



Penyakit Graves pada Anak Perempuan Usia 10 Tahun

Ni Putu Ayu Elistya Ning Purwani, Anak Agung Made Sucipta
Departemen Anak RSUD Wangaya, Denpasar, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit Graves (PG) adalah penyakit autoimun akibat pembentukan antibodi TSH receptor-stimulating immunoglobulin (TSI) yang menyebabkan produksi hormon tiroid meningkat. Seorang anak perempuan, usia 10 tahun, dengan benjolan pada leher bagian kanan dan kiri depan yang baru disadari sejak 3 hari, tidak nyeri. Prestasi belajar seperti biasa. Tangannya bergetar ringan saat menulis. Penyakit Graves didiagnosis berdasarkan pemeriksaan fisik dan ultrasonografi tiroid, fungsi tiroid, dan pemeriksaan antibodi tiroid. Terapi dengan methimazole tablet 5 mg setiap 12 jam dan kontrol FT4 dan TSH setelah 1 bulan.

Kata kunci: Autoimun, penyakit Graves

ABSTRACT

Graves' disease is an autoimmune disease with formation of TSH receptor-stimulating immunoglobulin (TSI) antibodies resulting in increased thyroid hormone production. A 10 year-old girl with a painless lump in the right and left side of her anterior neck, noticed since 3 days ago. Learning achievement is still good. Her hands were slightly trembling while writing. Graves' disease was diagnosed based on physical examination and thyroid ultrasound, thyroid function, and thyroid antibody tests. The treatment was methimazole 5 mg tablets every 12 hours and laboratory check for FT4 and TSH after 1 month. **Ni Putu Ayu Elistya Ning Purwani, Anak Agung Made Sucipta. Graves Disease in a 10 Year-old Girl**

Keywords: Autoimmune, Graves' disease



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Penyakit Graves (PG) adalah penyakit autoimun dengan pembentukan antibodi perangsang reseptor *thyrotropin* (TSHR), disebut *TSH receptor-stimulating immunoglobulins* (TSI).¹ Antibodi ini sebelumnya disebut stimulator tiroid kerja panjang; bekerja merangsang reseptor TSH sel folikel tiroid, menyebabkan peningkatan vaskularisasi kelenjar, hipertrofi dan hiperplasia folikel, sintesis dan sekresi hormon tiroid berlebihan.¹

Insiden PG pada anak-anak diperkirakan sekitar 0,1 per 100.000 orang.^{2,3} Dalam studi tirotoksikosis berbasis populasi nasional di Inggris dan Irlandia pada tahun 2004, insiden tahunan penyakit Graves adalah 0,9 per 100.000 anak dengan usia <15 tahun.⁴ Di Amerika Serikat, prevalensinya 1 per 10.000 untuk anak di bawah usia 18 tahun.⁵ Database di Perancis mencatat kejadian penyakit ini sebesar 4,8 per 100.000 pada subjek di bawah usia 15 tahun.⁶ Insiden penyakit Graves meningkat tajam selama masa pubertas,

sekitar 80 persen kasus anak terjadi setelah usia 11 tahun. Hampir 80% risiko penyakit Graves disebabkan faktor genetik.¹

Pilihan pengobatan penyakit Graves pada anak-anak adalah obat antitiroid, terapi yodium radioaktif, dan tiroidektomi.⁷ Perlu pemantauan rutin untuk evaluasi terapi dan remisi. Tingkat remisi setelah terapi medis lebih rendah pada anak-anak (sekitar 30%) dibandingkan pada dewasa (40 – 60%).⁸ Beberapa faktor yang berkorelasi dengan kemungkinan remisi yang lebih besar adalah usia lebih tua, riwayat keluarga dengan penyakit tiroid, dan kadar titer TRAb yang lebih tinggi.⁹

Berikut ini laporan kasus penyakit Graves pada seorang anak perempuan usia 10 tahun.

KASUS

Seorang anak perempuan, usia 10 tahun 10 bulan 7 hari, datang ke poli Endokrin Anak dengan keluhan benjolan pada leher yang

baru disadari sejak 3 hari. Benjolan di leher bagian depan, membesar di bagian kanan dan kiri; tidak nyeri, tidak kemerahan ataupun teraba hangat. Nyeri menelan tidak dirasakan. Benjolan di tempat lain tidak ada. Rasa berdebar ada, keluhan berkeringat berlebihan tidak ada. Keluhan batuk dan demam tidak ada. Keluhan sering buang air besar, mudah lelah, nyeri kepala, dan mata menonjol tidak ada. Suara serak, demam, dan sesak sejak muncul benjolan juga dikatakan tidak ada. Pasien tidak mengalami gangguan konsentrasi saat sekolah *online* di rumah. Prestasi belajar seperti biasa; terasa tangannya bergetar saat menulis tetapi tidak terlalu mengganggu. Tidak ada gangguan tidur. Keluhan mudah lelah juga tidak dirasakan. Pasien belum pernah mengalami keluhan ini sebelumnya.

Pasien belum pernah berobat untuk keluhan tersebut. Riwayat imunisasi lengkap. Pasien riwayat lahir spontan dengan BB 2.600 g. Saat hamil ibu tidak memiliki masalah kehamilan dan tidak pernah mengonsumsi obat

Alamat Korespondensi email: ayuelistya@gmail.com



LAPORAN KASUS



antitiroid. Tidak ada masalah selama kehamilan dan persalinan. Pasien sulit makan sejak kecil; hanya nasi setengah piring disertai *nugget*, sosis, telur tanpa sayur. Berat badan pasien sulit naik; tidak ada riwayat penurunan berat badan. Riwayat tubuh kembang sesuai usia. Orang tua pasien tidak ada yang mengalami keluhan serupa. Bibi dari ibu pasien memiliki riwayat penyakit hipertiroid. Riwayat penyakit autoimun lain tidak ada.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan pasien *compos mentis*; tekanan darah normal (100/60 mmHg), takikardi (118 denyut per menit), suhu tubuh normal (36,7°C), SpO₂ 98%, tidak ada takipneu (20 kali per menit). Konjungtiva mata tidak pucat, tidak ikterik, eksoftalmus tidak ada. Pada pemeriksaan leher, teraba massa kelenjar tiroid, ukuran 7 x 4 cm, permukaan rata, simetris, tidak nyeri tekan, tidak ada *bruit* ataupun *murmur*, tidak ada pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan paru, kardiovaskular, dan abdomen dalam batas normal. Tremor kedua tangan minimal, kedua ekstremitas hangat, *capillary refill time/CRT* <2 detik. Berat badan 28 kg, tinggi badan 133 cm, indeks massa tubuh (IMT) 15,82 kg/m², TB/U P5 – P10, BBI = 29 kg, % BBI 96%, status gizi baik dengan perawakan pendek. Tinggi ayah 170 cm, tinggi ibu 155 cm, tinggi potensi genetik 149 - 166 cm. Status pubertas *Tanner stage I* dengan payudara pra-pubertas dan tidak ada rambut pubis.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar FT3 16,57 pg/mL (normal 2,85 – 4,44 pg/mL), kadar TRAb 9,56 IU/L ($\leq 1,75$ IU/L: negatif), kadar TSHs 0,01 uIU/mL (normal 0,27 – 4,70 uIU/mL), kadar FT4 5,6 ng/dL (normal 0,9 – 1,6 ng/dL). Pada pemeriksaan USG tiroid tampak gambaran pembesaran tiroid bagian kanan dengan ukuran 1,87 x 2,32 cm, tidak tampak nodul, kista ataupun kalsifikasi. Tampak peningkatan vaskularisasi pada parenkim. Tiroid kiri normal. Ditemukan pembesaran KGB *colli* kanan dengan ukuran 1,02 x 0,41 cm dan *colli* kiri dengan ukuran 1,28 x 0,49, bentuk oval, hilus (+).

Pasien didiagnosis hipertiroid ec *Graves' disease* dan diberi terapi obat antitiroid, yaitu *methimazole* 5 mg tiap 12 jam (setara 0,4 mg/kg/hari). Kontrol kembali 1 bulan untuk pengecekan laboratorium FT4 dan TSH. Pasien diberi edukasi untuk minum obat setiap hari. Hasil laboratorium membaik setelah

pengobatan (Tabel).

DISKUSI

Sintesis hormon tiroid diawali dari iodida sebagai bahan utama yang ditranspor secara aktif ke membran basolateral melalui *Na/I symporter* (NIS). Kemudian di dalam folikel, iodida dioksidasi oleh enzim *thyroid peroxidase* (TPO). Iodida teroksidasi akan bereaksi dengan residu tirosil dalam tiroglobulin. Kemudian di dalam tiroglobulin akan terbentuk kombinasi dua molekul diiodotirosin (DIT) untuk membentuk tiroksin (T4) atau kombinasi monoiodotirosin (MIT) dengan DIT membentuk triiodotironin (T3).¹⁰ Tiroksin adalah hormon tiroid utama (hampir 90%) yang disekresikan ke dalam sirkulasi; sisanya 10% adalah T3 yang merupakan bentuk aktif; T4 diubah menjadi T3 agar mempunyai efek fisiologis.¹⁰ Hormon tiroid berfungsi mengendalikan metabolisme, pertumbuhan, dan fungsi tubuh lainnya.¹⁰

Tirotoksikosis merupakan manifestasi klinis peningkatan kadar hormon tiroid dalam darah.¹¹ Penyebab paling sering adalah penyakit Graves.¹² Sebagian besar kasus hipertiroid pada anak kurang dari 18 tahun adalah penyakit Graves. Penyakit Graves (PG) merupakan penyakit autoimun dengan insiden 0,1-3 per 100.000 anak.¹ Insidennya meningkat sesuai umur, jarang ditemukan pada usia sebelum 5 tahun dengan puncak insiden pada usia 10-15 tahun.¹³ Kasus lebih banyak pada perempuan di kisaran usia 10 – 14 tahun.

Faktor genetik dan lingkungan berperan dalam patogenesis PG, tercermin dari peningkatan hubungan dengan gangguan dan sindrom autoimun lain, baik pada pasien maupun pada anggota keluarga lainnya. Riwayat keluarga dengan penyakit autoimun meningkatkan risiko PG sebesar 60%.¹ Kasus ini terjadi pada anak perempuan berusia 10 tahun 10 bulan 7 hari, memiliki bibi dari ibu yang mengalami penyakit hipertiroid.

Tanda dan gejala penyakit Graves pada anak-anak dan remaja mirip gejala pada dewasa, namun diagnosis sering terlambat

karena pertimbangan etiologi lebih fokus pada gangguan perilaku (kecemasan atau *attention-deficit*/hiperaktivitas), atau aritmia jantung primer daripada hipertiroidisme.^{14,15} Manifestasi klinis penyakit Graves adalah hiperaktif, palpitasi, gangguan tidur, mudah lelah, prestasi sekolah menurun, emosi labil, merasa ada benjolan di leher, buang air besar sering, nafsu makan meningkat.⁵ Pada pasien ini ditemukan benjolan leher, rasa berdebar, serta tangan bergetar saat menulis.

Beberapa tanda yang sering ditemukan adalah pembesaran kelenjar tiroid, eksoftalmus, takikardi, penurunan berat badan, *heat intolerance*, tremor halus, hipertensi sistolik, tekanan nadi melebar, rambut rontok, enuresis sekunder (nokturia), keratitis, *lid lag*, dan proptosis.⁵ Pada pasien ini ditemukan benjolan leher, rasa berdebar; tidak ada keluhan berkeringat berlebihan ataupun tanda oftalmopati Graves. Oftalmopati Graves terjadi pada sepertiga pasien anak; namun, berbeda dengan orang dewasa, biasanya ringan, tanpa risiko kehilangan penglihatan, dan paling sering membaik jika anak dengan penyakit Graves mencapai remisi.¹⁶

Diagnosis PG dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan kadar T4/FT4, T3/FT3, kadar TSH menurun, dan TRAb.⁵ Kadar T3 sangat penting karena pada fase awal penyakit dapat terjadi elevasi terisolasi kadar T3 sebelum peningkatan kadar T4.¹⁴ Elevasi kadar T3 terisolasi sering pada kasus pediatri, terutama pada pra-pubertas.¹⁴ Pada pasien PG terjadi penurunan kadar TSH dan peningkatan kadar T3 dan T4.

Peran TRAb (*thyrotropin receptor antibody*) dalam patogenesis PG menjadikan pemeriksaan TRAb sebagai penunjang diagnosis penyebab hipertiroidisme pada anak. Frekuensi titer TRAb positif pada diagnosis PG awal mencapai >99%.¹⁷ Oleh karena itu, pedoman American Thyroid Association untuk hipertiroidisme memasukkan TRAb sebagai metode diagnostik.¹⁸ Pemeriksaan TRAb dapat menggantikan TSI karena memiliki sensitivitas tinggi, hasil yang lebih cepat, dan lebih murah

Tabel. Hasil laboratorium FT4 dan TSH

	Awal	Setelah 1 Bulan	Setelah 2 Bulan	Nilai Normal
Free T4 ng/dL	5,6	0,8	1,2	0,9 – 1,6
TSH μ IU/mL	<0,01	<0,01	0,12	0,27 – 4,70



LAPORAN KASUS



daripada uji lama.¹⁸⁻¹⁹

Ultrasonografi tiroid tidak wajib untuk diagnosis penyakit Graves dalam kasus hipertiroidisme TRAb-positif, tetapi pemeriksaan ini dapat membantu membedakan penyakit Graves dari penyebab lain tirotoksikosis jika uji TRAb tidak tersedia atau TRAb-negatif.²⁰⁻²¹ Pada kasus ini, hasil laboratorium pasien menunjukkan kadar FT3 16,57 pg/mL (2,85 – 4,44 pg/mL), kadar TRAb 9,56 IU/L (>1,75 IU/L: positif, (>1,75 IU/L: negatif), kadar TSHs 0,01 uIU/mL (normal 0,27 – 4,70 uIU/mL), kadar FT4 5,6 ng/dL (normal 0,9 – 1,6 ng/dL).

Secara umum, USG juga dilakukan pada setiap pasien PG dengan asimetri kelenjar tiroid atau nodul teraba.¹⁴ Pada pasien PG, ditemukan hipoekogenisitas dan peningkatan aliran darah tiroid.²² Peningkatan aliran darah tiroid terdiri dari peningkatan diameter arteri tiroid (3-4 mm dibandingkan dengan normal 1-2 mm), peningkatan laju aliran (>100 cm/detik), dan penurunan resistensi perifer.²¹ Secara klinis, hipervaskularisasi tiroid dapat disertai dua tanda klinis, yaitu *thyroid bruit* dan

thrill.²² Pada pemeriksaan USG tiroid pasien ini, didapatkan gambaran tiroiditis bilateral dan multipel non-spesifik limfadenopati *colli* kanan kiri.

Pilihan pengobatan penyakit Graves pada anak-anak adalah obat antitiroid, terapi yodium radioaktif, dan tiroidektomi bedah.¹ Mayoritas anak-anak dengan penyakit Graves awal diterapi dengan obat antitiroid *methimazole* (MMI) atau *propylthiouracil* (PTU).²³ PTU memiliki risiko hepatotoksitas dan menyebabkan nekrosis hati fulminan dan gagal hati yang mungkin memerlukan transplantasi hati atau bisa berakibat fatal.¹ Obat antitiroid lini pertama adalah *methimazole*. Dosis *methimazole* 0,2 - 0,5 mg/kgBB per hari selama 1 – 2 tahun (dosis maksimal biasanya tidak melebihi 30 mg/hari). Titiasi dosis dikurangi setiap 4-6 minggu setelah terlihat resolusi gejala dan tes fungsi tiroid.⁷ Dosis lebih tinggi diperlukan pada permulaan pengobatan, dosis dikurangi 50% atau lebih setelah nilai hormon tiroid normal untuk mempertahankan keadaan eutiroid.¹⁵ Apabila tidak mengalami remisi dalam 2 tahun

lakukan evaluasi kepatuhan pengobatan, efek samping obat. Ablasi *radio active iodine* (RAI) dan pembedahan disediakan untuk anak-anak yang tidak mencapai remisi dengan obat anti-tiroid. Pasien ini mendapat *methimazole* 0,4 mg/kg/hari setara 5 mg tiap 12 jam sampai kadar T3, FT4 dan TSG normal, serta TRAb negatif. Kontrol kembali 1 bulan untuk pengecekan kadar FT4 dan TSH.

SIMPULAN

Hipertiroid adalah keadaan hipersekresi produksi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid. Sebagian besar kasus hipertiroid pada anak kurang dari 18 tahun adalah penyakit Graves. Riwayat keluarga dengan penyakit autoimun meningkatkan risiko PG. Pada pasien PG ditemukan kadar T4/FT4 dan T3/FT3 meningkat, kadar TSH menurun, dan TRAb positif. Tata laksana penyakit ini menggunakan obat antitiroid, terapi yodium radioaktif, dan tiroidektomi bedah. Mayoritas anak-anak dengan penyakit Graves diterapi awal dengan obat antitiroid serta memerlukan pemantauan kondisi klinis dan laboratorium fungsi tiroid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Radovick S, Isra M, editors. Pediatric endocrinology: A practical clinical guide. Berlin, Jerman: Springer; 2018.
2. Leger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28:233-43.
3. Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, Weber G, Vigone MC, Salerno M, et al. Graves disease in children: Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers. J Pediatr. 2014;164(5):1189-94.
4. LaFranchi S. Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents. UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jul 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-graves-disease-in-children-and-adolescents>.
5. Conference Proc: Hepatic toxicity following treatment for pediatric Graves' disease meeting, October 28 2008. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development; 2009.
6. Leger J, et al. IMPE meeting. Washington; 2017.
7. Panduan praktik klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia diagnosis dan tata laksana hipertiroid. Jakarta: IDAI; 2017.
8. Kaplowitz PB, Vaidyanathan P. Update on pediatric hyperthyroidism. Curr Op Endocrinol, Diabetes Obes, 2020;27(1):70-6.
9. Chiang Y, Ting W, Huang C, Huang S, Chan C, Cheng B, et al. Long-term outcomes of Graves disease in children treated with anti-thyroid drugs. Pediatr Neonatol. 2020;61:311-7.
10. Minamitani K, Sato H, Ohye H, Harada S, Arisaka O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(2):29-62.
11. Rusda H, Oenzil F, Alioes Y. Hubungan kadar FT4 dengan kejadian tirotoksikosis berdasarkan penilaian indeks New Castle pada wanita dewasa di daerah eksek yodium. J Kes Andalas 2013;2(2):85-9.
12. Boelaert K, Franklyn JA. Thyrotoxicosis. Lancet 2012;379(9821):1155-66
13. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: A national population based study in the UK and Ireland. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(3):358-63.
14. Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):580-8.
15. Sims EK, Eugster EA, Nebesio TD. Detours on the road to diagnosis of Graves disease. Clin Pediatr (Phila). 2012;51(2):160-4.
16. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: A review. JAMA Pediatr. 2016;170(10):1008-19.
17. Kotwal A, Stan M. Thyrotropin receptor antibodies - an overview. Ophthalmic Plastic Reconstructive Surg. 2018;34(4S):20-7.
18. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26:1343-421.
19. Baskaran C, Misra M, Levitsky LL. Diagnosis of pediatric hyperthyroidism: Technetium 99 uptake vs thyroid stimulating immunoglobulins. Thyroid 2015;25(1):37-42.
20. Leger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(6):647-55. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.001>.
21. Goichot B, Leenhardt L, Massart C, Raverot V, Tramalloni J, Iraqi H, et al. Diagnostic procedure in suspected Graves' disease. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(6):608-17.



LAPORAN KASUS



22. Vita R, Di Bari F, Perelli S, Capodicasa G, Benvenga S. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves' disease patients. *J Clin Translat Endocrinol.* 2019;15:65-9.
23. Yasuda K, Miyoshi Y, Tachibana M, Namba N, Miki K, Nakata Y. Relationship between dose of hyperthyroid drugs and adverse events in pediatric patients with Graves' disease. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(1):1-7.