

# Tumor Wilms yang disertai sindroma Cushing - Suatu laporan kasus

Madarina Julia

Bagian Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr. Sardjito

Yogyakarta

## ABSTRACT

*Madarina Julia - Wilms tumor associated with Cushing's syndrome - A case report*

Ectopic ACTH syndrome associated with Wilms tumor is very rare. We reported a case of 6-year-old girl with an abdominal mass and cushingoid appearance. After removal of the mass, which is proved later on to be Wilms tumor by histopathological study, the Cushing's syndrome disappeared. Due to severe side effects, the patient was unable to follow the full course of the post-operative chemotherapy. A year later, the patient returned with recurrence of symptoms, i.e. abdominal mass and Cushing's syndrome. Although serum ACTH level was not measured, the symptoms and close association between the tumor and the Cushing's syndrome suggested of an ectopic ACTH-secreting Wilms tumor.

**Key words:** ectopic ACTH syndrome - cushingoid appearance - Cushing's syndrome - Wilms tumor - abdominal mass

## ABSTRAK

*Madarina Julia - Tumor Wilms yang disertai sindroma Cushing*

Sindroma ACTH ektopik yang menyertai tumor Wilms sangat jarang ditemukan. Dilaporkan sebuah kasus seorang anak perempuan berusia 6 tahun yang datang dengan massa di dalam abdomen dan tanda *cushingoid*. Setelah massa, yang ternyata kemudian adalah tumor Wilms, diambil gejala sindroma Cushing menghilang. Penderita tidak dapat menyelesaikan kemoterapi pasca bedah karena mengalami efek samping kemoterapi yang berat. Setahun kemudian, penderita kembali karena kembalinya massa abdomen dan tanda-tanda sindroma Cushing. Meskipun kadar ACTH serum tidak diukur, gejala dan hubungan waktu yang sangat erat antara tumor dengan sindroma Cushing menunjukkan kemungkinan suatu tumor Wilms yang mensekresi ACTH ektopik.

*(B.I.Ked, Vol. 29, No. 4:201-205, Desember 1997)*

## PENDAHULUAN

Konsep tumor dapat menimbulkan sindroma endokrin akibat kemampuannya mensekresi hormon pertama kali diusulkan oleh Fuller Albright. Pada tahun 1941 dia menduga bahwa penyebab hiperkalsemia dan hipofosfatemia pada penderita karsinoma ginjal adalah produksi hormon paratiroid oleh tumor. Liddle kemudian menamakan situasi tersebut dengan istilah "sindroma hormonal ektopik"<sup>1</sup>.

Sejak itu berbagai jenis neoplasma telah dihubungkan dengan sindroma kelebihan hormon. Ada asosiasi yang kuat antara sekresi hormon tertentu dengan tumor-tumor tertentu. Misalnya, protein menyerupai hormon paratiroid yang disertai dengan hipokalsemia paling sering dihasilkan oleh karsinoma sel skuama, sedangkan *adrenocorticotropic hormone* ACTH, vasopresin, dan kalsitonin paling sering diproduksi oleh karsinoma paru sel kecil atau tumor neuroendokrin yang lain<sup>1,2</sup>.

Tumor Wilms (nefroblastoma) yang disertai sindroma Cushing sangatlah jarang terjadi.

Madarina Julia, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

Sepanjang yang pernah dibaca penulis, hanya ada dua laporan kasus Tumor Wilms yang disertai sindroma Cushing, keduanya disertai peningkatan kadar ACTH,<sup>3, 4</sup> dan satu kasus sekresi ACTH oleh sarkoma sel jernih (*clear cell sarcoma*) ginjal, varian sarkomatosa tumor Wilms<sup>5</sup>.

Masalahnya adalah kapan suatu neoplasma yang disertai sindroma Cushing perlu dicurigai sebagai suatu kasus sindroma hormon ektopik dan bagaimana tatalaksana yang harus dilaksanakan untuk kasus-kasus tersebut.

Telah dijumpai satu kasus tumor Wilms yang disertai sindroma Cushing, yang meskipun belum dibuktikan mengalami peningkatan kadar ACTH, menunjukkan gejala klinis yang sesuai dengan akibat peningkatan kortikotropin.

## LAPORAN KASUS

Penderita seorang anak perempuan berusia 6 tahun datang dengan keluhan utama benjolan dalam perut. Penderita didiagnosis nefroblastoma dan menjalani nefrektomi dekstra sekitar satu tahun sebelumnya di suatu rumah sakit swasta.

Sekitar 3 bulan sebelum rawat inap, orang tua menyadari mulai tumbuhnya kembali benjolan di dalam perut anak di tempat yang sama. Anak di bawa ke dokter yang mengoperasi sebelumnya dan disarankan untuk dioperasi kembali. Karena orangtua ragu-ragu, anak dibawa ke tabib dan diberi berbagai macam ramuan. Karena kondisi anak tidak membaik, anak dibawa ke RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

Pada pemeriksaan fisik, selain massa abdomen yang cukup besar, pada anak didapatkan gambaran sindroma Cushing (*moon face*, obesitas trunkus, hipotrofi otot-otot ekstremitas, stria, hirsutisme dan hiperpigmentasi). Tekanan darah dan status elektrolit serum dalam batas normal.

Pemeriksaan *CT Scan* abdomen menunjukkan massa relatif bulat inhomogen, batas tegas, di daerah abdomen kanan. Pada pemberian kontras tidak ada *enhancing*. Fungsi ginjal kiri baik, ginjal kanan tidak tervisualisasikan. Kesimpulan: tumor jaringan lunak inhomogen di daerah abdomen kanan, cenderung merupakan tumor residu (sisa dari tumor Wilms).

Penderita didiagnosis sebagai nefroblastoma residif dan sindroma Cushing. Pada penderita dilakukan pengangkatan tumor. Karena alasan

biaya, sindroma Cushing tidak dilacak lebih lanjut dan dianggap sebagai sindroma Cushing iatrogenik akibat pemberian ramuan dari tabib yang tidak diketahui komposisinya.

Hasil pemeriksaan patologi anatomi spesimen tumor sebagai berikut: a) secara makroskopis jaringan berukuran 13 x 10,5 x 8,5 cm<sup>3</sup>; berkapsul, berwarna coklat; pada pembelahan didapatkan massa yang padat, rapuh, merah kehitaman; b) secara mikroskopis: jaringan tumor yang selular, yang tersusun dari sel-sel berbentuk bulat, monomorf sebesar limfosit, pada satu dua tempat menunjukkan gambaran tubular dan pada tempat lain sel-sel tersusun seperti roset. Mitosis dapat ditemukan. Kesimpulan: nefroblastoma. Pembacaan kedua hasil pemeriksaan patologi anatomi (untuk konfirmasi derajat keganasan): tumor terdiri dari sel-sel blastoma yang hampir memenuhi seluruh lapangan penglihatan, sehingga tumor termasuk dalam nefroblastoma dengan blastoma regular, termasuk derajat keganasan sedang (menurut *International Society of Pediatric Oncology*)<sup>6</sup>.

Diagnosis pasca bedah adalah nefroblastoma stadium III dengan derajat keganasan sedang. Terapi dilanjutkan dengan sitostatika dan radio-terapi sesuai protokol *International Society of Pediatric Oncology*<sup>6</sup>.

Dalam perjalanannya penderita mengalami efek samping sitostatika yang berat, neutropenia dan trombositopenia yang disertai sepsis dan perdarahan sehingga orang tua memutuskan menghentikan pengobatan. Tanda dan gejala sindroma Cushing berangsur-angsur menghilang.

Sekitar satu tahun setelah operasi yang kedua, penderita datang kembali ke rumah sakit dengan keluhan yang serupa, yaitu benjolan di perut kanan. Sejak sekitar satu bulan sebelumnya orangtua menyadari adanya pembesaran perut anak yang disertai perubahan keseluruhan wajah dan warna kulit anak. Pipi tampak sembab, kulit menghitam dan ditumbuhi rambut-rambut halus.

Pada pemeriksaan didapatkan massa abdomen, yang dari hasil *CT Scan* diketahui cukup besar untuk mendesak hepar ke kranial. Tanda-tanda sindroma Cushing yang didapatkan adalah *moon-face*, obesitas trunkus, hipotrofi otot-otot ekstremitas, stria pada perut, paha dan pantat, hirsutism dan hiperpigmentasi yang tampak jelas pada muka dan punggung jari-jari tangan. Tidak

ada hipertensi maupun gangguan keseimbangan elektrolit.

Direncanakan pemeriksaan-pemeriksaan untuk melacak kausa dan manifestasi lain sindroma Cushing, tetapi hal itu tidak dapat dilaksanakan karena penderita meninggal dunia akibat sepsis.

## PEMBAHASAN

Tumor Wilms atau nefroblastoma adalah keganasan traktus genitourinarius yang paling sering terjadi pada anak-anak dan menduduki urutan kelima tumor padat terbanyak pada anak-anak. Insidensinya sekitar 0,8 kasus tiap 100.000 anak berusia kurang dari 15 tahun, 90% penderita berusia kurang dari 7 tahun<sup>7,8</sup>. Menurut WHO nefroblastoma adalah suatu tumor ganas jaringan nefroblastik primitif yang membentuk bangunan-bangunan yang mirip dengan yang terdapat pada ginjal embrional<sup>9</sup>.

Diagnosis banding nefroblastoma meliputi semua massa di daerah abdomen kuadran kanan atau kiri atas, baik suatu kelainan kongenital (ginjal polikistik, nefroma mesoblastik), uropati obstruksi (hidronefrosis), atau neoplasma yang lain (misalnya neuroblastoma, limfoma, dan tumor kelenjar adrenal, dll.)<sup>7,8,10</sup>. Pemeriksaan pielografi intravena menunjukkan adanya massa intrarenal dengan distorsi kaliks. Pemeriksaan ini juga berguna untuk mengevaluasi fungsi dan kemungkinan terkenanya ginjal kontralateral. *CT Scan* abdomen merupakan cara yang paling akurat untuk menilai ekstensi tumor primer dan adanya metastasis ke limfonodi sekitar atau pun ke hepar<sup>7,8</sup>.

Karena pada penderita telah dilakukan nefrektomi, maka pada penderita hanya dapat diamati massa jaringan yang tidak dapat ditentukan asalnya. Kesimpulan nefroblastoma dibuat berdasarkan riwayat penyakit sebelumnya. Diagnosis nefroblastoma pada penderita ditegakkan dengan pemeriksaan patologi anatomi.

Sindroma Cushing adalah kelainan hormonal akibat terpaparnya jaringan tubuh terhadap hormon kortisol kadar tinggi, sehingga kadang-kadang disebut hiperkortisolisme<sup>11</sup>. Penyebab terbanyak sindroma Cushing bersifat iatrogenik, yaitu akibat terapi glukokortikoid kronis<sup>12</sup>. Secara umum sindroma Cushing dibagi menjadi dua, yaitu: (1) tidak tergantung ACTH atau ke-

naikan primer kadar hormon kortisol; dan (2) tergantung ACTH, atau akibat peningkatan kadar ACTH. Pada keadaan pertama kadar ACTH serum rendah akibat umpan balik negatif oleh tingginya kadar kortisol yang beredar di dalam tubuh<sup>12,13</sup>.

Secara klinis kedua keadaan tersebut sangat sulit dibedakan. Salah satu tanda yang kadang-kadang dapat membantu adalah adanya hiperpigmentasi kulit pada sindroma Cushing yang diakibatkan oleh peningkatan kadar ACTH karena rangkaian asam amino 1-13 ACTH identik dengan *melanocyte-stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH). Hiperpigmentasi kulit ini terutama sering didapatkan pada sindroma ACTH ektofik<sup>12,14</sup>. Tanda hiperpigmentasi ini ditemukan pada penderita.

Beberapa pemeriksaan yang perlu dilakukan untuk pelacakan sindroma Cushing meliputi: (1) Kadar kortisol plasma dan kadar kortisol bebas urin 24 jam untuk menentukan adanya peningkatan kadar kortisol di dalam tubuh; (2) Uji supresi deksametason untuk membedakan sumber kelebihan produksi ACTH (dari adenoma pituitari atau dari tumor yang memproduksi hormon ektofik); dan (3) Uji stimulasi *corticotropin releasing hormone* (CRH) untuk membedakan adenoma pituitari dengan tumor yang memproduksi hormon ektofik atau tumor adrenal yang memproduksi kortisol. Pada keadaan tertentu, kadang-kadang diperlukan pelacakan lebih jauh seperti uji *cortrosyn* dan *metyrapon*, *petrosal sinus sampling*, dll<sup>3,11,12</sup>.

Pada penderita diagnosis sindroma Cushing hanya berdasarkan atas gejala klinis, sedangkan kemungkinan adanya hubungan antara sindroma Cushing dengan nefroblastoma hanya berdasarkan atas adanya hubungan temporal yang sangat jelas.

Transformasi neoplastik dapat menimbulkan anomali sintesis dan sekresi hormon. Gangguan tersebut dapat bersifat kuantitatif, kualitatif atau kelainan tempat produksi hormon. Kelainan yang bersifat kuantitatif berhubungan dengan peningkatan atau penurunan sintesis dan sekresi suatu hormon. Kelainan yang bersifat kualitatif menunjukkan bahwa sifat hormon yang diproduksi tidak selalu normal, dalam arti mempunyai struktur senyawa dan fungsi yang sama dengan hormon tertentu, namun dapat berupa prohormon, fragmen hormon, atau hormon yang berubah. Hor-

mon tersebut dapat menimbulkan gejala kelainan endokrin, namun dapat juga bersifat tersembunyi (*silent*)<sup>2, 15</sup>.

Menurut tempat produksinya, kelainan sintesis dan sekresi hormon dapat bersifat eutopik, yaitu dihasilkannya hormon oleh neoplasia jaringan endokrin; dan ektopik, bila hormon dihasilkan oleh jaringan yang tidak dikenal sebagai jaringan endokrin.<sup>1, 2</sup>

Seperti tampak pada TABEL 1, hampir semua hormon peptida dapat disekresi oleh tumor bukan jaringan endokrin, tetapi hanya ada satu hormon steroid yang dikenal berhubungan dengan sindroma hormon ektopik, yaitu hormon 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yang disekresi oleh limfoma tertentu. Hal ini mungkin karena sintesis hormon steroid memerlukan ekspresi seluruh seri enzim, yang berarti perubahan ekspresi berbagai protein, sedangkan sintesis peptida hanya memerlukan ekspresi suatu gen tunggal<sup>1</sup>.

TABEL 1. - Hormon-hormon yang dapat diproduksi ektopik oleh berbagai jenis tumor

Faktor-faktor hiperkalsemia
Protein menyerupai hormon paratiroid
TNF- $\alpha$
1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>
Prostaglandin
Vasopresin
ACTH
Kalsitonin
Human chorionic gonadotropin (hCG)
Placental lactogen
Growth hormone - releasing hormone (GHRH)
Corticotropin - releasing hormone (CRH)
Somatostatin
Eritropoietin
Oncogenous osteomalacia factor
Faktor hipoglikemik
Renin
Hormon usus lain ( <i>gastrin-releasing peptide</i> , somatostatin, polipeptida pankreas, <i>vasoactive intestinal polypeptide</i> (VIP), substansi P, motilin)

(Sumber Strewler, 1994)<sup>1</sup>

Kriteria untuk menentukan apakah suatu tumor bukan jaringan endokrin menimbulkan sekresi hormon ektopik adalah: (1) Hubungan antara sindroma klinik atau kadar hormon yang berlebihan dengan adanya tumor; (2) Menghilangnya sindroma setelah terapi spesifik untuk tumor; (3) Adanya hormon dalam jaringan tumor; (4) Dapat ditunjukkannya gradien hormon arteriovena sebelum dan setelah keluar dari tumor; (5) Sintesis

atau sekresi hormon oleh jaringan tumor *in vitro*; (6) Tumor mengekspresi mRNA hormon<sup>1</sup>.

Pada kasus ini, kecurigaan adanya hubungan antara sindroma Cushing dengan nefroblastoma sesuai dengan dua kriteria pertama dari enam kriteria yang telah disebutkan di atas. Meskipun tidak dapat dengan pasti dikatakan bahwa sindroma Cushing tersebut ditimbulkan oleh hiperkortisolism, sekunder dari peningkatan kadar ACTH, namun tanda klinis yang ada, seperti hiperpigmentasi, menunjukkan bahwa kemungkinan besar sindroma Cushing tersebut bersifat tergantung ACTH. Kesimpulan ini didukung dengan hampir tidak mungkin secara teoretis terjadi sindroma hormon steroid ektopik, dalam hal ini kortisol, di samping secara klinis hal ini juga belum pernah dikenal.

ACTH ektopik dapat disekresi oleh berbagai tumor jinak maupun ganas. Tumor yang paling sering mensekresi ACTH adalah tumor paru, mencapai sekitar 50% kasus, terutama jenis karsinoma sel kecil, sel oat dan karsinoid bronkhial<sup>11, 16</sup>. Kasus-kasus lain meliputi tumor karsinoid timus (timoma epitelial), tumor karsinoid abdomen, tumor sel-sel pulau pankreas, feokromositoma, karsinoma medularis tiroid, karsinoma ovarium primer, karsinoma sel kecil serviks uteri dan karsinoma sel kecil prostat<sup>17, 18, 19, 20</sup>. Pada anak-anak telah dilaporkan terjadi pada kasus-kasus timoma, tumor jaringan sisa adrenal, neoplasma pankreas, dan nefroblastoma<sup>13</sup>.

Sebaliknya, telah dilaporkan pula beberapa kasus sindroma Cushing yang tidak diketahui etiologinya, yang ternyata kemudian merupakan manifestasi dari karsinoma yang tersembunyi. Munculnya sindroma Cushing serta peningkatan kadar ACTH juga dapat digunakan untuk mendeteksi kambuhnya proses keganasan (sebagai *tumor marker*)<sup>21, 22</sup>.

## KESIMPULAN

Telah dilaporkan kasus tumor Wilms yang disertai sindroma Cushing. Meskipun belum dapat dengan tegas dibuktikan bahwa tumor tersebut memproduksi ACTH, tetapi gejala klinis yang tampak dan perjalanan penyakit yang terjadi sangat mendukung kemungkinan tersebut.

Meskipun sindroma hormon ektopik sangat jarang terjadi, kemungkinan timbulnya pada

kasus-kasus neoplasma tertentu harus dipertimbangkan, terutama bila timbul gejala klinis yang mencurigakan. Hal ini karena hormon mempunyai efek metabolisme yang dapat mempengaruhi keadaan umum dan perjalanan penyakit penderita. Kadang-kadang hormon tersebut dapat digunakan sebagai *tumor marker*.

## KEPUSTAKAAN

1. Strewler GJ. Humoral manifestations of malignancy. In: Greenspan FS, Baxter JD, editors. Basic and clinical endocrinology, 4<sup>th</sup> ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1994: 703-11.
2. Bombardieri E. Tumor markers. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. Handbook of medical oncology, 3<sup>th</sup> ed. Milano: Masson, 1988: 149-59.
3. Siegel SF, Lee PA. Adrenal cortex and medulla. In: Hung W. Clinical pediatric endocrinology. St. Louis: Mosby Year Book, 1992: 201.
4. Pombo M, Alvez F, Varela-Cives R, Iglesias - Diz JL, Martinon F, Castro-Gago M, Pena J. Ectopic production of ACTH by Wilms tumor. <http://search1.healthgate.com/cgi-bin/q-format.cgi>
5. Hsiao JC, Yang CP, Lin CJ, Chuen H. Ectopic ACTH syndrome due to clear cell sarcoma of the kidney. <http://search1.healthgate.com/cgi-bin/q-format.cgi>
6. International Society of Pediatric Oncology. Nephroblastoma clinical trial and study, SIOP. No. 93-01 Protocol, June 1993.
7. Nord RG, Filmer RB. Wilms tumor. In: Cameron RB, editor. Practical oncology, 1<sup>st</sup> ed. Los Angeles: Prentice - Hall International Inc., 1994: 593-8.
8. Shearer PD, Wilimas JA. Neoplasms of the kidney. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. Nelson textbook of pediatrics, 15<sup>th</sup> eds. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1996:1463-4.
9. Himawan S. Segi patologik nefroblastoma (Tumor Wilms). In: Himawan S. Tumor ganas pada anak. Jakarta: Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1984: 71-85.
10. Jensen C. Malignancy of the adrenal cortex. In: Cameron RB, editor. Practical oncology, 1<sup>st</sup> ed. Los Angeles: Prentice-Hall International Inc., 1994: 453-60.
11. NIDDK Home Page. Cushings syndrome. [Http://www.niddk.nih.gov/CS/CS.html](http://www.niddk.nih.gov/CS/CS.html).
12. Tyrrell JB, Aron DC, Forsham PH. Glucocorticoid and adrenal androgens. In: Greenspan FS, Baxter JD, editors. Basic and clinical endocrinology, 4<sup>th</sup> ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1994: 307-45.
13. New MI, del Balzo P, Crawford C, Speiser PW. The adrenal cortex. In: Kaplan SA, editor. Clinical pediatric endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 212.
14. Schwartz ID, Bercu BB. Anterior and posterior pituitary gland and pineal gland. In: Hung W, editor. Clinical pediatric endocrinology. St. Louis: Mosby Year Book, 1992: 65-66.
15. Benz CC, Lewis BJ. Hormones and cancer. In: Greenspan FS, Baxter JD, editors. Basic and clinical endocrinology, 4<sup>th</sup> ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1994: 688-702.
16. Oliaro A, Filosso PL, Casadio C, Ruffini E, Mazza E, Molinatti M, et al. Bronchial carcinoid associated with Cushings syndrome. J Cardiovasc Surg Torino. 1995 Oct; 36 (5): 511-4.
17. Hashi A, Yasumizu T, Yoda I, Kou T, Mizuno K, Hirata S, et al. A case of small cell carcinoma of the uterine cervix presenting as Cushings syndrome. Gynecol - Oncol. 1996 Jun; 61(3): 427-31.
18. Amikura K, Alexander HR, Norton JA, Doppman JL, Jensen RT, Nieman L, Cutler G, Chrousos G, Fraker DL. Role of surgery in management of adrenocorticotrophic hormone - producing islet cell tumor of the pancreas. Surgery. 1995 Dec; 118 (6): 1125-30.
19. Ball SG, Davidson JM, Burt AD, McNicol AM, Baylis PH. Cushings syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from a primary ovarian carcinoma. Clin Endocrinol Oxf. 1996 Dec; 45 (6): 775-8.
20. Ishikawa T, Inoue C, Sasaki H, Satou K, Kimura N. Thymic carcinoid associated with ectopic ACTH syndrome. Nippon-Kyobu-Shikkan-Gakkai-Zasshi. 1996 Apr; 34(4): 471-76.
21. Zhu L, Domenico DR, Hopward JM. Metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma causing Cushings syndrome. ACTH secretion by metastase 3 years after resection of non functioning primary cancer. Int J pancreatol. 1996 Jun; 19(3): 205-8.
22. De Gennes JL, Kiortsis DN, Dairou F, Bertagna X, Malinsky M. Metastatic pulmonary carcinoma, revealed by Cushings syndrome initially considered to have a pituitary origin. Course over 25 years. Presse Med. 1995 Oct; 36 (5): 511-14.