



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Seorang penderita tiroiditis hashimoto dan kaitannya dengan riwayat utikaria kronis serta keganasan rahim



CrossMark

I Komang Realiska¹, I Made Pande Dwipayana^{2*}

ABSTRACT

Background: Hashimoto's thyroiditis (TH) is a spectrum of autoimmune diseases in the presence of a thyroid. The spectrum begins pathologically from auto-antibodies that attack the thyroid tissue and progress to fibrosis.

Case report: A 28-year-old woman diagnosed with Hashimoto's Thyroiditis (TH) and a history of chronic urticaria and uterine malignancies. Thyroid hormone profile examination showed primary abnormalities thyroid by autoimmune with TSH 8.63 (0.25-5.00) μ U / mL, FT4 1.06 (0.93-1.70) ng / dL, and anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) 3155.38 IU / mL. Thyroid ultrasound examination showed increased

parenchymal vascularization, no nodules or cysts, calcifications. Histopathological examination revealed a lymphocytic thyroiditis process—management of patients given levothyroxine, achieve the appropriate clinical resolution and therapeutic targets.

Conclusion: Chronic urticaria condition and uterine malignancy history in patients are suspected to be related to TH. Based on the cycle model theory of autoimmunity and carcinogenesis, malignancy can cause activated immune response, and loss of self-tolerance occurs as induction of autoimmune processes and vice versa inflammation in autoimmune induces malignancy.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, urticaria, uterine malignancy.

Cite This Article: Realiska, I.K., Dwipayana, I.M.P. 2021. Seorang penderita tiroiditis hashimoto dan kaitannya dengan riwayat utikaria kronis serta keganasan rahim. *Intisari Sains Medis* 12(1): 433-436. DOI: 10.15562/ism.v12i1.900

ABSTRAK

Latar Belakang: Tiroiditis Hashimoto (TH) merupakan salah satu spektrum penyakit autoimun pada kelenjar tiroid. Spektrum ini dimulai secara patologi dari terbentuknya auto-antibodi yang menyerang jaringan tiroid, dan berprogresif menjadi fibrosis.

Laporan kasus: Seorang wanita 28 tahun dengan diagnosa Tiroiditis Hashimoto (TH) dan riwayat urtikaria kronis dan keganasan rahim. Pemeriksaan profil hormon tiroid menunjukkan kelainan primer kelenjar tiroid oleh autoimun dengan TSH 8.63 (0.25-5.00) μ U/mL, FT4 1.06 (0.93-1.70) ng/dL, dan *anti-thyroid peroxidase (anti-TPO)* 3155.38 IU/mL. Pemeriksaan USG tiroid menunjukkan peningkatan vaskularisasi

parenkim, tak tampak nodul/kista, ataupun kalsifikasi. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan proses *lymphocytic thyroiditis*. Tatalaksana pada pasien diberikan levotiroksin yang mencapai resolusi klinis dan target terapi yang sesuai.

Simpulan: Pasien memiliki riwayat keganasan rahim yang diasosiasikan dengan TH. Berdasarkan teori *cyclic model of autoimmunity and carcinogenesis* mengatakan keganasan dapat menyebabkan teraktivasi respons imun dan terjadi *self-tolerance* sebagai induksi dari proses autoimun dan sebaliknya inflamasi yang terjadi pada autoimun menginduksi keganasan.

Kata kunci: Tiroiditis Hashimoto, Urtikaria, Keganasan Rahim.

Sitasi Artikel ini: Realiska, I.K., Dwipayana, I.M.P. 2021. Seorang penderita tiroiditis hashimoto dan kaitannya dengan riwayat utikaria kronis serta keganasan rahim. *Intisari Sains Medis* 12(1): 433-436. DOI: 10.15562/ism.v12i1.900

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali Indonesia;

²Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.

*Korespondensi:

I Made Pande Dwipayana;
Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Denpasar, Bali,
Indonesiapande_dwipayana@unud.ac.id

Diterima: 21-12-2020

Disetujui: 22-04-2021

Diterbitkan: 30-04-2021

PENDAHULUAN

Tiroiditis Hashimoto (TH) merupakan *autoimmune thyroid disease* (AITD) dan sebagai penyebab hipotiroid tersering pada negara maju, sedangkan pada negara berkembang terjadi karena defisiensi yodium.^{1,2} Insiden secara global dilaporkan sekitar 0,8 dan meningkat menjadi 3,5 pada wanita setiap 1000 orang. Predileksi dominan pada jenis kelamin wanita dengan rasio wanita berbanding laki-laki sebesar 10:1.³ Namun angka ini belum menggambarkan angka kumulatif kasus, karena sebagian besar terdiagnosis secara insidental.³ Patofisiologi TH dimulai dari terbentuknya antibodi anti-tiroid yang menyerang jaringan tiroid dan berpogresif pada akhirnya menjadi fibrosis. Diagnosis TH lebih dini menjadi tantangan mengingat klinis asimtomatik sehingga pada umumnya tidak terdeteksi.^{4,5} Bahkan, pada tahap awal destruksi TH masih secara intermiten sehingga parameter masih dapat berada dalam batas normal.³ Berikut dilaporkan kasus ini seorang wanita muda yang terdiagnosis TH dengan riwayat utikaria kronik serta keganasan rahim. Tujuan laporan kasus ini adalah untuk diagnosis dan tatalaksana TH pada negara berkembang dan asosiasi dengan utikaria kronik serta keganasan rahim.

KASUS

Seorang perempuan, suku Bali, 28 tahun, dengan keluhan cepat lelah sejak enam bulan sebelum masuk rumah sakit, disertai konstipasi, kulit kering, sering lupa, penurunan nafsu dan porsi makan, peningkatan berat badan, dan rasa tidak nyaman di leher. Pasien memiliki riwayat urtikaria kronis dan operasi pengangkatan rahim total lima tahun yang lalu karena keganasan rahim. Pemeriksaan tanda vital dalam batas normal. Pemeriksaan kelenjar tiroid didapatkan nyeri ringan dan kulit tampak kering, sedikit kasar terutama di bagian belakang leher dan tangan.

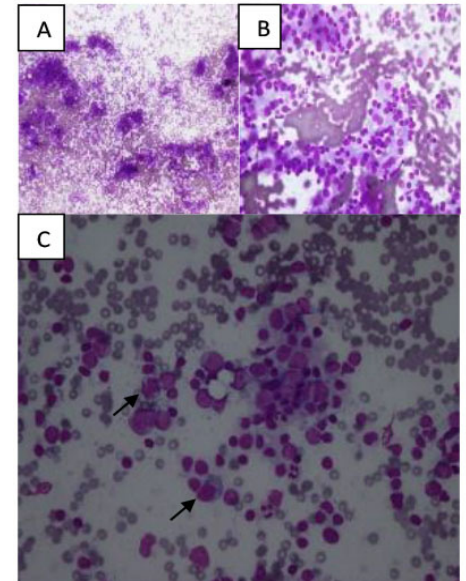
Pemeriksaan LDL 136 mg/dL (<100 mg/dL), TSH 8,93 μ IU/ml (0,25-5,00 μ IU/mL), FT4 1,06 ng/dL (0,93-1,70 ng/dL), antibodi *anti-thyroid peroxidase* (anti-TPO) 3155,38 IU/mL (<16 IU/mL). Pemeriksaan USG tiroid dengan ukuran normal, echo parenkim tampak normal, tak tampak nodul maupun kista,

tidak tampak kalsifikasi, dengan *color doppler ultrasonography* (CDUS) tampak peningkatan vaskularisasi parenkim dengan kesan suspek tiroiditis bilateral. Pemeriksaan histopatologi kelenjar tiroid dengan *fine needle aspiration biopsy* (FNAB), didapatkan hapusan hiperseluler dari sebaran kelompok sel epitel folikel tiroid yang membentuk struktur lembaran, sebagian folikuler, dan lainnya tersusun *crowding overlapping*. Morfologi sel oval, sitoplasma basofilik, inti oval, anisokariosis sedang, membran inti sebagian ireguler. Beberapa fokus tampak sel dengan sitoplasma luas (*Hurtle Cells*), di sekitarnya tampak sebaran padat limfosit dengan berbagai derajat maturasi mulai dari *blast* sampai matur. Hasil FNAB disimpulkan dengan gambaran *lymphocytic thyroiditis*.

Terapi levotiroksin diberikan dosis awal 50 μ g/hari dan terjadi perbaikan klinis pada dua bulan pertama. Pada bulan keenam, keluhan cepat merasa lelah kembali dikeluhkan dengan peningkatan kadar TSH 10,140 μ IU/mL sehingga dosis levotiroksin dinaikkan menjadi 75 μ g/hari. Kontrol satu bulan berikutnya keluhan telah membaik dengan kadar TSH 3,610 μ IU/mL.

PEMBAHASAN

Studi epidemiologi melaporkan kejadian TH mayoritas pada jenis kelamin perempuan dengan awitan usia 30-50 tahun.^{3,4} Hal ini dapat dijelaskan dengan kegagalan aktivasi salah satu kromosom X pada masa embrio sehingga menghasilkan *self-antigen*. Pada kasus ini perempuan dengan gambaran klinis yang khas, berupa dengan keluhan cepat lelah bulan, disertai konstipasi, kulit tampak kering, sering lupa, penurunan nafsu dan porsi makan, peningkatan berat badan, dan rasa tidak nyaman di leher. Gejala TH tahap awal dapat berupa dengan manifestasi konstipasi, lelah, kulit kering dan peningkatan berat badan, sedangkan pada tahap lanjut berupa penurunan memori, mialgia, arthralgia, alopecia, apnea, menoragia, mudah lelah, neuropati, anhidrosis, kehilangan pendengaran dan suara serak. Kondisi anhidrosis disebabkan oleh karena peningkatan mukopolisakarida di dermis, pada tahap lanjut dapat terjadi penurunan



Gambar 1. Hasil pemeriksaan FNAB kelenjar tiroid penderita dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin*. **A.** Pembesaran 10x menunjukkan *active germinal centre* limfosit yang menginfiltrasi kelenjar tiroid. **B.** Pembesaran 40x menunjukkan limfosit yang menginfiltrasi dengan berbagai tingkat maturasi. **C.** Pembesaran 100x, panah hitam menunjukkan *Hurtle's cell*.

kadar hormon tiroid sebesar 50-60% yang akan menurunkan sekitar 30-50% curah jantung dengan manifestasi mudah lelah.⁵⁻⁷ Pada organ saluran cerna hormon tiroid berfungsi meningkatkan sinyal kolinergik untuk sekresi dan motilitas terutama usus serta berperan dalam metabolisme dan meningkatkan oksidasi asam lemak di jaringan. Peningkatan berat badan pada hipotiroid fase awal umumnya terjadi karena deposit lemak tubuh dan umumnya tidak lebih dari 10%, sedangkan pada gambaran klinis yang berat terjadi akumulasi cairan di jaringan interstisial. Pembesaran kelenjar tiroid disebabkan oleh upaya kompensasi TSH pada kondisi hipotiroid, sehingga pada klinis ringan dapat tidak ditemukan pembesaran seperti pada kasus.^{6,7}

Pada kasus ini pasien dengan riwayat urtikaria kronis dan keganasan rahim,

kejadian TH secara statistik dikatakan proporsi pada kelompok urtikaria kronik dominan dibanding dengan kontrol (18,5% vs 1,8%).^{8,9} Kondisi urtikaria kronis dihubungkan dengan TH, dengan mekanisme imunologis yang sama berupa peningkatan kadar sitokin inflamasi seperti IL-6, peningkatan limfosit Th₁₇, dan penurunan Treg limfosit dan auto-antibodi.^{9,10} TH berhubungan dua arah dengan keganasan rahim, pada kondisi TH terdapat proses inflamasi yang diinduksi oleh *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang diduga sebagai salah satu faktor pemicu dan mendukung lingkungan untuk tumor berkembang.^{24,25} Hal tersebut dapat dijelaskan dengan keadaan seperti; sindrom metabolik, infertilitas, dan *polycystic ovarian syndrome* (PCOS) yang dikaitkan dengan kondisi hipotiroid.²⁶ Dislipidemia menyebabkan peningkatan leptin yang dapat berperan sebagai hormon pro-inflamasi dan terjadi peningkatan ekspresi reseptor tumor seperti *sterol regulatory element-binding protein-2* (SREBP-2) dan *LDL-receptors* di sel endometrium.¹¹⁻¹⁴ Hipotesis *cyclic model of autoimmunity and carcinogenesis* dapat mendukung hubungan dua arah ini, dijelaskan keganasan dapat menyebabkan aktivasi respons imun dan *loss of self-tolerance* sebagai induksi dari proses autoimun, demikian juga kondisi autoimun dapat menyebabkan inflamasi kronik yang dapat berkembang menjadi keganasan.^{15,16} Secara spesifik antara proses keganasan organ reproduksi wanita dengan penyakit autoimun tiroid, dikaitkan dengan peran pada lokus genetik *follicle stimulating hormone receptor* (FSHR) dan *ankyrin repeat domain 7* (ANKR7).¹⁷

Pada kasus didapatkan kelainan primer sebagai penyebab hipotiroid berdasarkan hasil TSH yang meningkat 8,93 UI/ml (0,25-5,00 IU/mL) dan FT4 dalam batas normal 1,06 ng/dL (0,93-1,70 ng/dL). TSH yang berkisar antara 5-15 IU/mL dengan FT4 yang normal merupakan upaya kompensasi pituitari dari kondisi kegagalan primer kelenjar tiroid yang ringan.^{5,18} Pemeriksaan antibodi anti-TPO, *antithyroglobulin* (anti-Tg), dan *anti-TSH receptor* (anti-TSHR) dianjurkan untuk diperiksa pada setiap kasus hipotiroid pada awitan usia muda.^{5,6,19} Anti-TPO terdeteksi pada 80-90% kasus TH dan

titer Anti-TPO > 121,0 IU/ml merupakan prediktor diagnosis TH, dengan dikonfirmasi pemeriksaan histopatologi sehingga memiliki nilai sensitivitas 93,3% dan spesifisitas 94,7%.^{6,20} Pemeriksaan USG dapat digunakan sebagai deteksi pada kasus TH dengan antibodi yang negatif. Temuan USG tiroid pada TH bervariasi dari segi ukuran, bentuk, ekogenitas, dan vaskularisasi yang merupakan hasil dari berbagai fase destruksi kelenjar tiroid.^{11,12} Temuan hipervaskular pada kasus dapat merupakan respons kompensasi dari rangsangan TSH yang meningkat pada kondisi hipotiroid dan atau tanda proses inflamasi.^{5,6} Tidak ditemukan kalsifikasi, invasi, dan penyebaran nodular pada jaringan sekitar leher pada kasus dapat menyingkirkan keganasan tiroid sebagai diagnosis banding.^{13,15} Perubahan patologi TH pada pemeriksaan FNAB ditandai dengan infiltrasi limfosit dan ditemukan variasi tingkat maturasi sel folikuler tiroid, diikuti perubahan eosinofilik pada beberapa sel folikuler (*Hurthle cells*), atrofi parenkim, atau fibrosis. Gambaran *limphocytic thyroiditis* ini tanpa ditemukan tanda keganasan, pada kasus merupakan tanda khas untuk diagnosis TH.^{21,22}

Tujuan terapi substitusi hormon tiroid adalah mencapai resolusi, menormalkan laju metabolisme, kadar T3, T4, TSH dan mencegah komplikasi.⁷ Dosis awal yang diberikan (50 µg/hari) sesuai yang disarankan 50-75 µg/hari. Pada kasus ini, indikator yang digunakan untuk mengevaluasi respons terapi secara klinis dan pemantauan kadar TSH yang tercapai pada dua bulan terapi. Dosis levotiroksin yang ditingkatkan pada kasus disesuaikan dengan peningkatan aktivitas penderita, sesuai dengan derajat defisiensi hormon tiroid secara klinis dan laboratorium.^{18,23}

RINGKASAN

Telah dilaporkan sebuah kasus penderita TH wanita usia muda dengan gejala hipotiroid, riwayat urtikaria dan keganasan rahim diikuti konfirmasi temuan antibodi anti-TPO dan gambaran *limphocytic thyroiditis* secara histopatologi. Terapi substitusi dengan levotiroksin telah mampu mencapai resolusi dan target terapi yang sesuai. Kondisi urtikaria dan keganasan rahim pada kasus diduga masih berhubungan dengan TH. Berdasarkan

teori cyclic model of autoimmunity and carcinogenesis mengatakan keganasan dapat menyebabkan teraktivasi respons imun dan terjadi self-tolerance sebagai induksi dari proses autoimun dan sebaliknya inflamasi yang terjadi pada autoimun menginduksi keganasan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan kasus ini.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapat dana hibah dari pemerintah ataupun lembaga swasta lainnya.

ETIKA DALAM PUBLIKASI

Pasien dalam kasus ini telah menandatangani lembar *informed consent* terkait publikasi dari data medis pada jurnal ilmiah kedokteran.

KONTRIBUSI PENULIS

IKR dan MPD berperan dalam penyusunan laporan kasus, penatalaksanaan farmakoterapi pasien, maupun pemantauan pemeriksaan terhadap pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones* (Athens). 2013;12(1):12-8.
- Gardner DGSD. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. The McGraw-Hill Companies. 2011.
- Mincer, D. L, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis-StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
- Weetman AP. Thyroid disease. In: *The Autoimmune Diseases*. 2019.
- Salvatore D, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID, Larsen PR. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 2011.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-7.
- Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid*. 2011 Feb;21(2):161-7.
- Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr*

- allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. 2010 Aug;21(5):837–42.
9. Nuzzo V, Tauchmanova L, Colasanti P, Zuccoli A, Colao A. Idiopathic chronic urticaria and thyroid autoimmunity: Experience of a single center. *Dermatoendocrinol*. 2011 Oct;3(4):255–8.
 10. Berghi NO. Immunological Mechanisms Implicated in the Pathogenesis of Chronic Urticaria and Hashimoto Thyroiditis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2017 Aug;16(4):358–66.
 11. Wang P-P, He X-Y, Wang R, Wang Z, Wang Y-G. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2014;34(5):1477–84.
 12. Zhang Y, Liu L, Li C, Ai H. Correlation analysis between the expressions of leptin and its receptor (ObR) and clinicopathology in endometrial cancer. *Cancer Biomark*. 2014;14(5):353–9.
 13. Zhou X, Li H, Chai Y, Liu Z. Leptin Inhibits the Apoptosis of Endometrial Carcinoma Cells Through Activation of the Nuclear Factor κ B-inducing Kinase/I κ B Kinase Pathway. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2015 Jun;25(5):770–8.
 14. Shin D-J, Osborne TF. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *J Biol Chem*. 2003 Sep;278(36):34114–8.
 15. Rahat MA, Shakya J. Parallel Aspects of the Microenvironment in Cancer and Autoimmune Disease. Ali S, editor. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2016;2016:4375120. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/4375120>
 16. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res*. 2012 Apr;32(4):1119–36.
 17. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Aghokeng AF, Mbougua JBT, Boyer S, et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): A randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011;11(11):825–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70168-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70168-2)
 18. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Imu Penyakit Dalam*. 2015.
 19. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):697–725.
 20. Shankar O, Balraj N, G. Rakesh. Clinical Study of Hashimotos Thyroiditis. *IOSR J Dent Med Sci*. 2017;16(03):20–5.
 21. Wakasa T, Shintaku M, Tanaka S, Yamada K, Li Y. Morphological Changes of Follicular Cells in Hashimoto ' s disease : A Possible Cause of Overdiagnosis in Cytology. 2013;12–6.
 22. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: past, present, and future. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2004;10(3):234–41.
 23. Dörr HG, Bettendorf M, Binder G, Karges B, Kneppo C, Schmidt H, et al. Levothyroxine Treatment of Euthyroid Children with Autoimmune Hashimoto Thyroiditis: Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(4):266–74.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution