



## Laporan Kasus

# Koinsidens Insulinoma dan Sindrom Cushing: Laporan Kasus

Ida Bagus Aditya Nugraha<sup>1,2</sup>, Wira Gotera<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Subspecialist Internal Medicine Program, Concentration of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes, Faculty of Medicine, Udayana University, Ngoerah Hospital Denpasar Bali, Indonesia

<sup>2</sup> Endocrinology, and Metabolism Division, Internal Medicine Departement, Faculty of Medicine, Udayana University, Ngoerah Hospital Denpasar Bali, Indonesia

## ABSTRACT

### Abstrak

**Latar belakang:** Insulinoma adalah tumor neuroendokrin langka yang menyebabkan pelepasan insulin yang tidak tepat. Penggunaan kortikosteroid kronis adalah penyebab paling umum dari Sindrom Cushing.

**Deskripsi Kasus:** Seorang wanita obesitas berusia 39 tahun dengan riwayat gejala hipoglikemik berulang dirujuk ke rumah sakit kami dengan keluhan utama moon face, striae, dan beberapa plak annular berwarna merah muda di dada dan perut. Dia sebelumnya diobati dengan kortikosteroid dosis tinggi dan jangka panjang selama 8 tahun tanpa mengetahui etiologi dari kondisi hipoglikemia yang terus-menerus. Tes darah menunjukkan kadar insulin puasa dan c-peptida yang tinggi meskipun kadar glukosa plasma rendah. Meskipun pemindaian tomografi terkomputerisasi tidak menunjukkan adanya kelainan, pemeriksaan pencitraan resonansi magnetik menunjukkan adanya massa seperti insulinoma di pankreas. Dosis steroid dan krim antijamur topikal diberikan untuk terapi medis. Ia kemudian dijadwalkan untuk menjalani operasi enukleasi tumor. Setelah operasi, glukosa darahnya kembali ke kisaran normal.

**Kesimpulan:** Dokter harus lebih waspada dalam mendiagnosis pasien dengan hipoglikemia berulang. Penggunaan steroid harus dipertimbangkan dengan bijak, bahkan di daerah dengan sumber daya yang terbatas.

**Kata kunci:** insulinoma, sindrom Cushing, tumor neuroendokrin

### Abstract

**Background:** Insulinoma is a rare neuroendocrine tumor that causes an inappropriate release of insulin. Chronic use of corticosteroids is the most common cause of Cushing syndrome.

**Case Description:** A 39-year-old obese woman with a history of recurrent hypoglycemic symptoms was referred to our hospital with the chief complaint of moon face, striae, and multiple pink annular plaques at the chest and abdomen. She was previously being treated with high and long-term doses of corticosteroid for 8 years without knowing the etiology of the persistent hypoglycemia condition. Blood tests evidenced high fasting insulin and c-peptide levels despite a low plasma glucose level. Although a computed tomography scan showed no abnormality, magnetic resonance imaging examination revealed the presence of an insulinoma-like mass in the pancreas. A tapering dose of steroid and topical antifungal cream were administered for medical therapy. She was then scheduled to undergo surgical enucleation for the tumor. After the surgery, blood glucose was back to the normal range.

**Conclusion:** Clinicians should be more aware of diagnosing patients with recurrent hypoglycemia. The use of steroids must be considered wisely, even in a limited resource area.

**Keywords:** insulinoma, Cushing syndrome, neuroendocrine tumors

### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Insulinoma sebagai sebuah kasus yang jarang, dengan koinsidens sindrom Cushing

### Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Awareness/kesadaran pentingnya penegakan diagnosis di awal dan menentukan keberhasilan terapi di masa mendatang.

## CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6282147517816

E-mail: ibadityanugraha@gmail.com

## ARTICLE INFORMATION

Received: February 14<sup>th</sup>, 2025Revised: June 5<sup>th</sup>, 2025Available online: June 24<sup>th</sup>, 2025

## Pendahuluan

Insulinoma (*islet cells adenoma*) merupakan suatu tumor neuroendokrin yang berasal dari sel-sel pulau Langerhans pankreas yang menghasilkan insulin secara berlebihan dan sebagai penyebab tersering hipoglikemia yang berkaitan dengan hiperinsulinemia endogen. Insulinoma juga menghasilkan hormon lain seperti adrenokortikotropin (ACTH), glukagon, somatostatin, gastrin dan *chorionic gonadotropin*. Insulin yang diproduksi oleh tumor ini disekresikan secara mendadak sehingga dalam waktu pendek menyebabkan kadar glukosa darah sangat berfluktuasi. Sebagian besar (90%) tumor ini bersifat jinak dan sisanya (10%) bersifat ganas. Insidennya jarang, terjadi pada 1-4 orang per 1 juta populasi umum per tahun. Berbeda dengan sel beta pankreas yang normal, sekresi insulin pada insulinoma tidak memerlukan rangsangan glukosa dan tidak berhenti meskipun kadar glukosa telah normal. Insulin yang diproduksi secara terus menerus tersebut merupakan penyebab turunnya kadar glukosa darah di bawah normal atau hipoglikemia. Secara fisik pada umumnya tumor ini tidak memperlihatkan kelainan terkait tumornya. Kelainannya muncul apabila keadaan hipoglikemia telah terjadi. Tidak jarang insulinoma cepat berkembang dan menyebabkan gejala hipoglikemia yang tergolong neuroglikopenik seperti kejang dan koma.<sup>1,2</sup>

Sampai saat ini terapi pembedahan merupakan pilihan utama dalam tatalaksana insulinoma. Pilihan prosedur tergantung pada karakteristik tumor seperti tipe, ukuran dan lokasi. Reseksi atipikal meliputi enukleasi, pankreatektomi parsial, middle pankreatektomi sedangkan reseksi radikal dipertimbangkan pada lesi yang multiple.<sup>3,4,5</sup> Enukleasi tumor memiliki keuntungan dalam mempertahankan jaringan pankreas yang rusak dan resiko pasca operasi yang rendah. Tingkat penyembuhan dengan pembedahan sekitar 89-96%, sedangkan angka morbiditas dan mortalitas yang telah dilaporkan berkisar antara 10- 43% dan 0-4%.<sup>6</sup>

Sindrom Cushing adalah penyakit metabolik yang disebabkan oleh peningkatan glukokortikoid yang kronis. Nama penyakit ini diambil dari nama *Harvey Cushing*, seorang ahli bedah yang pertama kali mengidentifikasi penyakit ini pada tahun 1912. Penyakit ini disebabkan oleh kelenjar adrenal pada tubuh yang terlalu banyak memproduksi hormon kortisol. Sindrom Cushing dapat bersifat endogen, akibat dari peningkatan sekresi kortisol atau ACTH serta dapat bersifat eksogen akibat pemberian glukokortikoid atau ACTH dalam jangka waktu yang lama.<sup>7</sup> Namun kita jarang sekali menemukan dua kejadian antara sindrom Cushing dengan suatu kejadian neuroendocrine tumour yang terjadi secara koinsidens.

Berikut ini akan dibahas suatu laporan kasus tentang seorang penderita wanita muda dengan hipoglikemia berulang yang disebabkan oleh insulinoma dan membaik dengan terapi pembedahan. Tujuan dari pengangkatan kasus ini adalah agar kita mampu mengenali penyebab hipoglikemi berulang selain diabetes melitus dan tatalaksananya sehingga tidak terjadi komplikasi yang lebih berat.

## Deskripsi Kasus

Seorang wanita muda usia 39 tahun dengan keluhan utama badan lemas sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien mengeluh lemas yang hilang timbul sejak 2013. Pasien mengalami lemas terutama pada saat subuh. Lemas sering muncul mendadak dan diikuti dengan keringat dingin, tangan gemetar dan berdebar. lemas dirasakan membaik setelah minum larutan gula. Pasien mengeluh berat badan bertambah sejak tahun 2013. Pada awalnya berat badan pasien berkisar antara 50 kg, namun saat ini berat badan pasien 80 kg. Pasien mengatakan wajahnya menjadi semakin bulat. Pasien mengatakan muncul bercak-bercak merah dan gatal di tubuh terutama daerah punggung, perut dan pantat sejak 3-4 tahun terakhir. Bercak-bercak pada awalnya kemerahan lalu semakin melebar dan kemudian menjadi berwarna gelap. bercak-bercak ini diikuti oleh rasa

gatal. Pasien mengalami gangguan menstruasi sejak tahun 2019. menstruasi dikatakan tidak muncul setiap bulan. Pada saat menstruasi tidak ada nyeri perut hebat atau periode mens yang panjang. Pasien menyangkal adanya rambut rontok atau nyeri sendi dan kemerahan pada daerah pipi yang menyerupai kupu-kupu. Tidak ada gangguan dalam berkemih atau buang air besar.

Riwayat penyakit sebelumnya pasien mengatakan sejak kecil sampai dengan remaja tidak pernah mengalami masalah kesehatan serius yang memerlukan penanganan dokter dalam jangka waktu panjang. Pada tahun 2013 pasien mengatakan sempat kejang dan koma, pada saat itu pasien dikatakan mengalami gula darah yang sangat rendah. Pasien tidak ada mengkonsumsi obat-obatan gula darah. Pasien kemudian melakukan pemeriksaan dan sempat ct scan namun tidak mengetahui hasil CT Scan tersebut. Pasien mendapatkan obat rutin sejak 2013 berupa metilprednisolon dan terakhir triamcinolon 2x 4 mg yang rutin diminum pasien. Pasien mengatakan jika tidak meminum obat tersebut pasien merasa keluhan lemas, gemetar dan keringat dingin akan sering terjadi. Pasien juga mengatakan mengalami keguguran sebanyak 4 kali dalam periode waktu 2009-2013. usia kandungan tidak pernah lebih dari 20 minggu. Pasien mendapatkan pengobatan ketoconazole krim dari dokter kulit untuk mengobati bercak merah di tubuh. Pasien menyangkal adanya penyakit hati, ginjal, darah tinggi, begitu pula dengan Riwayat keganasan, serta Riwayat abortus atau keguguran pada keluarga juga disangkal. Pasien merupakan seorang ibu rumah tangga, telah menikah sejak 2009 namun belum memiliki keturunan. Riwayat alkohol maupun merokok disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum kesan tampak sakit ringan sedang, kesadaran *compos mentis*, tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 78 kali/menit (regular, isi cukup), pernafasan 18 kali/menit, temperatur aksila 36,1°C. Pemeriksaan pada organ kepala didapatkan kesan wajah sembab (*moon face*) dan pada inspeksi ditemukan acne. Pemeriksaan mata tidak didapatkan anemia maupun ikterus. Pada regio leher tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan fisik toraks tampak batas jantung kiri di garis midklavikula kiri, suara jantung S1 S2 tunggal regular, tidak terdengar murmur. Suara nafas vesikuler, tidak didapatkan

ronki maupun *wheezing*. Pada pemeriksaan abdomen hepar dan lien tidak teraba, tidak teraba massa. Ekstremitas atas dan bawah akral dingin. Tidak didapatkan edema. Pada pemeriksaan status lokalis didapatkan gambaran efloresensi kulit sebagai berikut gambaran macula hiperpigmentasi dengan tepi meninggi pada beberapa tempat ditemukan gambaran *central healing* berbentuk pulau di regio abdomen, gluteus, serta lumbosakral.

Pemeriksaan darah lengkap didapatkan WBC 12,06 g/dl, Hb 14,45 g/dl, HCT 46,31% dan PLT 367 g/dl. Hasil laboratorium SGOT 25,70 U/L, SGPT 45 U/L, BUN 9,7 mg/dl, kreatinin 0,9 mg/dl, gula darah sewaktu 23 mg/dl. Pemeriksaan insulin puasa menunjukkan nilai yang meningkat 57 (5-20), serta kadar C-Peptide juga meningkat 7,9 (0,9-7,1). Hasil USG Abdomen menunjukkan gambaran hidronefrosis ringan bilateral, serta organ lain dalam batas normal.

Pasien didiagnosis dengan observasi hipoglikemia berulang dengan kecurigaan insulinoma, tinea corporis, serta kecurigaan sindrom Cushing oleh karena penyebab eksogen. Pasien diberikan penjelasan untuk rencana diagnostic berikutnya dengan rencana CT Scan abdomen plus kontral serta MRI namun pasien meminta ditangguhkan dulu dan pulang ke kampung halamannya, namun telah dijelaskan untuk pemantauan gula darah berkala yang ketat, serta beberapa upaya untuk mengatasi gejala hipoglikemia tadi. Untuk kecurigaan sindrom Cushing dan tinea corporis dilakukan edukasi mengenai penurunan dosis steroid di mana sebelumnya pasien dengan Triamcinolone oral 4 mg minum pagi dan malam lalu menggunakan salep topical anti jamur untuk tinea corporisnya.

Pemantauan pasien saat kontrol di unit rawat jalan, pasien dilakukan pemeriksaan penunjang MSCT abdomen plus kontras dilanjutkan dengan MRI abdomen. Pada hasil pemeriksaan MSCT abdomen didapatkan gambaran lesi ovoid slightly hiperdens post contrast pada aspek anterior neck pancreas berukuran  $\pm 1,4 \times 1 \times 1,4$  cm, susp. Insulinoma, dengan kista simple multiple adneksa bilateral, mengesankan kista fungsional hepar, *gall bladder*, lien, pancreas, kedua ginjal, buli dan uterus tak tampak kelainan serta spondilosis lumbalis. Pemeriksaan dilanjutkan dengan pemeriksaan MRI dan didapatkan hasil massa solid heterogen pada processus uncinatus hingga caput

pancreas, sesuai gambaran insulinoma, tak tampak deviasi maupun infiltrasi ductus pancreaticus oleh massa Atypical lymph node regio mesenterium bilateral berbatas tegas dengan ukuran lebih kurang 2,6 x 1,9 x 2,9 cm, didapatkan gambaran functional ovarian cyst bilateral, serta Spondylosis lumbalis.

Pemantauan setelah pelaksanaan pemeriksaan penunjang dilanjutkan dengan diskusi lintas departemen dan diputuskan setelah diskusi dengan bagian TS digestif pasien akan dilakukan Tindakan laparotomy emucleasi tumor lalu dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi. Persiapan telah dilakukan dan diberikan KIE kepada pasien sehingga akhirnya pasien MRS dan selama menunggu operasi (H-1) Tindakan dilakukan *follow-up* terhadap perkembangan kadar gula darah dan didapatkan kecenderungan gula darah yang menurun (<55 mg/dL) dan setelah dilakukan koreksi dengan pemberian Dextrosa 40% bolus 2 flakon dilanjutkan dengan maintenance IVFD dextrose 10% 20 tetes per emnit kadar gula darah menjadi stabil.

Pasca operasi dilakukan pemeriksaan histopatologi dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia, didapatkan hasil berdasarkan gambaran histopatologi, pola pulasan imunohistokimia neuroendokrin, Ki67, sesuai untuk Pancreatic Neuroendocrine Tumor (PanNET), G1, fungsional, konsisten secara klinis untuk insulinoma. Kami juga melakukan pemantauan terhadap kadar gula darah pasien dan didapatkan nilai atau rerata gula darah sewaktu pada pasien di kisaran 140-160 mg/dL. Dalam perawatan lebih kurang selama 7 hari, pasien didapatkan dalam kondisi membaik, dan akhirnya dapat dipulangkan. Lalu kami *follow-up* dengan terapi terakhir pasien dengan triamcinolone 2mg-0-2mg rencana kami akan lakukan tapering dosis menjadi 1 x 2 mg dan memantau perkembangan gula darah dengan menganjurkan pasien memiliki glucometer untuk memudahkan pemantauan gula darah mandiri.

## Diskusi

Insulinoma adalah neoplasma endokrin fungsional dari pankreas yang menghasilkan insulin dalam jumlah besar dan menyebabkan hipoglikemia. Insulinoma dapat terjadi pada semua usia dan distribusinya sama pada laki dan perempuan. Sekitar 10% insulinoma bersifat multipel. Sejumlah 50% dari *multiple insulinoma*

adalah *multiple endocrine neoplasma type 1*. Etiologi dan patofisiologinya belum jelas, diperkirakan melibatkan peranan kelainan genetik.<sup>1-5</sup>

## Gejala klinis

Insulinoma adalah penyebab tersering hipoglikemia akibat hiperinsulinemia endogen. Episode serangan hipoglikemia berkaitan dengan sekresi insulin intermiten oleh tumor. Gejala hipoglikemia sangat bervariasi dan dibedakan atas gejala otonom yaitu *diaphoresis*, tremor, palpitasi. Sedangkan gejala neuroglikopenik meliputi kebingungan, gangguan penglihatan, perubahan tingkah laku, perubahan pribadi, kejang dan koma.<sup>6-8</sup>

Diagnosis insulinoma dicurigai berdasarkan kondisi klinis yang memenuhi kriteria Trias Whipple : (1) hipoglikemi ( glukosa darah < 60 mg/dl (2) gejala otonom atau neuroglikopenik (3) gejala hipoglikemi membaik setelah pemberian glukosa. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan insulin, C-peptide, pro insulin selama puasa 72 jam. Pada pasien insulinoma terjadi peningkatan kadar insulin, C-peptide dan pro insulin.<sup>5,9</sup>

**Tabel 1.** Diagnosis insulinoma<sup>5</sup>

### Diagnosis klasik

Hipoglikemia (Glukosa plasma < 50 mg/dL)

Gejala Neuroglikopenik

Perbaikan gejala setelah pemberian glukosa

### Konsensus

Pada saat terjadinya hipoglikemia selama tes puasa 72 jam

5 mIU/L (36 pmol/L) ambang insulin

0.6 ng/mL (0.2 nmol/L) ambang C-peptide

Rasio InsulinC-peptide < 1.0

20 pmol/L proinsulin *cut-off level*

Tidak ditemukan sulfonilurea dalam plasma atau urine

Shah dkk melaporkan kasus insulinoma pada seorang laki-laki 25 tahun yang selama 4 tahun mengalami perubahan perilaku setiap pagi dan pada awalnya didiagnosis psikosis.<sup>10</sup>

Kasus serupa juga dilaporkan oleh Suzuki dkk pada seorang laki-laki usia 65 tahun yang mengalami delirium pada malam hari, perubahan perilaku setiap pagi, kejang. Sebelum terdiagnosa insulinoma pasien ini dirawat oleh bagian neurologi sebagai epilepsi dan mendapatkan obat anti epilepsi. Misdiagnosis bisa terjadi bila gejala

yang muncul tidak diwaspadai sebagai gejala hipoglikemi.<sup>11</sup>

Pada kasus ini telah memenuhi kriteria diagnosis insulinoma seperti yang dipaparkan di mana pasien mengalami gejala otonom dan neuroglukopenik dari hipoglikemia. Gejala tersebut terjadi berulang-ulang dan keluhan hilang setelah pemberian infus glukosa atau minum air gula. Kadar C-peptide 7,9 ng/mL (meningkat dibanding *reference range*) serta kadar insulin puasa juga didapatkan meningkat (57 uIU/mL).

Pembahasan berlanjut mengenai kondisi koinidens yang terjadi pada pasien di mana kami melihat adanya dua keadaan yang terjadi berkaitan namun kami belum bisa menjelaskan hubungannya. Kejadian Sindrom Cushing sendiri sering terkait dengan peningkatan kadar kortisol. Kortisol adalah hormon steroid dari golongan glukokortikoid yang umumnya diproduksi oleh sel di dalam zona fasikulata pada kelenjar adrenal. Kortisol dihasilkan sebagai respon terhadap stimulasi hormon ACTH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis. Kelebihan hormon ini dalam darah menyebabkan terjadinya sindrom Cushing.<sup>3</sup> Sindrom Cushing merupakan kelainan yang berhubungan dengan peningkatan kadar kortisol atau hiperkortisolisme.<sup>4</sup> Sindrom Cushing adalah gangguan multisistem yang menghasilkan beberapa penyakit penyerta, termasuk diabetes dan hipertensi. Sedangkan *Cushing disease* adalah hiperkortisolisme yang disebabkan oleh *adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-secreting pituitary tumor*.<sup>3,4</sup> Berdasarkan epidemiologi, kejadian sindrom Cushing terjadi dengan prevalensi 6,5/100.000 penduduk, dengan rerata usia antara 20-30 tahun. Perbandingan perempuan: laki-laki 3:1.<sup>5</sup> Sindrom Cushing iatrogenik (yang disebabkan oleh pengobatan dengan kortikosteroid) adalah penyebab paling banyak dari sindrom Cushing. Sedangkan prevalensi *Cushing disease* sendiri adalah jarang. Sebuah studi di Denmark menemukan kejadian kurang dari satu kasus per juta orang penduduk per tahun. Namun, mikroadenoma asimtomatik (ukuran kurang dari 10 mm) dari hipofisis ditemukan pada satu dari enam orang penduduk. Di Indonesia sendiri belum ada data mengenai jumlah penderita sindrom Cushing.<sup>6</sup> Pada kasus kami ini sesuai dengan penelusuran epidemiologi terjadi pada usia muda dan Wanita namun memang untuk sindrom Cushing yang mengalami koinidensi dengan insulinoma ini kami belum

mendapatkan literatur atau jurnal yang melaporkan, namun kami berasumsi ini merupakan suatu koinidensi.

### **Pencitraan non invasif untuk Diagnosis Insulinoma**

Beberapa tehnik non invasif tersedia untuk menentukan lokasi insulinoma, meliputi ultrasonografi, CT Scan dan atau MRI. Sensitivitas USG dalam menentukan lokasi tumor hanya berkisar 9%- 64%. Sedangkan sensitivitas CT Scan dilaporkan 33% - 64% dan sensitivitas MRI 40%- 90%. Sensitivitas dan spesifisitas MRI secara umum lebih superior daripada CT Scan termasuk dalam hal mendeteksi metastase ekstrapankreatik. Pada CT Scan secara tipikal insulinoma tampak hipervaskular dan menunjukkan tingkat penyangatan yang tinggi dibandingkan parenkim pankreas yang normal pada saat pemberian kontras. Bila terdapat kalsifikasi, lebih sering ditemukan pada tumor ganas daripada tumor jinak. CT scan saat ini diterima sebagai alat penunjang lini pertama untuk visualisasi insulinoma.<sup>5,12</sup>

### **Modalitas diagnostik invasif lainnya**

Pembedahan merupakan metode diagnosis invasive yang dipilih. pada pasien yang akan menjalani operasi karena akurasinya lebih tinggi dalam menentukan lokasi insulinoma pre operasi yaitu *endoscopic ultrasound (EUS)* dan *angiography and arterial stimulation venous sampling (ASVS)*. Pada kasus kami telah melakukan Tindakan operasi untuk menentukan penyebab pasti atau membuktikan adanya insulinoma.

### **Koinidens insulinoma dan sindrom Cushing (Dua patofisiologi yang bertolak belakang dalam regulasi glukosa)**

Koinidens antara insulinoma dan sindrom *Cushing* merupakan fenomena yang sangat jarang terjadi, dan hanya sedikit laporan kasus maupun literatur yang membahas mengenai kejadian bersamaan kedua penyakit ini. Oleh karena itu, penting untuk menggali kemungkinan hubungan dan dampak klinis dari keterlibatan kedua kondisi ini secara bersamaan, khususnya dalam konteks regulasi glukosa darah.

Secara patofisiologi, insulinoma dan sindrom *Cushing* memiliki mekanisme yang bertolak belakang dalam pengaturan kadar glukosa darah:

1. Insulinoma adalah tumor pankreas penghasil insulin yang menyebabkan hiperinsulinemia endogen. Kelebihan insulin ini akan menyebabkan penurunan kadar glukosa darah,

bahkan hingga ke tingkat hipoglikemia berat. Pasien sering datang dengan gejala neuroglukopenik seperti pusing, kejang, atau perubahan status mental, terutama saat puasa.

2. Sindrom Cushing, sebaliknya, disebabkan oleh kelebihan kortisol (baik endogen maupun eksogen), yang memiliki efek diabetogenik. Kortisol meningkatkan glukoneogenesis, menghambat pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, dan menginduksi resistensi insulin. Hasil akhirnya adalah hiperglikemia, yang dalam jangka panjang dapat berkembang menjadi diabetes melitus.

Meskipun sindrom Cushing umumnya dikaitkan dengan hiperglikemia, tidak semua pasien akan menunjukkan manifestasi tersebut secara nyata. Tingkat hiperglikemia yang terjadi sangat tergantung pada durasi dan derajat hiperkortisolisme, serta kapasitas cadangan insulin endogen yang masih adekuat. Pada pasien yang masih memiliki fungsi sel beta pankreas yang baik, resistensi insulin dapat dikompensasi sebagian, sehingga kadar glukosa tetap dalam batas normal atau hanya sedikit meningkat.

Dalam kasus ini, gejala yang menonjol adalah hipoglikemia, yang lebih mengarah pada efek dominan dari insulinoma. Namun, menarik untuk dibahas bagaimana hipoglikemia tetap dapat muncul meskipun ada kondisi sindrom Cushing, yang seharusnya bersifat hiperglikemik. Hal ini menunjukkan bahwa hiperinsulinemia dari insulinoma cukup kuat untuk mengatasi efek diabetogenik dari kortisol yang tinggi.

Fenomena ini menggarisbawahi pentingnya memahami bahwa pada pasien dengan dua gangguan endokrin yang koinsiden, manifestasi klinis dapat sangat dipengaruhi oleh kekuatan relatif dari masing-masing mekanisme patofisiologis. Selain itu, keberadaan sindrom Cushing dapat *menutupi* diagnosis insulinoma jika tidak dicurigai dengan cermat, karena dokter mungkin lebih fokus pada efek hiperglikemia.

Sebagai tambahan, perlu diingat bahwa kortisol juga dapat menurunkan sensitivitas terhadap insulin eksogen maupun endogen, yang secara teori dapat memperberat kondisi hipoglikemia saat kortisol tiba-tiba menurun, misalnya setelah terapi definitif (seperti pembedahan adrenal atau supresi steroid), karena resistensi insulin menurun sementara tumor insulinoma masih aktif menghasilkan insulin berlebih.

## Penatalaksanaan

Sebagian besar pasien insulinoma jinak dapat diobati dengan pembedahan. Setelah insulinoma teridentifikasi pembedahan diindikasikan pada tumor yang terlokalisir. Pilihan prosedur tergantung pada karakteristik tumor seperti tipe, ukuran dan lokasi. Reseksi atipikal meliputi enukleasi, pankreatektomi parsial, *middle pancreatectomy* mempunyai keuntungan mempertahankan parenkim sebanyak mungkin untuk mengurangi risiko insufisiensi eksokrin selanjutnya. Reseksi radikal dipertimbangkan pada lesi yang *multiple, not well capsulated*.<sup>5,13,14</sup>

Bagaimanapun juga perlu pertimbangan risiko morbiditas dan mortalitas pada pembedahan terutama pada pasien yang dengan risiko tinggi untuk dilakukan operasi. Pilihan terapi non pembedahan antara lain ablasi dengan alkohol dan chemoembolization, RFA (*radio frequency ablation*).<sup>5</sup>

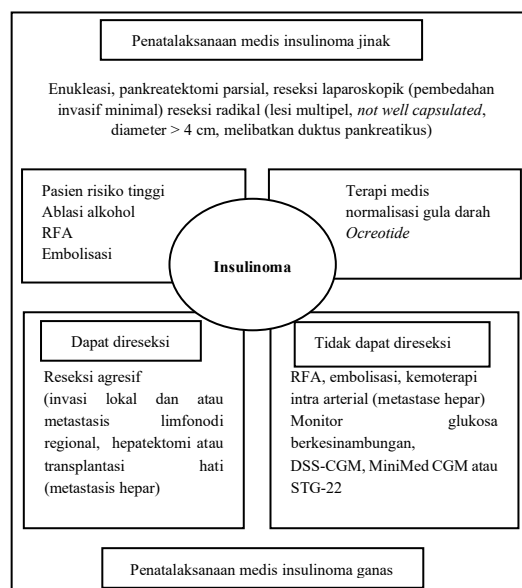
Terapi medis untuk menormalkan gula darah sangat penting pada periode pre operasi. Demikian pula pada pasien yang tidak dapat dilakukan pembedahan seperti pada insulinoma malignant yang tidak dapat direseksi, insulinoma multipel, adanya kontraindikasi pembedahan ataupun pada pasien yang menolak tindakan pembedahan. Beberapa strategi dilakukan untuk mengontrol episode hipoglikemi maupun memperbaiki kualitas hidup :<sup>1,5</sup>

1. *Continuos Glucose Monitoring* efektif mencegah episode hipoglikemi dengan memberi peringatan kepada pasien terhadap penurunan kadar glukosa sebelum terjadi gejala neuroglukopenik. Salah satu contohnya adalah STG-22 yang merupakan *closed-loop glycemic control system* yang terdiri dari sensor glukosa untuk mendeteksi dan monitor kadar glukosa dan pompa untuk mengalirkan sejumlah glukosa atau insulin sesuai kebutuhan. Pompa insulin dan glukosa di diatur oleh komputer berdasarkan target kadar gula darah yang ditentukan sebelum inisiasi sistem.
2. Pengaturan waktu makan yang tepat dapat mengatasi atau menghindarkan hipoglikemi. Pada prinsipnya dilakukan pemendekan jarak antara dua jadwal waktu makan. Sebaiknya digunakan karbohidrat yang diserap relatif lebih lama (roti, kentang, nasi) sehingga tidak merangsang sekresi insulin dengan segera.



3. Kortikosteroid dapat membantu stabilisasi kadar glukosa darah, misalnya menggunakan prednison 1 mg/kg BB.
4. *Long-acting somatostatin analogue* seperti octreotide (sandostatin) dapat berperan mengurangi produksi insulin.
5. Diazoxide 150 - 450 mg/hari untuk menghambat sekresi insulin dan merangsang proses glikogenolisis.
6. Streptozotocin atau kemoterapi atau kombinasi keduanya untuk karsinoma Langerhans.

Pada pasien telah dilakukan tata laksana awal mulai medikamentosa, kemudian dilanjutkan dengan Tindakan pembedahan, serta tatalaksana pasca operasi, Tidak lupa juga ditekankan tata laksana dan pemantauan gula darah mandiri pasca operasi yang harus diingat oleh pasien.



**Gambar 1.** Penatalaksanaan Insulinoma

## Simpulan

Telah dilaporkan sebuah kasus seorang wanita muda 39 tahun dengan hipoglikemia berulang dan koincidens kejadian sindrom Cushing. Diagnosis ditegakkan melalui pemeriksaan MRI dengan kontras fokus abdomen yang kemudian dilakukan tindakan laparotomy enukleasi pancreas dan reseksi tumour. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjang adanya *pancreatic neuroendocrine tumour*. Diagnosis ditegakkan dengan adanya hipoglikemia simptomatik disertai dengan level insulin yang tidak sesuai tanpa puasa dalam jangka waktu yang panjang.

Modalitas pencitraan dapat digunakan sebelum operasi dan atau intraoperatif untuk melokalisasi tumor. Penentuan lokasi secara invasif juga dapat

dikerjakan untuk meningkatkan keberhasilan operasi. Dengan tidak adanya degenerasi maligna, pasien dapat sembuh setelah reseksi pembedahan lengkap. Insulinoma yang tidak dapat dilakukan tindakan pembedahan atau cenderung bersifat ganas dan metastase dapat diberikan terapi farmakologi.

## Ucapan Terima Kasih

Ditujukan kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian laporan kasus ini.

## Daftar Pustaka

1. Manaf A. Insulinoma, Bab304. Dalam : Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, K Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF ( Editor ), Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI . Jakarta : Interna Publishing . 2014 ; 2349 - 51.
2. Marx SJ, Wells SA, JR. Multiple Endocrine Neoplasia. In : Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM ( Editors ). William Textbook of Endocrinology 13<sup>th</sup> edition. Elsevier. 2011: 1724 - 61.
3. Mehta P, Todd JF. Insulinoma and Hypoglycemia. In : Wass JAH, Stewart PM ( Editors ). Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes Vol. 1 . 2<sup>nd</sup> edition. Oxford : Oxford University Press. 2011:914-19.
4. Cryer PE. Insulinoma . In : Cryer PE. Hypoglycemia Pathophysiology , Diagnosis, and Treatment. Oxford : Oxford University Press.1997:142-5.
5. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and Management of Insulinoma. World J Gastroenterol 2013;19(6):829-37.
6. Manaf A. Hipoglikemi : Pendekatan Klinis dan Penatalaksanaan, Bab 306. Dalam : Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, K Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF ( Editor ), Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI . Jakarta : Interna Publishin. 2014:2357-60.
7. Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. Discov Med2012; 13(69):171-9.
8. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia : An Endocrine Emergency. In : Berghe GV. Acute Endocrinology From Case to Consequence. Humana Press. 2008:149 - 63.
9. Van Bon AC, Benhadi N, Endert E, Fliers E, Wiersinga WM. Evaluation of Endocrine Test. D : The Prolonged Fasting Test for Insulinoma. Neth J Med 2009; 67(7):274-8.
10. Shah S, Patel A, Prajapati J, Modi A, Arora R, Sharma P. Insulinoma : A Commonly Misdiagnosed Pancreatic Tumour. The Internet Journal of Gastroenterology 2009;1 : 1 - 7.
11. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Insulinoma with Early-Morning BehaviorAbnormal Behavior. Internal Medicine 2006: 405 - 8.
12. Anderson B, Nostedt J, Girgis S, Dixon T, Agrawal V, Wiebe E, et al. Insulinoma or Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia ? A Diagnostic Dilemma. Journal of Surgical Case Reports 2016;11:1 - 12.
13. Koca YS, Aydin B, Koca T, Bulbul MT, Tamer MN. Case Report Insulinoma Induced Hypoglycemia in a Patient with Insulinoma after Gastrojejunostomy for Prepyloric Ulcer. Case Reports in Surgery 2015 : 1 - 3.
14. El Shafie O, Sankhla D, Al-Kindy N, Al-Hamadani A, Grant C, Woodhouse N. Insulinoma: A Rare Cause of A Common Metabolic Disorder – Hypoglycemia. Sultan Qaboos Univ Med J 2008 ; 8(1) : 63 - 7.