan timoma berdasarkan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dibagi menjadi dua yaitu timoma yang dapat dioperasi dan timoma yang tidak dapat dioperasi.

1. Timoma yang dapat dilakukan operasi¹¹

Pada penderita timoma stadium 1 dan 2, dapat dilakukan reseksi bedah dengan *10-year survival rate* yang bagus (sekitar 90% pada stadium 1 dan 70% untuk stadium 2). Reseksi bedah sebaiknya dilakukan secara hati-hati pada pasien yang telah dievaluasi dengan baik dan reseksi dilakukan oleh tim bedah toraks yang telah tersertifikasi.

Timoma yang *locally advanced* (tidak dapat direseksi) dan stadium timoma > II yang masih dapat direseksi sebaiknya dievaluasi dan didiskusikan oleh tim multidisiplin. Sebelum dilakukan reseksi, sebaiknya

dilakukan evaluasi tanda-tanda miastenia gravis dan dilakukan pengendalian miastenia jika memang ditemukan tanda-tanda miastenia gravis. Tujuan pembedahan adalah eksisi lengkap dari lesi melalui timektomi total. Reseksi lengkap mungkin memerlukan reseksi beberapa struktur di sekitar timus meliputi perikard, nervus phrenicus, pleura, paru, dan pembuluh darah besar. Sebaiknya tidak dilakukan reseksi nervus phrenicus bilateral karena akan menyebabkan gangguan pernapasan yang berat. Selama reseksi, permukaan pleura harus dievaluasi untuk mencari tanda-tanda metastase pleura sehingga tujuan reseksi lengkap tercapai. prosedur invasive minimal tidak direkomendasikan karena kurangnya data.

Pada pasien timoma yang dilakukan reseksi namun tidak lengkap direkomendasikan untuk dilakukan radioterapi adjuvan. Radioterapi dilakukan untuk membersihkan sisa-sisa jaringan timus dan tidak direkomendasikan untuk melakukan radioterapi kelenjar getah bening karena timoma tidak bermetastasis melalui kelenjar getah bening.

2. Timoma yang tidak dapat dilakukan operasi¹¹

Pada pasien timoma yang tidak dapat dilakukan reseksi karena tumor yang terlalu besar (*locally advanced*) atau telah mengalami metastasis direkomendasikan untuk dilakukan radioterapi dengan/tanpa kemoterapi. Selain radioterapi, NCCN juga merekomendasikan kemoterapi pada timoma terutama pada pasien timoma yang tidak dapat dilakukan reseksi.

Beberapa studi menyebutkan bahwa untuk menangani komplikasi imunologi dari timoma, disarankan untuk melakukan reseksi timoma. Reseksi timoma akan menghentikan gangguan proses maturasi sel T sehingga gangguan pada sistem imun akan membaik.^{13,14}

Pada pasien ini telah dilakukan radioterapi 25 seri dan dilanjutkan dengan kemoterapi dengan regimen Carboplatin-Etoposid sebanyak 6 siklus. Pada perbandingan ukuran timoma dari gambaran CT Scan thorax didapatkan ukuran yang mengecil namun tidak dapat regresi total. Tidak terjadinya regresi tersebut, terbukti bahwa pemphigus akan terjadi berulang karena proses gangguan maturasi sel T akan terus terjadi selama masih terdapat jaringan timus. Kemoterapi dan radioterapi yang diberikan pada timoma tidak memberikan hasil maksimal.

Reseksi timoma merupakan penanganan timoma yang paling utama. NCCN telah merekomendasikan untuk melakukan reseksi timoma pada semua stadium kecuali pada timoma yang *locally advance* di mana terjadi infiltrasi luas dari timoma ke jaringan sekitarnya. Penundaan terhadap reseksi ini akan menimbulkan pertumbuhan timoma menjadi lebih cepat sehingga menyebabkan gangguan sistem imun tubuh yang dapat menyebabkan gangguan fungsi tubuh.

KESIMPULAN

Telah dilaporkan seorang laki-laki berusia 21 tahun yang dirawat di RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan keluhan luka-pada bibir, wajah dan punggung. Pasien memiliki riwayat timoma dan telah menjalani 25 seri radioterapi dan dilanjutkan dengan 6 siklus kemoterapi. Dari hasil biopsi kulit menyatakan suatu pemphigus paraneoplastik. Selain penanganan pemphigus paraneoplastik, pasien disarankan untuk menjalani reseksi timoma, namun pasien menolak. Pada perjalanannya, pemphigus relaps setelah 5 bulan kemudian. Dari kasus ini dapat kita petik manfaat bahwa pada pasien dengan pemphigus sebaiknya kita curigai akibat suatu paraneoplastik di mana Timoma menjadi salah satu penyebab sindroma paraneoplastik tersebut. Kecurigaan keganasan harus disingkirkan sebelum penatalaksanaan pemphigus diberikan secara paripurna. Manfaat kedua adalah dalam menangani pasien dengan timoma, reseksi bedah merupakan pilihan utama untuk menghindari kekambuhan dari sindroma yang diakibatkan oleh timoma tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Scorsetti M., Leo F., Trama A., D'Angelillo R., Serpico D., Macerelli M., Zucali P., et al. Thymoma and Thymic Carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016. 99: 332-350.
- Marx A., Ströbel Ph., Zetti A., Chan JKC., Müller-Hermelink HK., Harris NL., et al. Thymomas. In: *Pathology & Genetics. Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Editor: Travis W.D., Brambilla E., Müller-Hermelink HK., and Harris CC. Publish by IARC Press. 2004: 152 – 153
- Lee S.E., Kim S.C. Paraneoplastic Pemphigus. *Dermatologica Sinica*. 2010. 28: 1-14
- Cho Y.T., Kao J.T., Chen H.J., Wang L.F., Chu C.Y. Paraneoplastic pemphigus: A retrospective case series in a referral center in northern Taiwan. *Dermatologi Sinica*. 2014. 32: 1-6
- Yong A. A., Tey H. L. Paraneoplastic pemphigus. *Australasian Journal of Dermatology*. 2012. 54: 1-10
- Edgin W A., Pratt T C., Grimwood R E. Pemphigus Vulgaris and Paraneoplastic Pemphigus. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*. 2008. 20: 577-584
- Saraya T., Fujiwara M., Shimura C., Goto H. Not paraneoplastic pemphigus but pemphigus vulgaris in a patient with thymoma. *BMJ Case Rep*. 2015.
- Goldberg L.J., Nisar N. Paraneoplastic Pemphigus. *The Medscape Drugs & Disease*. 2016. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/1064452> pada 30 Oktober 2016
- Venugopal S S., Murell D F. Diagnosis and Clinical Features of Pemphigus Vulgaris. *Dermatol Clin*. 2011. 29: 373-380
- Zeina B., Mansoor S., Sakka N. Pemphigus Vulgaris. *The Medscape Drugs & Disease*. 2016. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/1064187> pada 30 Oktober 2016
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Thymomas and Thymic Carcinomas. Version 2. NCCN. 2016
- Evans K.J., Kline A.L., Miller Q. Thymomas. *The Medscape Drugs & Disease*. 2015. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/193809> pada 30 Oktober 2016
- Yoshida M., Miyoshi T., Sakiyama S., Kondo K., Tangoku A. Pemphigus with thymoma improved by thymectomy: report of a case. *Surg Today*. 2013. 43: 806 – 808
- Barbetakis N., Samanidis G., Paliouras D., Boukovinas I., Asteriou C., Stergiou E., et al. Paraneoplastic pemphigus regression after thymoma resection. *World Journal of Surgical Oncology*. 2008. 6: 83-86