

LAPORAN KASUS

Tatalaksana Kasus Perempuan dengan *Pure Gonadal Dysgenesis 46, XY (Sindrom Swyer)*

Kanadi Sumapradja, Mila Maidarti, Achmad K.Harzif, Gita Pratama,
Budi Wiweko, Muharam Natadisastra, Andon Hestiantoro

Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUP Nasional dr. Cipto Mangunkusumo

*Korespondensi: kandisuma@yahoo.com

Diterima: 14 Desember 2015; Disetujui 16 Maret 2016

DOI: 10.23886/ejki.4.5912.54-9

Abstrak

Disorders of sex development (DSD) adalah kelainan medis yang dikaitkan dengan ketidakcocokan antara kromosom, gonad dan fenotip. Sindrom Swyer adalah kelainan berupa disgenesis gonad 46,XY dan diikuti dengan tidak terjadinya pelepasan anti-mullerian hormone (AMH) dari gonad yang mengalami disgenesis sehingga mengakibatkan berkembangnya duktus muller menjadi uterus. Keadaan tersebut mengakibatkan pasien mengeluh amenorea primer dan organ seks sekunder tidak berkembang. Orientasi gender umumnya adalah sebagai perempuan, karena kurangnya paparan hormon androgen terhadap otak. Tatalaksana kasus Disorders of sex development (DSD) sangat mementingkan pasien (patient-centered) sehingga tatalaksana medikamentosa maupun pembedahan harus berdasarkan pemahaman pasien terhadap orientasi gendernya. Pada makalah ini dilaporkan kasus sindrom swyer pada seorang perempuan usia 29 tahun dengan keluhan amenorea primer. Hasil analisis kromosom 46,XY (20 metafase) dengan hormon follicle stimulating hormone (FSH) 31.5miu/ml, luteinizing hormone (LH) 10.8miu/ml, estradiol (E2) <5pg/ml, testosteron total (T) <0.0025ng/ml. Tatalaksana medikamentosa adalah memberikan terapi hormon estrogen untuk membantu proses feminisasi. Karena risiko tinggi terjadinya tumor pada kasus disgenesis gonad intra-abdomen dengan kromosom Y, maka direncanakan tindakan gonadektomi.

Kata kunci: Tatalaksana, Sindrom Swyer, pure gonadal dysgenesis

Case management of Pure Gonadal Dysgenesis 46, XY (Sindrom Swyer)

Abstract

Disorders of sex development (DSD) are medical conditions in which the development of chromosomal, gonadal or anatomic sex varies from normal and may be incongruent with each other. Swyer syndrome is a condition caused by pure gonadal dysgenesis 46,XY, which followed by inadequate anti-mullerian (AMH) production results in maintenance and further development of mullerian duct into uterus. Therefore, many patients who suffer from this condition initially come with chief complaint of primary amenorrhea with insufficient development of secondary sexual characteristics. Patient's gender orientation commonly is a female, since her brain was not sufficiently exposed with androgen hormone. Management of DSD patients should be based on patient-centered approach. Therefore, overall management of DSD patients should follow according to patient's perception regarding to her gender orientation. Herein, we reported a case of Swyer syndrome in female aged 29 years with chief complain primary amenorrhea. Chromosomal analysis was 46,XY (20 metaphase), FSH level was 31.5miu/ml, LH 10.8miu/ml, estradiol (E2) <5pg/ml, testosteron total (T) <0.0025ng/ml. Medical management for this patient has the purpose to drive her feminization process in order to improve her physical appearance. However, since there is a great risk for having gonadal tumor development from intra-abdominal dysgenetic gonad with Y chromosome, this patient has been strongly suggested to have bilateral gonadectomy.

Keywords: Management, Swyer syndrome, pure gonadal dysgenesis

Pendahuluan

Disorders of sex development (DSD) adalah kelainan medis yang dikaitkan dengan ketidakcocokan antara kromosom, gonad dan fenotip.¹ DSD adalah istilah baru untuk menggantikan istilah sebelumnya yaitu kelainan interseks atau hermafrodit (kelamin ganda) yang sebenarnya membingungkan dan kadang menimbulkan kebingungan bagi pasien atau keluarganya. DSD diperkenalkan pada tahun 2005 di pertemuan *The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology* tahun 2005. DSD dikategorikan sebagai DSD dengan kelainan kromosom, DSD 46,XX dan DSD 46,XY.²

Sejak beberapa tahun terakhir pemahaman perkembangan seks mengalami kemajuan pesat sehingga menimbulkan perubahan dalam pemahaman terkait masalah seks dan gender. Perkembangan seks seseorang merupakan proses yang cukup kompleks dengan melibatkan kromosom, ekspresi gen dan pengaturan hormon pada organ target primer.³ Oleh karena itu pemahaman terkait perkembangan gonad dan genitalia menjadi modal utama dalam tatalaksana DSD.

Dalam perkembangan seks, seseorang akan memiliki perasaan bahwa dirinya adalah laki-laki atau perempuan yang disebut identitas gender. Perkembangan ke arah otak laki-laki dipengaruhi oleh hormon testosteron sedangkan ke arah otak perempuan karena tidak terdapatnya hormon testosteron. Masa in utero sangat penting dalam pemrograman identitas gender, orientasi seksual dan perilaku lainnya.⁴

Adanya ketidakcocokan antara kromosom, perkembangan gonad dan fenotip dapat menimbulkan masalah psikoseksual dan timbulnya perasaan ketidakpuasan gender (*gender dissatisfaction*).⁵ Hal tersebut perlu dipahami oleh praktisi yang akan melakukan tatalaksana kasus DSD.

Tatalaksana kasus DSD tidak boleh hanya memperhatikan hal-hal yang bersifat fisik namun harus sangat mempertimbangkan aspek psikoseksual pasien. Oleh karena itu pola tatalaksana pasien DSD harus mengikuti kaidah pelayanan berbasis pasien (*patient centered care*). Pola layanan benar-benar memperhatikan aspek kebutuhan pasien dan mencoba meminimalkan beban psikologis pasien dan keluarganya. Tindakan definitif baik berupa terapi pembedahan, maupun pemberian hormon hanya akan dilakukan

segera setelah pasien dapat berpartisipasi secara aktif untuk menentukan bagaimana bentuk tubuh yang diinginkan sesuai dengan penampakan, perasaan dan fungsinya.⁶

Makalah ini membahas kasus amenorea primer dengan kariotipe 46,XY dan terdapat organ genitalia perempuan.

Ilustrasi Kasus

Nn. F usia 29 tahun, datang ke poliklinik Divisi Imunoendokrinologi Reproduksi FKUI-RSCM dengan keluhan belum pernah haid. Pasien juga mengaku payudaranya tidak berkembang dan tidak terdapat pertumbuhan rambut kemaluan. Pasien tidak memiliki masalah gangguan menghidu, tidak pernah ada riwayat keluar cairan dari payudara, tidak ada benjolan di perut dan daerah kemaluan serta tidak pernah merasakan nyeri siklik pada perut.

Pasien pernah berobat ke rumah sakit dan dinyatakan tidak memiliki rahim namun memiliki lubang vagina kecil. Pasien pernah mendapat obat "pancing haid" selama 7 hari namun tidak terjadi haid.

Pasien adalah anak pertama dari 2 bersaudara kandung. Adik pasien adalah seorang perempuan berusia 19 tahun dan mengalami haid namun belum menikah.

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan tanda-tanda vital baik, indeks massa tubuh 23 (berat badan 62 kg dan tinggi badan 163 cm) serta tidak didapatkan kelainan pada status generalis. Stadium perkembangan seks sekunder menurut Tanner adalah M1 P2 (Gambar 1 dan 2). Pada pemeriksaan ginekologis tidak didapatkan kelainan genitalia yang ambigu dan panjang vagina 8 cm (menggunakan sonde). Pada *rectal toucher* tidak teraba corpus uteri dan tidak teraba massa di kedua adneksa. Pemeriksaan USG transrektal mendapatkan uterus berukuran 18x13x7mm dengan endometrium tipis, panjang serviks 12mm, dan kedua gonad sulit diidentifikasi. Kesan hipoplasia genitalia interna (Gambar 3).

Pada awalnya pasien didiagnosis sebagai kasus amenore primer dengan kecurigaan disgenesis gonad sehingga direncanakan untuk menjalani pemeriksaan kariotipe dan hormon reproduksi.

Pemeriksaan kariotipe (Gambar 4) menunjukkan hasil kromosom 46,XY (20 metafase) dengan hormon *follicle stimulating hormone* (FSH) 31,5 miu/ml, *luteinizing hormone* (LH) 10,8 miu/ml, estradiol (E2) < 5pg/ml, testosteron total (T) < 0,0025 ng/ml. Pasien selanjutnya didiagnosis sebagai kasus DSD 46, XY dengan sindrom Swyer.

Hasil konsultasi dengan Departemen Psikiatri FKUI-RSCM didapatkan:

- Aksis I. Gangguan penyesuaian mood cemas
- II. Belum ada diagnosis
- III. 46,XY DSD
- IV. Persepsi pasien mengenai hasil pemeriksaan analisis kromosom
- V. GAF *current* 60, HLPY 90

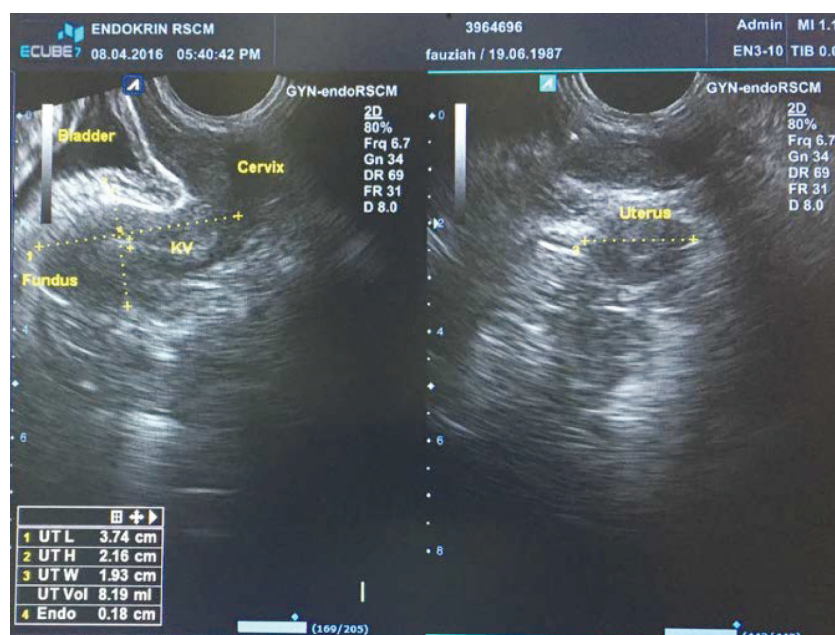
Penilaian identitas gender saat itu belum dapat ditentukan karena pasien masih diliputi rasa cemas sehingga diberikan klobazam 2x5mg dan psikoterapi suportif. Selanjutnya diberikan terapi estradiol valerat 1x0,5mg dan setelah 6 bulan dosis estradiol valerat dinaikkan menjadi 1x1mg. Pada bulan April 2016 payudara berkembang hingga M2 dan ukuran uterus menjadi 37x21x19mm (volume 8,19ml). Tebal endometrium 1,8mm dengan stratum basalis reguler. Hingga sekarang pasien belum mengalami haid. Pasien juga disiapkan untuk tindakan pengangkatan gonad.



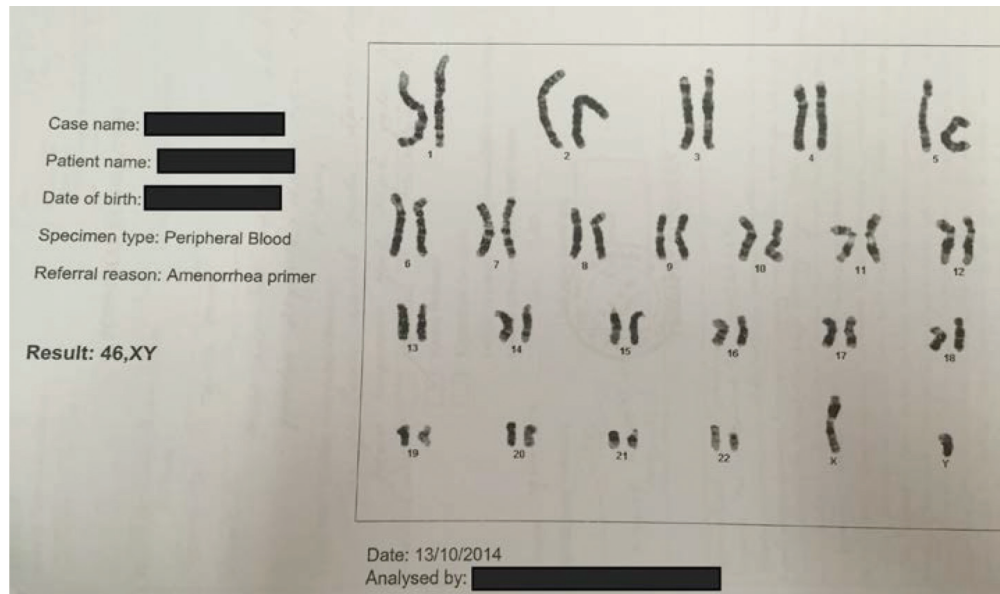
Gambar 1. Tampak Perkembangan Payudara M2 (Tanner Stage)



Gambar 2. Tampak Genitalia Eksterna Infantil dengan Pertumbuhan Rambut Pubis Sedikit (P2), dan Tidak Tambak Gambaran Genitalia Ambigus



Gambar 3. USG Genitalia Interna Menunjukkan Hipoplasia Genitalia Interna dengan Endometrium Tipis.



Gambar 4. Menunjukkan Hasil Pemeriksaan Kariotipe Pasien dengan Hasil 46,XY

Pembahasan

Usia seorang perempuan mendapatkan haid untuk pertama kalinya bervariasi, namun umumnya menarke terjadi 2-3 tahun setelah dimulainya proses perkembangan pubertas. Sekitar 80% perempuan yang mengalami proses perkembangan pubertas diawali dengan lonjakan pertumbuhan diikuti dengan tumbuhnya payudara (telarke) dan rambut di daerah kemaluan dan aksila (adrenarke). Usia menarke saat ini berkisar 12-13 tahun. Haid dinyatakan sudah teratur jika datang teratur dengan interval 25-35 hari. Oleh karena itu seorang perempuan harus mulai diinvestigasi untuk masalah amenorea primer jika pada usia 14 tahun belum tampak perubahan organ seks sekunder atau hingga usia 16 tahun belum mengalami haid terlepas dari perkembangan organ seks sekunder.⁷

Penyebab amenorea dibagi menjadi kelainan di saluran keluar traktus genitalia atau di uterus, ovarium, kelainan hipofisis anterior atau hipotalamus.⁷ Pasien dengan keluhan amenorea primer perlu dicurigai kemungkinan DSD jika terdapat genitalia ambigu, tidak cocok kondisi genitalia interna dan genitalia eksterna, terdapat kelainan perkembangan alat genitalia, kromosom seks atau kelainan perkembangan gonad.⁶ Pada pasien ini usia sudah 19 tahun namun tidak terdapat perkembangan organ seks sekunder. Seharusnya pasien ini diinvestigasi untuk masalah amenorea primernya sejak berusia 14 tahun namun klinisi yang menangani sebelumnya kurang waspada sehingga pasien hanya mendapat

obat pancing haid yang tidak memberikan hasil baik. Tidak tumbuhnya payudara seharusnya menimbulkan kecurigaan kemungkinan rendahnya hormon estrogen yang seharusnya diproduksi gonad. Kemungkinan lain berupa dominasi hormon androgen terhadap payudara yang menyebabkan tidak tumbuhnya payudara. Pada pasien ini kedua kemungkinan tersebut dapat disingkirkan karena tidak terdapat pertumbuhan rambut kemaluan yang bersifat dependen terhadap hormon androgen.

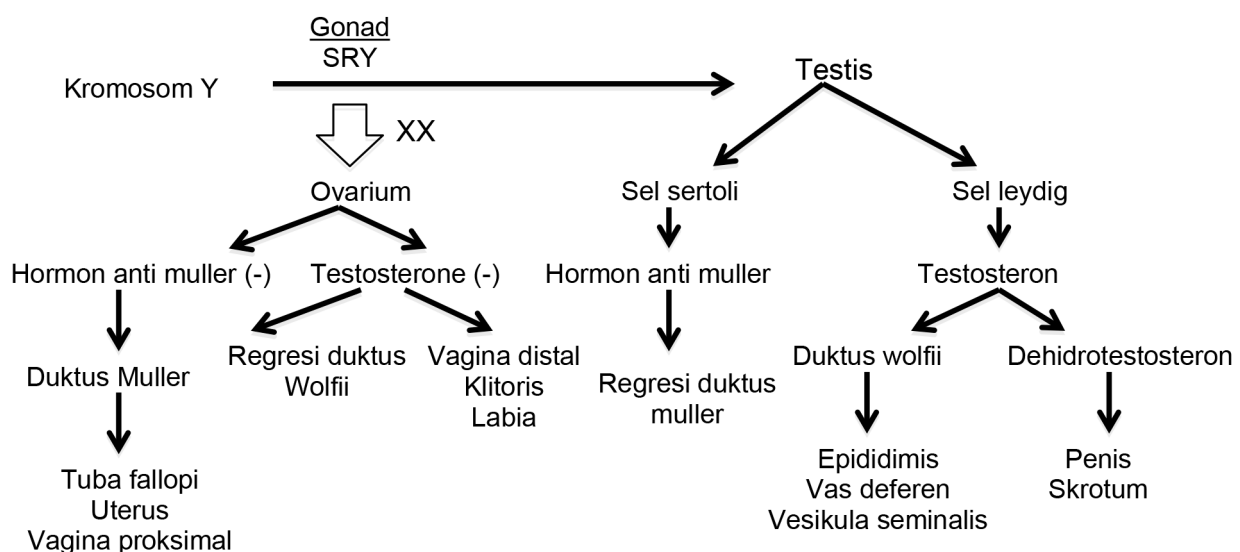
Kromosom seks sangat penting dalam proses diferensiasi gonad. Pada saat usia kehamilan 7 minggu, jenis kelamin janin belum dapat ditentukan. Terdapat 3 komponen penting yang akan membentuk gonad, yaitu sel-sel mesenkim yang terletak ventro-medial dari mesonefros, epitel soelomik yang melapisi sel-sel mesenkim dan membentuk *gonadal ridge*, dan sel-sel germinal primordia yang bermigrasi ke *gonadal ridge* dari arah *yolk sac*. Di bawah pengaruh kromosom Y, gonad berdiferensiasi menjadi testis dan mengandung sel leydig yang menghasilkan testosteron dan sel sertoli yang menghasilkan AMH. Kromosom Y mengandung gen yang sangat penting dalam proses diferensiasi gonad, yaitu gen SRY, sebaliknya jika kromosom seks embrio tersebut tidak memiliki kromosom Y, maka gonad akan berkembang ke arah ovarium (Gambar 5). Meskipun demikian fungsinya ovarium sangat ditentukan oleh keberadaan dua kromosom X. Kehilangan satu kromosom X akan menyebabkan ovarium banyak kehilangan folikel yang dapat mengakibatkan

kegagalan ovarium pada masa perempuan ini seharusnya mulai mendapatkan haid.⁸

Bakal organ genitalia interna seorang laki-laki berasal dari struktur yang disebut duktus wolff dan bakal organ genitalia interna perempuan berasal dari struktur yang disebut duktus muller. Keberadaan gonad yang fungsional sangat penting dalam mengarahkan pembentukan genitalia interna. Testis dengan sel leydig yang menghasilkan testosteron akan mempertahankan keberadaan duktus wolff dan memicu perkembangannya untuk menjadi saluran epididimis, vas deferens dan duktus ejakulatorius. Selain itu AMH akan memicu regresi duktus muller. Sebaliknya jika gonad adalah ovarium, maka tidak ada testosteron dan duktus wolff akan mengalami regresi serta tidak ada produksi AMH yang mengakibatkan duktus muller berkembang menjadi tuba falopii, uterus, dan bagian atas vagina. Selanjutnya testosteron yang dihasilkan sel leydig di perifer akan diubah

menjadi dihidrotestosteron (DHT) atas bantuan enzim 5 α -reduktase.

Pada awalnya struktur genitalia eksterna pada embrio laki-laki atau perempuan tidak dapat dibedakan dan bersifat bipotensial (memiliki kemampuan berkembang menjadi struktur genitalia eksterna laki-laki maupun perempuan). Struktur genitalia eksterna tersebut dikenal sebagai *genital tubercle*. Pada usia kehamilan 8-12 minggu, di bawah pengaruh hormon DHT *genital tubercle* akan berkembang menjadi skrotum, batang penis dan glans penis (maskulinisasi). Jika tidak ada DHT, maka *genital tubercle* berkembang menjadi labia mayora, labia minora dan klitoris (feminisasi).⁸ Bentuk genitalia eksterna yang ambigu dapat terjadi akibat pajanan androgen yang tinggi pada genitalia eksterna perempuan (*androgen too much*) atau sebaliknya akibat pajanan androgen yang rendah pada genitalia eksterna laki-laki (*androgen too little*).⁹



Gambar 5. Alur Proses Diferensiasi Gonad, Genitalia Interna dan Eksterna di Bawah Pengaruh Kromosom Seks dan Hormon yang Dihasilkan Gonad⁸

Pemeriksaan kariotipe menunjukkan hasil 46,XY, yang berarti perkembangan gonad seharusnya mengarah kepada pembentukan testis dengan sel leydig dan sel sertoli namun tampaknya gonad tidak berkembang dengan sempurna. Hal itu ditunjukkan dengan pemeriksaan hormon yang memberikan hasil hipergonadotropik-hipogonadisme yang berarti terjadi kegagalan gonad. Oleh karena itu dapat dijelaskan mengapa pasien tidak menunjukkan gambaran maskulinisasi pada alat genitalia eksterna.

Pasien ini meski memiliki kariotipe 46,XY ternyata masih memiliki struktur uterus. Gabungan kondisi berupa tidak ada maskulinisasi pada individu dengan kariotipe 46,XY yang memiliki struktur uterus dikenal sebagai sindrom swyer. Oleh karena itu sindrom swyer dapat dikategorikan sebagai DSD 46, XY yang berarti seorang individu dengan kariotipe 46,XY memiliki ketidakcocokan dengan fenotipnya karena tidak berfungsinya gonad dengan baik (tidak terdapat maskulinisasi). Kelainan tersebut berhubungan dengan disgenesis

gonad 46,XY dan tidak terjadinya pelepasan AMH dari gonad yang mengalami disgenesis dan mengakibatkan berkembangnya duktus muller menjadi uterus. Kondisi itu terjadi karena mutasi *DNA-binding region* gen SRY. Meskipun demikian ditemukan pula berbagai mutasi yang melibatkan gen lain yang terlibat dalam proses determinasi seks.¹⁰ Angka kejadian sindrom swyer sangat jarang (1:100,000).

Jika terdapat perkembangan payudara yang menunjukkan pengaruh hormon estrogen, maka perlu berhati-hati. Hormon estrogen dapat berasal dari gonadoblastoma atau penggunaan hormon estrogen eksogen. Gonadoblastoma adalah tumor jinak yang memiliki komposisi berupa sel germinal dan *sex cord stroma*. Sebagian besar pasien yang memiliki disgenesis gonad dan kromosom Y akan mengalami gonadoblastoma atau disgerminoma. Disgerminoma meskipun kejadiannya cukup jarang (5% dari seluruh tumor ovarium) namun memiliki risiko tinggi untuk keganasan. Pada kasus sindrom swyer, tumor ini ditemukan pada 1 dari 3 penderita. Disgerminoma dicurigai jika pasien mengeluh nyeri perut (70-80%) dan ditemukan massa di perut bagian bawah.^{11,12}

Pasien ini telah menjalani terapi hormon (estradiol) untuk memperbaiki perkembangan organ seks sekunder dan memicu haid. Dari hasil observasi selama penggunaan estradiol, payudara berkembang dari M1 menjadi M2 dan volume uterus juga membesar. Hormon perempuan diberikan setelah pasien menyatakan bahwa dirinya cukup nyaman menjadi seorang perempuan. Orientasi gender pasien ini sebagai seorang perempuan karena tidak terpajannya otak dengan hormon testosteron yang adekuat. Oleh karena itu pasien mengharapkan untuk memiliki tampilan layaknya seorang perempuan normal dan ingin mengalami haid. Pasien belum siap untuk tindakan operasi pengangkatan gonad, meskipun telah disampaikan risiko tumor pada gonad. Oleh karena itu pasien tetap diobservasi menggunakan USG untuk mendeteksi kemungkinan timbul massa, walaupun tidak menjamin proses tumor telah terjadi secara lokal di gonad. Pasien tetap dianjurkan untuk dilakukan pengangkatan gonad segera.

Kesimpulan

Pasien ini didiagnosis sebagai penderita sindrom swyer karena menunjukkan gejala disgenesis gonad, yaitu tidak ditemukan perkembangan organ seks sekunder dan ditemukan alat genitalia eksterna

yang tidak berkembang ke arah genitalia eksterna laki-laki meskipun hasil kariotipe menunjukkan 46,XY. Disgenesis gonad menyebabkan tidak dilepaskannya AMH yang menyebabkan duktus muller tetap berkembang membentuk uterus. Kurang terpajannya otak dengan hormon androgen menyebabkan orientasi gender mengarah ke feminin sehingga direncanakan terapi ke arah penyesuaian tampilan fisik dan fungsi sesuai orientasi gender dan pencegahan tumor pada disgenesis gonad.

Daftar pustaka

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International consensus conference on intersex. *Pediatrics*. 2006;118:e488-500.
2. Allen L. Disorders of sex development. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 1009;36:25-45.
3. Hiort O, Holtherhus PM, Drop S. Normal and abnormal sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(3):vii-viii.
4. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Pract res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(3):431-44.
5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Leep PA et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Ped Urol*. 2006;2:148-62.
6. Consortium on the management of disorders of sex development. Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood 1st ed. Intersex Society of North America. 2006. p.2.
7. Amenorrhe. In Fritz MA, Speroff L (Eds). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* 8th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 436.
8. Holm I. Ambiguous genitalia in the newborn. Dalam: Emans SJH, Laufer MR, Goldstein DP (Eds) *Pediatric and adolescent gynecology* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005.p.52
9. Murphy C, Allen L, Jamieson MA. Ambiguous genitalia in the newborn: an overview and teaching tool. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24:236-50.
10. Nunes E, Rodrigues C, Geraldles F, Aguas F. Differentiating swyer syndrome and complete androgen insensitivity syndrome: a diagnostic dilemma. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27:e67-8.
11. Elagwany AS, Eltawab S, Abouzaid ZS. 46,XY complete dysgenesis (swyer syndrome): report of two different cases. *Apollo Med*. 2016 diunduh dari <http://dx.doi.org/10.1016/j.apme.2013.10.005>.
12. Rios SDS, Monteiro ICM, dos Santos LGB, Caldas NG, Chen ACR, Chen JR, et al. A case of swyer syndrome associated with advanced gonad dysgerminoma involving long survival. *Case Rep Oncol*. 2015;8:179-84.