

Permasalahan Penegakan Diagnosis Seorang Pasien dengan Kecurigaan Akromegali dengan Hipotiroid Sentral

Wira Gotera^{1*}, Luh Komang Widnyani Wulan Laksmi², Ida Bagus Aditya Nugraha¹

ABSTRACT

Acromegaly is a rare disease caused by excess growth hormone (GH) secretion. Acromegaly is most commonly caused by pituitary adenomas, but can also occur by extra pituitary tumors that secrete large amounts of GH. Hypersecretion of GH will lead to the production of Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) which ultimately leads to increased cell proliferation and differentiation, increased linear growth and increased anti-insulin effect mediated by IGF-1. Diagnosis of acromegaly requires a combination of IGF-1 levels examination and also radiological imaging such as Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the head or Computerised Tomography (CT) scan of the chest or abdomen. Acromegaly can be treated with surgery and pharmacological therapy to reduce the amount of GH, radiotherapy also can be an option. Both acromegaly that is caused by pituitary adenoma and excessive extra pituitary GH secretion have similar treatment. In this case report, we discuss a woman with clinical and laboratory manifestations suggesting typical acromegaly with a previous history of post-resection pituitary tumor. There were difficulties in establishing the diagnosis in this case due to the limited supporting examinations available.

Keywords: acromegaly, growth hormone, IGF-1, pituitary

Akromegali adalah kelainan kronis yang ditandai dengan hipersekresi *growth hormone* (GH) yang terutama disebabkan oleh adenoma hipofisis. Prevalensi penyakit ini berkisar antara 2,8–13,7 kasus- dan kejadian tahunan antara 0,2–1,1 kasus/100.000 orang, namun kejadian sebenarnya kemungkinan jauh lebih tinggi. Usia rata-rata saat diagnosis berkisar antara 40–50 tahun dan rata-rata keterlambatan diagnosis adalah sekitar 10–11 tahun. Lebih dari 95% kasus akromegali adalah akibat sekunder dari adenoma hipofisis somatotrof atau sel penghasil GH. Sekitar kurang dari 5% kasus, akromegali berhubungan dengan tumor hipotalamus atau neuroendokrin, yang mengeluarkan hormon pelepas GH sehingga menyebabkan kelebihan GH. Tumor yang mensekresi GH di perifer sangat jarang terjadi. Kurang dari 15% pasien akromegali yang berupaya untuk mendapatkan terapi dengan tepat pada health care professional (HCP), sebagian masih

berupaya mengatasi sendiri atau membiarkan karena keluhan tidak mengganggu, kecuali pada beberapa kasus presentasi klinis akromegali sering bersama dengan efek lokal tumor yang lain.¹

Growth hormone merangsang sintesis *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) dari hati dan jaringan sistemik. Hipersekresi GH menyebabkan kelebihan produksi IGF-1. IGF-1 memediasi sebagian besar fitur fenotipik dan efek metabolik GH, tetapi kelebihan GH juga memiliki efek merugikan secara langsung. Akromegali dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas, akan tetapi hal ini dapat ditekan dengan melakukan penegakan diagnosis dan terapi yang tepat serta meminimalkan keterlambatan diagnosis.²

Pada laporan kasus ini akan dibahas mengenai seorang pasien wanita dengan riwayat tumor hipofisis pasca reseksi dengan keluhan klinis dan laboratorium yang mengarah ke akromegali. Diharapkan laporan kasus ini dapat dijadikan sebuah referensi dan menambah wawasan untuk mengenali, menegakkan diagnosis dan memberikan terapi yang tepat.

* Corresponding author: Wira_gotera@unud.ac.id

¹ Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia

² Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RS Ngoerah

LAPORAN KASUS

Pasien perempuan usia 46 tahun, suku Bali menikah, datang ke poliklinik endokrin dengan keluhan kesemutan pada keempat ekstremitas tubuh. Pasien mengeluh kesemutan tersebut sejak sekitar 1 tahun terakhir. Kesemutan dikatakan makin lama makin memberat. Kesemutan tidak membaik dengan beristirahat ataupun dengan obat-obatan. Pasien juga mengeluhkan adanya nyeri pada keempat ekstremitas yang dirasakan bersamaan dengan adanya kesemutan ini. Keluhan ini membuat pasien sulit tidur dan beraktivitas saat keluhan muncul.

Pasien juga mengeluhkan bahwa kedua tangan dan kakinya membesar seiring dengan kesemutan dan nyeri yang memberat. Pasien mengatakan yang terjadi adalah pembesaran, bukan pembengkakan. Postur tubuh dikatakan berubah menyerupai laki-laki, dimana semua badan pasien semakin besar dan jauh berbeda dari penampilan sebelumnya, pasien dan keluarga juga menyadari suara pasien yang berubah lebih berat seperti laki-laki. Tajam penglihatan dirasakan menurun. Keluhan kenaikan berat badan atau tidak toleran dengan hawa dingin disangkal. Pasien sebelumnya sudah beberapa kali konsultasi dan berobat ke rumah sakit daerah dan diberikan pengobatan gabapentin, namun keluhan tidak membaik. Sekitar 15 tahun lalu, pasien mengalami nyeri kepala hebat pada seluruh bagian kepala. Nyeri kepala ini sudah dirasakan sejak 6-7 tahun sebelumnya dan tidak jelas penyebabnya. Pasien kemudian melakukan *CT scan* kepala dan ditemukan terdapat tumor hipofisis. Pada tahun 2007, dilakukan operasi pengangkatan tumor. Sebelum operasi tersebut pasien sudah memiliki anak yang kini berusia 17 tahun. Kemudian pada tahun 2008 pasien menjalani operasi kista rahim kemudian beberapa bulan kemudian pasien hamil dan melahirkan anak ke-2. Sejak adanya anak kedua hingga kini pasien tidak pernah menstruasi lagi.

Pada tahun 2009 (Gambar 1), pasien menjalani operasi pengangkatan kelenjar gondok, pasien tidak tahu apakah diangkat keseluruhan atau sebagian dan tidak mengetahui apakah ada tumor ganas atau jinak. Pasien kemudian meminum natrium tiroksin 100 mcg tiap 24 jam selama total 12 tahun. Pasien juga diberikan tablet kalsium karbonat (CaCO_3) dan gabapentin serta parasetamol untuk meringankan kesemutan. Pasien menyangkal ada

anggota keluarganya yang memiliki keluhan yang sama. Pasien saat ini sehari-hari sebagai ibu rumah tangga, riwayat merokok atau penggunaan alkohol disangkal.



Gambar 1. Penampakan klinis pasien sebelum sakit (2009) dan saat ini (2022).



Gambar 2. Manifestasi klinis dari ekstremitas pasien.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 120/70 mmhg, nadi 90 kali per menit reguler, respirasi 20 kali permenit, suhu 36,5 C.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium pasien

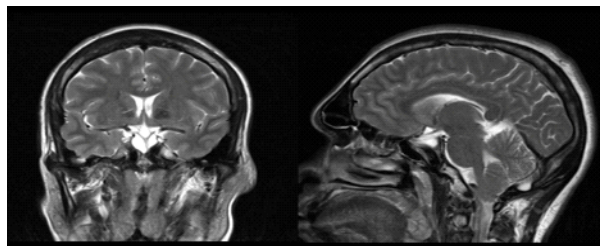
Pemeriksaan Darah Lengkap	Hasil	Nilai Rujukan
WBC	4,93	4.1 - 11.0 $10^3/\mu\text{L}$
%ne	47,3	47-80
%ly	39,1	13-40
Hb	12,1	12,0-16,0 g/dL
HCT	37,4	36,0-46,0%
MCV	86,6	80,0-100 fL
MCH	28,0	26-34 pg
PLT	246	140-440 $10^3/\mu\text{L}$
Kimia klinik dan elektrolit		
Albumin	3,93	3,40-4,80 g/dL
Gula darah sewaktu	95	70-140 mg/dL
BUN	8,40	8,0-23,0 mg/dL
SC	0,70	0,57-1,11 mg/dL
GFR	104,64	>90
Natrium	139	136-145 mmol/L
Kalium	3,88	3,5-5,1 mmol/L
Kalsium	9,3	8,8-10,2 mg/dL

Tabel 2. Pemeriksaan laboratorium di rumah sakit sebelumnya

Pemeriksaan	Hasil	Nilai Rujukan
Gula darah puasa	108	70-100 mg/dL
Gula darah 2 jam post prandial	125	70-140 mg/dL
Kolesterol Total	187	< 200 mg/dL
HDL	32	35-60 mg/dL
LDL	112	< 150 mg/dL
Trigliserida	217	< 130 mg/dL
Asam urat	4.6	2-5,7 mg/dL

Tabel 3. Hasil pemeriksaan fungsi tiroid pasien

Tanggal	TSHs	FT4
24/5/19	7,58	< 0,07
19/10/19	0,04	0,59
15/4/20	0,05	0,7
22/2/21	0,05	0,65
04/09/21	0,06	0,80
21/10/21	0,67	0,38
31/1/22	0,08	0,8
20/6/22	0,61	0,08
30/8/22	0,07	0,83



Gambar 3. Hasil MRI kepala dengan kontras pada pasien.

Pada wajah pasien, tampak adanya pembesaran dari mandibula pasien dan adanya ruang-ruang diantara gigi geligi pasien. Pada pasien tidak didapatkan adanya konjungtiva anemis ataupun sklera ikterik. Tampak adanya asimetrisitas pada kedua mata pasien. Pemeriksaan jantung dan paru pasien masih dalam batas normal. Pada pemeriksaan abdomen dalam batas normal. Pada pemeriksaan ekstremitas (Gambar 2) ditemukan adanya pembesaran dari tulang-tulang baik pada ekstremitas atas ataupun bawah yang mengesankan adanya akromegali.

Pada pemeriksaan laboratorium baik dari pemeriksaan darah lengkap, pemeriksaan laboratorium kimia klinik ataupun profil elektrolit tidak ditemukan adanya kelaianan bermakna. Hasil

pemeriksaan laboratorium pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Pasien juga pernah dilakukan pemeriksaan laboratorium oleh rumah sakit tempat pasien dirawat jalan sebelumnya. Hasil pemeriksaan laboratorium dari rumah sakit sebelumnya dapat dilihat pada Tabel 2. Pasien rutin memeriksakan fungsi tiroidnya karena masih dalam fase pengobatan menggunakan natrium tiroksin. Hasil pemeriksaan fungsi tiroid pasien dapat dilihat pada tabel 3. Rentangan normal yang digunakan pada pemeriksaan fungsi tiroid ini adalah TSH 0,27-4,20 IU/mL dan FT4 0,70-1,48 ng/dL.

Pasien didiagnosis dengan susp. akromegali e.c suspek adenoma hipofisis residif, post reseksi adenoma hipofisis (2007), suspek hipotiroid sentral. Pasien juga didiagnosa dengan *post* total tiroidektomi (2009) dan *post* operasi kista ovarium (2008).

Pasien saat ini diterapi dengan penurunan dosis natrium tiroksin menjadi 50 mg tiap 24 jam oral dan diberikan gabapentin 300 mg tiap 24 jam oral untuk menurunkan keluhan kesemutannya. Pasien awalnya direncanakan untuk dilakukan MRI kepala dengan kontras, USG tiroid ulang dan direncanakan untuk dilakukan pemeriksaan laboratorium IGF-1 serta *growth hormone*. Pemeriksaan MRI kepala dengan kontras (Gambar 3) sudah dilakukan dengan hasil saat ini tak tampak massa residif pada intrasella, *empty sella* kemungkinan *post surgical*, sinusitis kronis pada sinus frontalis kanan kiri dan sinus maksilaris kanan, sinusitis ethmoidalis kanan kiri.

DISKUSI

Akromegali adalah kelainan langka yang disebabkan oleh produksi *growth hormone* (GH) yang berlebihan dan paling sering berasal dari adenoma kelenjar hipofisis anterior. Produksi yang dihasilkan dari *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) menyebabkan pertumbuhan berlebih yang khas dari jaringan tertentu yang menghasilkan gejala klinis berupa wajah yang kasar, tangan dan kaki yang membesar, serta efek pada banyak sistem di seluruh tubuh termasuk gangguan kardiovaskular, rematologi, neurologis, paru, neoplastik, dan metabolik.³

Akromegali merupakan penyakit yang termasuk langka. Akromegali memiliki prevalensi sekitar 4.600 per juta populasi di seluruh dunia,

dengan sekitar 116,9 kasus baru per juta per tahun dan kejadiannya terus meningkat. Usia rata-rata diagnosis adalah 40 tahun untuk pria dan 45 tahun untuk wanita. Akromegali biasanya muncul pada dekade ke-3 kehidupan.⁴

Manifestasi klinis pada setiap pasien bergantung pada kadar GH, IGF-I, usia, ukuran tumor, dan keterlambatan diagnosis. Gejala dari akromegali terjadi secara perlahan-lahan dan dapat membutuhkan proses bertahun-tahun sampai disadari oleh pasien. Pasien akromegali dapat datang dengan keluhan gangguan penglihatan, adanya jarak diantara gigi, prognatisme mandibula, ketidakaturan menstruasi dan infertilitas, masalah sendi, atau *obstructive sleep apnea*. GH juga terlibat dalam tindakan lain yang tidak dimediasi oleh IGF-I, seperti efek anti-insulin, lipolitik, dan antinatriuretik. Kelebihan GH pada manusia dikaitkan dengan peningkatan aktivitas saluran natrium epitel, dan ini dapat berkontribusi pada ekspansi volume dan manifestasi jaringan lunak yang terlihat pada akromegali. Adenoma hipofisis yang mensekresi GH pada anak-anak sebelum pertumbuhan selesai menyebabkan terjadinya gigantisme.⁵

Pertumbuhan adenoma hipofisis dapat menekan struktur lokal dan menyebabkan gejala neurologis dan gangguan penglihatan. Adenoma somatotrof tumbuh perlahan, dan pasien yang mengalami adenoma ini biasanya berusia lebih dari 50 tahun. Perubahan penampilan berasal dari pertumbuhan kerangka dan pembesaran jaringan lunak, yang tidak kentara pada tahap awal penyakit. Visceromegali dapat terjadi dalam bentuk pembesaran kelenjar tiroid, hepatomegali, splenomegali, dan *macroglossia*. Perubahan wajah meliputi bibir dan hidung yang besar, tonjolan tengkorak frontal dan tonjolan tengkorak, pertumbuhan berlebih mandibula dengan prognatisme, pelebaran rahang atas dengan pemisahan gigi, maloklusi rahang, dan *overbite*. Pertumbuhan terlihat terjadi pada bagian akral, dengan bertambahnya ukuran sepatu dan cincin.⁶

Manifestasi klinis akromegali meliputi perubahan kulit seperti hiperhidrosis, kulit berminyak, dan bau tidak sedap yang disebabkan oleh deposit glikosaminoglikan. *Skin tag* berpigmen sering terjadi pada pasien dengan akromegali dan tidak jelas apakah kelebihan GH/IGF-I menyebabkan *skin tag* secara langsung, atau timbul sebagai

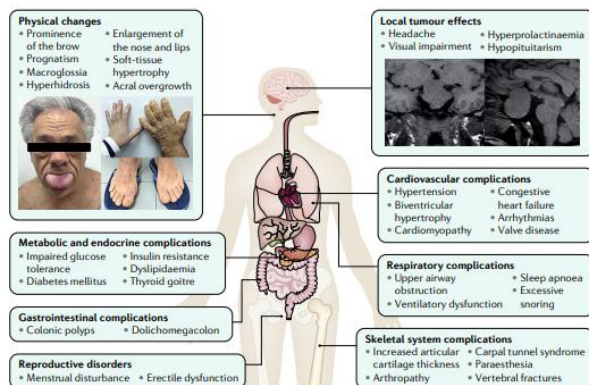
akibat dari resistensi insulin dan dislipidemia. *Acanthosis nigricans* berkembang pada pasien dengan akromegali berat, di mana kulit di ketiak dan belakang leher menjadi gelap, lembut, dan seperti beludru dengan lipatan halus dan papila. Fenomena ini disebabkan oleh peningkatan jumlah matriks ekstraseluler kulit yang disertai dengan edema. Mikrosirkulasi kulit berubah pada pasien dengan akromegali. Manifestasi yang jarang termasuk *cutis verticis gyrate* dan psoriasis.⁷

Pada pasien ditemukan keluhan berupa adanya pembesaran pada seluruh ekstremitas dari pasien. Pasien juga mengeluhkan adanya pembesaran kedepan dari mandibulanya dan adanya jarak diantara giginya. Kejadian tersebut terjadi perlahan-lahan sampai baru disadari oleh pasien sejak 1 tahun terakhir. Pasien juga memiliki riwayat pembesaran kelenjar tiroid dan sudah diangkat sebelumnya. Dari pemeriksaan laboratorium juga ditemukan adanya peningkatan pada kadar glukosa darah puasa dan trigliserida serta penurunan kadar HDL. Hal ini sesuai dengan teori dimana manifestasi akromegali terutama dapat dilihat pada perubahan bentuk fisik yang terjadi secara perlahan. Selain itu juga dapat terjadi viseromegali dan gangguan toleransi glukosa dan dislipidemia. Onset dari keluhan pasien juga sesuai teori dimana akromegali paling sering dikeluhkan saat pasien wanita berada pada usia 45 tahun. Terjadinya peningkatan dari sekresi GH yang mungkin terjadi pada pasien ini terjadi pada saat *plate* epifisis sudah menutup sehingga menyebabkan manifestasi berupa akromegali dan bukan gigantisme.

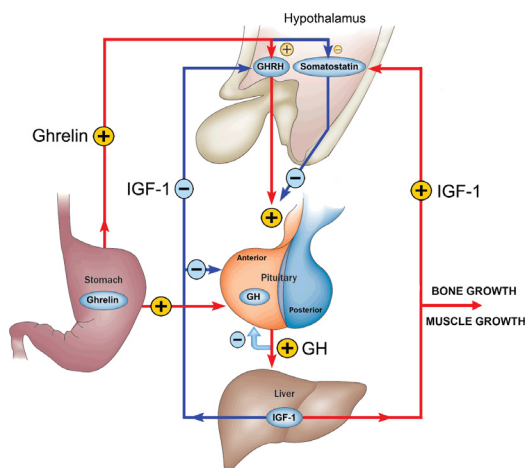
Sekresi GH yang pulsatil oleh sel somatotrof hipofisis anterior normalnya berada di bawah kendali ganda yang dikontrol oleh peptida hipotalamus, yaitu stimulasi oleh *growth hormone-releasing hormone* (GHRH) dan penghambatan oleh somatostatin. Ghrelin yang sebagian besar disekresikan oleh fundus lambung tetapi juga diekspresikan di hipotalamus, memberikan stimulus tambahan meskipun kurang jelas mekanismenya untuk sekresi GH. Pada individu sehat, GH disekresikan secara episodik terutama selama tidur saat gelombang lambat atau selama latihan fisik.⁸

Growth hormone memberikan banyak efek pada metabolisme dan meningkatkan pertumbuhan jaringan, baik secara langsung maupun tidak

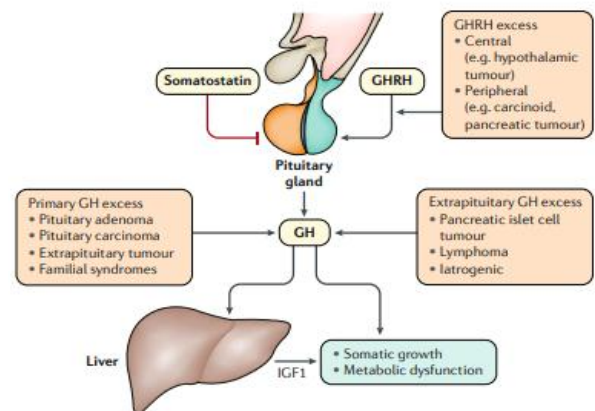
langsung. Aksi GH tidak langsung dimediasi oleh stimulasi yang diinduksi GH dari sekresi IGF-1 dari hepatosit, sel otot dan tulang yang bertindak secara endokrin atau parakrin. Pada individu sehat, sekresi GH berada di bawah kendali umpan balik negatif oleh sirkulasi IGF-1, yang sebagian besar berasal dari hati. Berbeda dengan GH yang bersirkulasi, kadar IGF-1 serum stabil selama interval waktu 24 jam dan dapat berfungsi sebagai metode untuk pengukuran aksi GH yang akurat.⁸



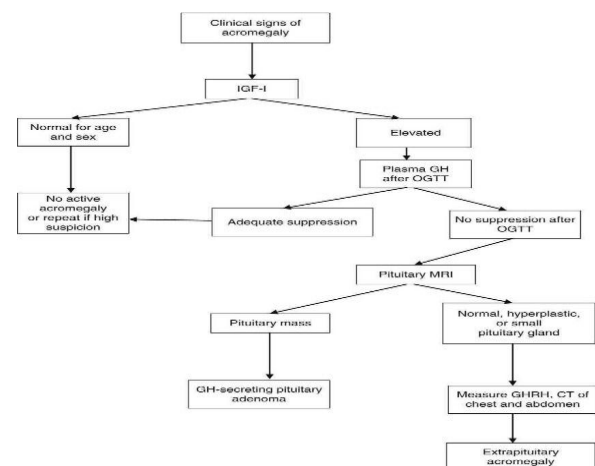
Gambar 4. Manifestasi klinis dari akromegali.⁵



Gambar 5. Mekanisme pengaturan dan umpan balik dari growth hormone.⁹



Gambar 6. Patofisiologi dari akromegali.⁵



Gambar 7. Alur diagnosis akromegali.¹⁶

Growth hormone melakukan fungsinya dengan mengikat reseptornya yaitu *growth hormone receptor* (GHR) yang merupakan anggota superfamili reseptor sitokin. GHR ada dalam bentuk dimerik sebelum pengikatan ligan. Pada pengikatan GH, GHR mengalami perubahan konformasi yang memungkinkan terjadinya aktivasi *Janus kinase 2* (JAK2), yang menyebabkan fosforilasi dan aktivasi beberapa *signal transducers and activators of transcription* (STAT), termasuk STAT 1, 3, dan 5 yang memediasi pensinyalan GH intraseluler.¹⁰

Insulin-like growth factor 1 yang disekresikan sebagai respons terhadap aksi GH, memediasi efeknya dengan mengikat reseptor IGF-1 yang terletak di membran sel target. Pada pengikatan ligan, tirosin kinase intrinsik reseptor IGF-1 menjadi aktif, yang menyebabkan fosforilasi beberapa

substrat (termasuk dalam substrat reseptor insulin). Hal ini pada akhirnya menyebabkan peningkatan proliferasi dan diferensiasi sel, pertumbuhan linear dan peningkatan dari gula darah dan efek anti insulin lainnya.¹⁰

Dalam kebanyakan kasus, akromegali terjadi sebagai konsekuensi dari paparan kronis terhadap GH berlebih yang disekresikan dari adenoma hipofisis somatotrof. Hal ini biasanya terjadi akibat tumor jinak dan secara histologis dapat diklasifikasikan sebagai sel punca asidofil bergranula padat, sel punca asidofil bergranula jarang, adenoma somatolaktotrof campuran dan mammosomatotrof. Adenoma somatotrof umumnya terjadi secara sporadik.¹¹

Akromegali familial terjadi pada sebagian kecil pasien. Hal ini termasuk adenoma hipofisis terisolasi familial, neoplasia endokrin multipel 1 dan 4, *X-linked acrogigantism*, *hereditary paraganglioma pheochromocytoma syndrome*, *Carney complex*, dan neurofibromatosis. Pemberian GH eksogen secara berlebihan akan merekapitulasi fenotip pasien dengan akromegali. Sekresi GHRH dari tumor ektopik *neuroendocrine* atau *sellar gangliocytoma* dapat menyebabkan kelebihan GH yang berasal dari somatotrof hipofisis. Sekresi GH ektopik dari *islet cell tumor* atau limfoma juga dilaporkan meskipun kejadiannya sangat jarang.¹¹

Pada pasien ini terdapat keluhan dan manifestasi klinis yang mengarah ke akromegali. Patogenesis dari akromegali merupakan akibat sekresi dari GH yang berlebihan. Pasien sebelumnya sudah terdiagnosa dengan tumor hipofisis dengan keluhan saat itu adalah nyeri kepala yang hebat tanpa adanya manifestasi akromegali. Tumor tersebut sudah diangkat, namun sejak 1 tahun terakhir pasien mulai menyadari adanya perubahan yang dirasakan sesuai dengan manifestasi akromegali, makin berat sejak 3 bulan belakangan. Oleh karena itu, harus diketahui penyebab dari akromegali ini agar dapat memberikan penanganan yang sesuai. Pada pasien ini, akromegali dicurigai disebabkan oleh tumor hipofisis yang relaps, akan tetapi tidak menutup kemungkinan adanya tumor ekstrapituitari yang menyebabkan keluhan ini. Pasien kemudian direncanakan untuk dilakukan pemeriksaan berupa MRI kepala dengan kontras dan pemeriksaan dari IGF-1 serta *growth hormone*.

Skrining akromegali dapat dilakukan pada pasien yang menunjukkan gejala fenotipik yang khas, tetapi juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan beberapa kelainan yang umumnya terkait dengan akromegali seperti *obstructive sleep apnea*, hipertensi, diabetes melitus (DM) tipe 2 yang tidak terkontrol, artropati dan sindrom *carpal tunnel*. Skrining dari akromegali dapat dilakukan dengan pemeriksaan biokimia. IGF-1 digunakan karena hasilnya tidak dipengaruhi dengan pola tidur, olahraga, atau perubahan antar waktu yang merupakan ciri khas GH. Peningkatan kadar IGF-1 mengindikasikan adanya kelebihan GH dan pemeriksaan pencitraan harus dilakukan selanjutnya untuk melokalisasi sumbernya. Jika IGF-1 normal, diagnosis akromegali dapat dikesampingkan. Jika hasil pemeriksaan IGF-1 masih meragukan, tes penekanan GH harus dilakukan. Tes ini dilakukan dengan pemberian 75 gram glukosa kepada pasien secara oral, dan kadar GH diukur sebelum dan 2 jam setelah pemberian beban glukosa. Diagnosis akromegali dipastikan jika konsentrasi GH > 1 ng/mL pasca pembebanan glukosa.^{12, 13}

Langkah selanjutnya dalam mengevaluasi pasien dengan akromegali adalah melakukan pencitraan kepala karena adenoma somatotrof merupakan penyebab paling umum dari akromegali. Modalitas pencitraan pilihan adalah MRI hipofisis. Adenoma terlihat memiliki sinyal *hypointense* pada gambar MRI berbobot T2. Jika pencitraan tidak mengidentifikasi massa, adenoma mungkin terlalu kecil untuk divisualisasikan atau akromegali disebabkan oleh kelebihan GH ekstrapituitari. Pada titik ini, pencitraan alternatif harus dilakukan, termasuk CT scan dada dan abdomen atau PET scan. Pencitraan ini harus dilakukan bersamaan dengan pengukuran serum GHRH, dan kadar yang meningkat, > 300ng/mL, menunjukkan sumber ekstrapituitari.¹⁴

Tes lain yang harus dilakukan termasuk mengevaluasi hormon hipofisis lainnya. Adenoma dapat mengeluarkan lebih dari satu hormon dan kadang-kadang beberapa hormon. Selain itu tergantung pada ukuran adenoma, kompresi kelenjar hipofisis normal dapat menyebabkan defisiensi garis sel hormonal lainnya. Prolaktin dapat meningkat baik karena kompresi tangkai dari adenoma hipofisis atau sebagai akibat dari *co-secreting adenoma*. Pasien dengan adenoma juga harus diperiksa kadar

ACTH, kortisol pagi hari, T4 bebas, FSH, LH dengan testosteron atau estradiol yang sesuai dengan jenis kelamin pasien.¹⁵

Akromegali sering kali melibatkan adanya berbagai patologi kelenjar tiroid. Stimulasi epitel folikel yang berlangsung lama oleh hormon pertumbuhan (GH) dan faktor pertumbuhan mirip insulin 1 (IGF-1) dapat menyebabkan gangguan pada fungsi tiroid, peningkatan massa dan perkembangan gondok. Pasien akromegali paling sering datang dengan gondok multinodular yang tidak beracun. Nodul lebih banyak ditemukan pada pasien dengan akromegali aktif. Telah disarankan bahwa ukuran tiroid meningkat dan dapat dikurangi melalui pengobatan dengan analog somatostatin. Hubungan antara volume tiroid dan tingkat IGF-1 serta durasi penyakit masih belum jelas. Setiap pasien akromegali memerlukan evaluasi hormonal dan pencitraan tiroid saat diagnosis ditegakkan, dan evaluasi yang akurat selama observasi dan pengobatan lebih lanjut. Meskipun data mengenai kejadian akromegali dan kanker tiroid masih tetap kontroversial, sangat penting untuk mendiagnosis pasien secara dini dan menyingkirkan kanker tiroid. Hipotiroidisme sentral, yang ditandai dengan kurangnya produksi hormon tiroid akibat disfungsi hipofisis atau hipotalamus, berbeda dengan hipotiroidisme primer karena melibatkan kadar TSH yang rendah meskipun kadar tiroksin (T4) berkurang. Akromegali, yang disebabkan oleh sekresi hormon pertumbuhan (GH) yang berlebihan - biasanya dari adenoma hipofisis - menyebabkan pembesaran somatik yang progresif dan komplikasi metabolik.

Hipotiroidisme sentral dan akromegali dapat hidup berdampingan karena mekanisme patofisiologis yang sama yang melibatkan aksis hipotalamus-hipofisis. Akromegali diakibatkan oleh sekresi hormon pertumbuhan (GH) yang berlebihan, biasanya karena adenoma hipofisis. Ketika adenoma ini meluas, adenoma ini dapat menekan jaringan hipofisis yang berdekatan atau tangkai hipofisis, sehingga mengganggu sekresi hormon hipofisis lainnya, termasuk hormon perangsang tiroid (TSH). Penekanan ini dapat menyebabkan hipotiroidisme sentral, yang ditandai dengan kadar tiroksin bebas (FT4) yang rendah dengan TSH yang tidak normal atau rendah. Selain itu, intervensi bedah atau radioterapi untuk mengobati akromegali dapat mengganggu sekresi TSH. Kombinasi kelebihan

GH dan defisiensi hormon tiroid dapat memperumit risiko metabolik dan kardiovaskular, sehingga perlu dilakukan evaluasi hormonal yang cermat pada pasien akromegali. Penilaian fungsi tiroid secara rutin sangat penting pada pasien dengan akromegali, terutama untuk mendeteksi hipotiroidisme sentral yang mungkin tidak kentara namun signifikan secara klinis. Terjadinya kondisi-kondisi ini secara simultan menunjukkan adanya patologi hipofisis yang kompleks, kemungkinan makroadenoma yang mengganggu regulasi TSH dan GH. Tantangan diagnostik muncul karena gejala yang tumpang tindih (misalnya, kelelahan, perubahan berat badan) dan interaksi hormonal. Temuan utama kemungkinan termasuk peningkatan IGF-1, GH yang tidak tertekan pada tes toleransi glukosa oral, dan T4 bebas yang rendah dengan TSH yang tidak normal/rendah. MRI dapat menunjukkan adanya massa hipofisis.^{15,17}

Selain itu, pemeriksaan dari kadar hemoglobin A1c (HbA1c) harus diukur untuk skrining diabetes. Panel lipid juga diperiksa karena pasien akromegali umumnya memiliki kadar trigliserida tinggi dan HDL rendah. Jika pasien memiliki gejala yang menunjukkan *sleep apnea*, maka harus dilakukan polisomnogram. Pemeriksaan elektrokardiografi dan ekokardiografi dilakukan pada pasien dengan gangguan jantung. Pemeriksaan mata juga dapat dilakukan pada pasien yang mengalami keluhan penglihatan.¹⁵ Alur diagnosis dari akromegali dapat dilihat pada gambar 6.

Pemeriksaan IGF-1 seharusnya menjadi pilihan utama pada pasien ini, namun pemeriksaan ini tidak dilakukan karena keterbatasan pemeriksaan yang tersedia. Akan tetapi pada kasus ini, fenotip akromegali terlihat secara jelas baik dalam presentasi klinis ataupun laboratoris. Pasien juga memiliki riwayat tumor hipofisis sebelumnya yang dapat memungkinkan adanya kejadian relaps pasca reseksi. Oleh karena itu, pemeriksaan MRI kepala dengan kontras dilakukan pertama kali. Hasil MRI memang tidak menunjukkan adanya tumor residif atau relaps, akan tetapi sesuai teori tidak menutup kemungkinan adanya massa yang terlalu kecil atau adanya sekresi GH berlebihan ekstrapituitari. Oleh karena itu, kedepannya akan dilakukan pemeriksaan GHRH dan/atau CT scan dada atau abdomen pada pasien ini untuk mencari kemungkinan akromegali ekstrapituitari.

Reseksi adenoma hipofisis *trans-sphenoidal* umumnya merupakan terapi lini pertama dari akromegali yang disebabkan adenoma hipofisis. Pembedahan yang berhasil memberikan pengurangan kadar GH segera dan mampu mengakses jaringan tumor untuk tujuan diagnostik dan prognostik. Namun, tidak semua pasien mencapai remisi setelah pembedahan dimana tatalaksana akromegali seringkali dilakukan secara multimodal.¹³

Agen farmakologis yang tersedia untuk pengobatan akromegali termasuk *somatostatin receptor ligand* (SRL), antagonis reseptor GH dan dalam kasus tertentu, agonis dopamin. SRL generasi pertama yaitu *octreotide* dan *lanreotide*, telah menjadi pilihan pertama dalam pengobatan medis. Namun, *pegvisomant* yang merupakan antagonis reseptor GH rekombinan yang direkayasa secara genetik juga telah digunakan sebagai pengobatan lini pertama. Terapi radiasi tetap berada di pilihan ketiga dalam algoritme pengobatan untuk akromegali dan biasanya dipertimbangkan dalam kasus adanya sisa tumor yang besar atau pembesaran tumor setelah operasi, dan jika terapi medis tidak berhasil atau tidak dapat ditoleransi. Prinsip pengobatan dari akromegali ekstrapituitari sama dengan akromegali pituitari yaitu dengan reseksi dari tumor yang mensekresikan GH dan terapi farmakologis untuk menurunkan GH.^{7,13}

Pada pasien terapi belum dapat diberikan karena diagnosis dari akromegali belum terkonfirmasi baik secara pemeriksaan biokimia ataupun secara pemeriksaan pencitraan. Apabila pada lanjutannya didapatkan adanya massa ekstrapituitari yang menyebabkan akromegali pada pasien ini, maka akan diberikan terapi berupa reseksi sumber jika memungkinkan dan pemberian agen farmakologis untuk terapi menurunkan jumlah GH.

SIMPULAN

Telah dilaporkan kasus seorang wanita dengan kecurigaan akromegali. Akromegali merupakan penyakit langka yang disebabkan oleh adanya sekresi dari GH yang berlebihan. Akromegali dapat dicurigai pada pasien dengan perubahan bentuk fisik baik pada wajah ataupun ekstremitas dan adanya gejala terkait sekresi GH berlebihan lainnya. Akromegali dapat ditegakkan menggunakan pemeriksaan biokimia berupa IGF-1, pemberian

beban glukosa terkait GH, GHRH dan pencitraan baik MRI ataupun CT scan. Terapi akromegali dapat dibagi menjadi terapi reseksi tumor, terapi farmakologis berupa sandostatin long acting octreotide acetate (LAR), serta dopamin agonis, dan radiasi tipikal *Stereotactic Radiosurgery* (SRS) yang terdiri dari radioterapi dosis tinggi yang dilakukan pada satu sesi, untuk mengurangi kerusakan pada jaringan di sekeliling.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan laporan kasus ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada pasien, para penulis, staff Divisi Endokrinologi dan Metabolik, serta semua pihak yang membantu penulisan laporan ini hingga terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20(1):22-32. doi:10.1007/s11102-016-0772-8
2. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020;382(10):937-950
3. Ogedegbe OJ, Cheema AY, Khan MA, Juniad SZS, Erebo JK, Ayirebi-Acquah E, et al. A Comprehensive Review of Four Clinical Practice Guidelines of Acromegaly. *Cureus*. 2022;14(9):e28722. Published 2022 Sep 3. doi:10.7759/cureus.28722
4. Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, Fontana A, Spagnolo F, Giuffrida G, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021 Jul 01;185(2):251-263
5. Colao A, Grasso LF, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev*. 2019;5(1).
6. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:540398. doi:10.1155/2012/540398

7. Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol.* 2018;14(2):57-61. doi:10.17925/EE.2018.14.2.57
8. Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2551-2562
9. Wilkinson M, Imran SA. Regulation of Growth Hormone Secretion. In: *Clinical Neuroendocrinology: An Introduction.* Cambridge: Cambridge University Press; 2019:134-153. doi:10.1017/9781108149938.009
10. Carter-Su C, Schwartz J, Argetsinger LS. Growth hormone signaling pathways. *Growth Horm IGF Res.* 2016;28:11-15.
11. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and treatment of acromegaly: An update. *Mayo Clinic Proceedings.* 2022;97(2):333–46.
12. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013;16:294–302.
13. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A., et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3933–51
14. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22:169–77.
15. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JA, et al. A consensus statement on Acromegaly Therapeutic Outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552–61.
16. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrinología y Nutrición (English Edition).* 2013;60(8).
17. Dąbrowska, A. M., Tarach, J. S., Kurowska, M., & Nowakowski, A. (2014). Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Archives of medical science : AMS*, 10(4), 837–845. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.36924>