

Laporan Kasus: *C-Reactive Protein* (CRP) Sebagai Biomarker Respon Terapi Pada Sindrom Tolosa-Hunt

Angelina Vivi Maharani^{1*}, Lothar Matheus Manson Vanende Silalahi¹, Loury Priskila¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo no.5-25, Kotabaru, Kec. Gondokusuman, Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta 55224

*email : 41220725@students.ukdw.ac.id

Abstrak

Latar Belakang : Sindrom Tolosa-Hunt (STH) merupakan gangguan neurologis langka yang disebabkan oleh inflamasi non-spesifik pada sinus kavernosus atau fisura orbital superior dengan gejala nyeri kepala unilateral disertai dengan optalmoplegia. Proses inflamasi non-spesifik menyebabkan peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP) yang signifikan pada STH. Selain untuk menunjang diagnosis, CRP juga dapat berperan penting dalam evaluasi klinis pengobatan STH. Penurunan CRP paska terapi kortikosteroid dapat menjadi penanda objektif yang menunjukkan ketepatan terapi pada STH. **Deskripsi Kasus :** Laki-laki, 25 tahun datang dengan nyeri kepala, penglihatan ganda dan kelopak mata turun selama dua bulan terakhir. Pemeriksaan neurologis didapatkan ptosis ringan dan paresis nervus okulomotor mata kanan dengan refleks cahaya intak. Tidak didapatkan tanda meningeal, kelemahan anggota gerak maupun refleks patologis. Pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan CRP dengan hasil 9,8 mg/L. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) kepala dengan kontras didapatkan penyengatan pada area sinus cavernosus kanan. Pasien didiagnosis dengan Sindroma Tolosa-Hunt dan diterapi dengan metilprednisolon dosis tinggi dilanjutkan dengan penurunan dosis bertahap. Pada pengobatan hari ke-10, terdapat perbaikan pada gerakan ekstraokular mata kanan. Perbaikan klinis ini didukung dengan evaluasi kadar CRP yang normal dengan hasil 0,9 mg/L. **Diskusi :** Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan pada pasien yang didiagnosis sindroma Tolosa Hunt, namun pada penelitian lainnya tidak didapatkan adanya peningkatan. Kontradiksi ini dapat terjadi akibat faktor usia, jenis saraf yang mengalami gangguan dan mungkin adanya faktor lain yang menyertai. Namun pada laporan kasus ini lebih menitik beratkan pada penurunan kadar CRP yang menunjukkan respon baik dari terapi yang diberikan. **Simpulan :** Respons cepat terhadap kortikosteroid pada kasus ini, disertai penurunan CRP dan perbaikan gejala, menunjukkan bahwa CRP dapat menjadi parameter tambahan untuk memantau terapi pada Sindrom Tolosa-Hunt.

Kata kunci : Sindrom Tolosa Hunt, kortikosteroid, *C-reactive protein*

Abstract

Background: Tolosa-Hunt syndrome (THS) is a rare neurological disorder caused by nonspecific inflammation of the cavernous sinus or superior orbital fissure, with symptoms of unilateral headache accompanied by ophthalmoplegia. Nonspecific inflammation causes a significant increase in *C-reactive protein* (CRP) in THS. In addition to supporting diagnosis, CRP can also play an important role in the clinical evaluation of STH treatment. A decrease in CRP after corticosteroid therapy can be an objective marker indicating the accuracy of therapy in STH. **Case Description:** A 25-year-old male presented with headache, double vision, and drooping eyelids for the past two months. Neurological examination revealed mild ptosis and paresis of the right oculomotor nerve with intact light reflexes. No meningeal signs, limb weakness, or pathological reflexes were found. Laboratory examination revealed elevated CRP with a result of 9.8 mg/L. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the head revealed inflammation in the right cavernous sinus area. The patient was diagnosed with Tolosa-Hunt syndrome and treated with high-dose methylprednisolone followed by gradual dose reduction. On the 10th day of treatment, there was improvement in the extraocular movement of the right eye. This clinical improvement was supported by a normal CRP level of 0.9 mg/L. **Discussion:** Previous studies have shown a significant increase in patients diagnosed with Tolosa Hunt syndrome, but other studies have not found any increase. This contradiction may be due to age, the type of nerve affected, and possibly other accompanying factors. However, this case report focuses more on the decrease in CRP levels, which indicates a good response to the therapy administered. **Conclusion:** The rapid response to corticosteroids in this case, accompanied by a decrease in CRP and improvement in symptoms, suggests that CRP may be an additional parameter for monitoring therapy in Tolosa-Hunt syndrome.

Keywords: Tolosa Hunt syndrome, corticosteroids, *C-reactive protein*

PENDAHULUAN

Sindrom Tolosa-Hunt (STH) merupakan kondisi neurologis langka yang ditandai dengan nyeri berat pada orbita unilateral disertai optalmoplegia, dengan insidensi tahunan diperkirakan sekitar 1 kasus per 1 juta penduduk, tanpa memandang jenis kelamin maupun usia (1,2), (3). STH pertama kali ditemukan oleh Tolosa (1954), kemudian diperkuat oleh Hunt (1961) yang menunjukkan respons terhadap terapi kortikosteroid (4).

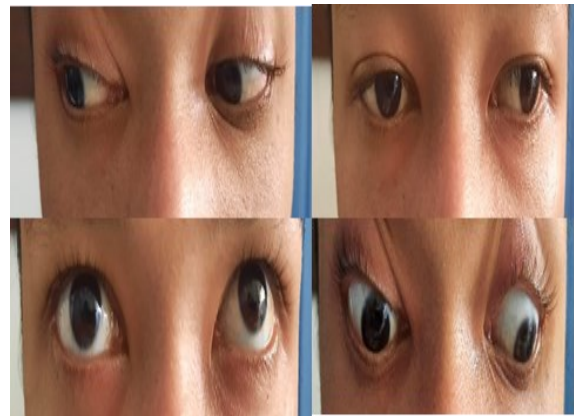
STH disebabkan oleh proses peradangan dengan penyebab yang belum diketahui pasti. Pada pemeriksaan histopatologi ditemukan inflamasi non-spesifik pada sinus kavernosus, fisura orbitalis superior, atau apeks orbital yang ditandai dengan infiltrasi limfosit dan sel plasma, pembentukan granuloma sel raksasa, serta proliferasi fibroblas. Proses inflamasi ini menimbulkan tekanan dan gangguan sekunder pada struktur di dalam sinus kavernosus, meliputi saraf kranial III, IV, VI, serta cabang superior dari saraf kranial V (saraf optalmikus) (5). Keterlibatan saraf optalmikus dapat membuat parestesia pada dahi dan hilangnya refleksi kornea ipsilateral. Proptosis ringan atau edema papil dapat terjadi jika orbita turut terlibat. Selain itu, peradangan pada serabut parasimpatis di sekitar saraf III atau serabut saraf simpatis pada arteri karotis interna pars kavernosa bisa menyebabkan terjadinya disfungsi pupil (2,6).

Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) umumnya dilakukan dalam mendiagnosis adanya inflamasi akut maupun kronis, STH dicurigai merupakan disebabkan oleh peradangan idopatik. Penelitian menunjukkan adanya peningkatan CRP yang signifikan pada kondisi Sindrom Tolosa-Hunt (7,8). Peningkatan CRP tersebut berhubungan dengan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dan keparahan kondisi klinis pasien. Kriteria terstandar untuk evaluasi respons terapi pada STH hingga saat ini masih belum ada, evaluasi masih bergantung pada perbaikan klinis seperti nyeri dan oftalmoplegia serta perubahan radiologis pada *neuroimaging* (7). Pemeriksaan

CRP dapat dijadikan sebagai biomarker sederhana yang menggambarkan respon terapi pada STH (9).

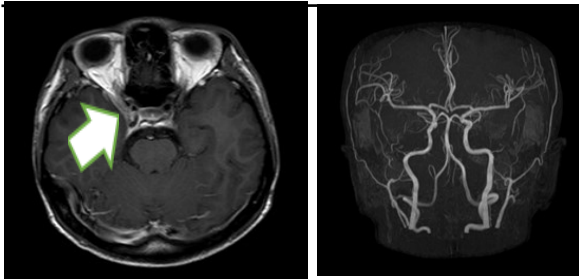
DESKRIPSI KASUS

Pasien, laki-laki, 25 tahun datang dengan nyeri kepala karakteristik migrain yang diikuti dengan pandangan ganda disertai dengan kelopak mata turun dalam 2 bulan terakhir. Gejala menetap dan tidak membaik dengan obat nyeri. Tidak ada gejala demam dan kepala terbentur sebelum gejala muncul. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit khusus. Pemeriksaan fisik tanda vital didapatkan skala nyeri 7. Pemeriksaan neurologis didapatkan ptosis ringan dan paresis nervus okulomotor mata kanan dengan refleksi cahaya intak. Tidak didapatkan tanda meningeal, kelemahan anggota gerak maupun refleksi patologis.



Gambar 1. Pemeriksaan gerak otot ekstraokular menunjukkan ptosis ringan mata kanan, disertai dengan keterbatasan gerakan mata kanan ke arah medial, superior dan inferior, menunjukkan paresis nervus okulomotor kanan.

Pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan CRP dengan nilai 9,8 mg/L. Pemeriksaan Magnetic Resonance Imaging (MRI) kepala dengan kontras didapatkan gambaran *enhancement* pada area sinus cavernosus kanan. Pemeriksaan Magnetic Resonance Angiography (MRA) kepala tidak didapatkan gambaran malformasi vaskular.



Gambar 2. Penyengatan paska kontras pada area sinus cavernosus pada mata kanan (panah putih) dengan gambaran MRA kepala normal.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, ditegakkan diagnosis dengan Sindrom Tolosa-Hunt. Pasien diberikan metilprednisolon 500 mg/hari intravena selama 3 hari dilanjutkan dengan penurunan dosis bertahap. Pada pengobatan hari ke 10, terdapat perbaikan gerakan ekstraokular mata kanan. Perbaikan klinis ini didukung dengan evaluasi kadar CRP yang normal dengan nilai 0,9 mg/L.



Gambar 3. Pemeriksaan otot ekstraokular pada pengobatan hari ke-10 didapatkan perbaikan gerakan mata kanan ke arah medial, superior dan inferior.

DISKUSI

Sindrom Tolosa-Hunt (STH) termasuk dalam kategori *painful cranial neuropathies and other facial pains* dengan kriteria diagnosis berdasarkan ICHD-3 yaitu nyeri unilateral pada daerah orbita atau periorbita yang disertai dengan paresis satu atau lebih saraf kranial III, IV yang, atau VI yang ipsilateral, disertai bukti radang granulomatosa pada sinus kavernosus pada imaging atau respon terhadap kortikosteroid, serta eksklusi diagnosis lain. Kriteria diagnosis yang ditetapkan *International Headache Society* memiliki sensitivitas tinggi ($\pm 95\text{--}100\%$),

namun spesifisitas terbatas ($\pm 50\%$) (10).

Diagnosis banding STH memiliki cakupan sangat luas karena meliputi seluruh penyebab optalmoplegia dengan nyeri. Penegakan diagnosis STH bersifat eksklusif karena tidak ada tes patognomonik tunggal. Diperlukan kombinasi antara gejala klinis berupa optalmoplegia disertai nyeri, temuan *neuroimaging*, serta adanya respons terhadap terapi kortikosteroid. Pemeriksaan laboratorium dan pungsi lumbal direkomendasikan untuk menyingkirkan kemungkinan diagnosis lain, sementara biopsi jaringan dipertimbangkan sebagai langkah terakhir karena prosedur ini secara teknis sulit menjangkau pada area sinus kavernosus dan berisiko tinggi (11,12)

Terapi yang direkomendasikan dalam kasus ini adalah pemberian glukokortikoid. Pemberian glukokortikoid dilakukan diawali dengan dosis tinggi kemudian dilanjutkan dengan penurunan dosis bertahap. Kecepatan penurunan dosis ditentukan berdasarkan perbaikan gejala klinis. Hasil evaluasi *neuroimaging* tidak menjadi acuan dalam penurunan dosis (13,14). Respon terhadap terapi kortikosteroid merupakan salah satu ciri khas STH, dengan perbaikan nyeri biasanya terlihat dalam 24–72 jam, sedangkan perbaikan oftalmoplegia dapat berlangsung lebih lama, hingga beberapa minggu (15).

Mekanisme kerja kortikosteroid dalam menurunkan peradangan adalah melalui ikatan dengan glukokortikoid reseptor (GR) intraseluler yang kemudian membentuk kompleks dan masuk ke inti sel. Kompleks ini kemudian melakukan transrepression dengan menghambat aktivitas faktor transkripsi pro-inflamasi utama, yaitu NF- κ B dan AP-1, sehingga transkripsi gen sitokin pro inflamasi termasuk IL-6, IL-1 β , dan TNF- α akan menurun (16,17) Penurunan sitokin IL-6 sangat penting karena ini merupakan inductor utama sintesis *C-reactive protein* (CRP) di hati melalui aktivasi jalur JAK/STAT3. Dengan demikian, saat kortikosteroid menghambat ekspresi IL-6, stimulasi oleh hepatosit untuk produksi

CRP juga menurun sehingga kadar CRP dalam plasma akan menurun(18).

CRP adalah protein fase akut dari yang terutama di sintesis di hati sebagai respons terhadap proses inflamasi(19) Kadar CRP dalam plasma dapat meningkat sangat cepat dalam waktu 6-8 jam setelah terjadinya infeksi, trauma, atau kerusakan jaringan, dan mencapai puncaknya dalam 48 jam, dan menurun seiring meredanya proses inflamasi (19,20) Pada peradangan ringan hingga sedang, peningkatan CRP 50 -100 mg/L bisa terjadi dalam beberapa jam, sedangkan pada kondisi sangat berat, kadar CRP bisa mencapai ratusan mg/L. Peningkatan kadar CRP berkorelasi positif dengan tingkat keparahan inflamasi, sehingga sering digunakan sebagai biomarker nonspesifik dalam praktik klinis (19) Ketika stimulus inflamasi hilang, maka CRP akan menurun cepat yang sejalan dengan waktu paruhnya (21,22) Atas dasar inilah, CRP dapat menjadi penanda dalam respon terapi pada kasus inflamasi termasuk Sindrom Tolosa-Hunt.

Dalam kasus ini, pasien mengalami peningkatan kadar CRP pada fase akut, yang kemudian normal kembali setelah pemberian kortikosteroid intravena dan oral. Temuan ini memberi gambaran bahwa CRP berpotensi mencerminkan aktivitas inflamasi akut pada STH, serta dapat digunakan sebagai parameter tambahan untuk memantau respons terapi. Mekanisme ini memperlihatkan adanya resolusi inflamasi yang sejalan dengan mekanisme penurunan CRP. Hingga saat ini belum ada penelitian yang secara spesifik mengevaluasi pola perubahan CRP pada pasien STH selama terapi kortikosteroid. Temuan pada kasus ini memberikan gambaran bahwa kadar CRP dapat mencerminkan proses inflamasi aktif serta respons terapi pada STH, sehingga selanjutnya CRP dapat digunakan menjadi biomarker respon terapi kortikosteroid pada pasien STH.

SIMPULAN

Sindrom Tolosa-Hunt merupakan kelainan granulomatosa idiopatik pada

sinus kavernosus atau fisura orbitalis superior yang ditandai dengan nyeri periorbital hebat disertai paresis saraf kranialis oculomotor. Pada pasien dalam kasus ini diagnosis ditegakkan melalui gejala klinis, gambaran radiologis, dan peningkatan CRP sebagai marker inflamasi. Terdapat perbaikan cepat terhadap nyeri dan oftalmoplegia pasca terapi kortikosteroid yang sejalan parallel dengan penurunan kadar CRP dan resolusi gejala pasien. Temuan ini mendukung peran CRP sebagai parameter tambahan untuk memantau respon terapi kortikosteroid pada Sindrom Tolosa-Hunt.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chądzyński PR, Stopińska K, Domitrz I. Tolosa-Hunt syndrome: a review of diagnostic criteria based on a case series. *Postepy Psychiatrii i Neurologii*. 2024;33(1):26–34.
2. Alshamlan S, Almukhaimar N, Bukhamseen L, Alnaimi Y. Tolosa-Hunt Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2025;17(5):1–10.
3. Yu S, Chen T. Pearls & Oy-sters: Idiopathic Orbital Inflammation and Tolosa-Hunt Syndrome With Intracranial Extension. *Neurology*. 2023;101(8):371–4.
4. Almokdad MA, ALakkad A. Tolosa-Hunt Syndrome: A Case Report. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2023;9(08):534–8.
5. Hunt WE, Meagher JN, LeFever HE, Zeman W. Painful ophthalmoplegia. *Neurology* [Internet]. 1961 Jan 1;11(1):56. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.11.1.56>
6. Penić SZ, Lisak M, Gregurić T, Hećimović H, Kes VB. Tolosa-hunt syndrome - Case report. *Acta Clin Croat*. 2017;56(2):331–7.
7. Arthur A, Sivadasan A, Mannam P, Prabakhar AT, Aaron S, Mathew V, et al. Tolosa–Hunt Syndrome: Long-Term Outcome and Role of Steroid-Sparing Agents. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2020;23(2).

- Available from: https://journals.lww.com/annalsofian/fulltext/2020/23020/tolosa_hunt_syndrome_long_term_outcome_and_role.13.aspx
8. Kim H, Oh SY. The clinical features and outcomes of Tolosa-Hunt syndrome. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):1–5.
9. Ali S, Zehra A, Khalid MU, Hassan M, Shah SIA. Role of C-reactive protein in disease progression, diagnosis and management. *Discoveries (Craiova).* 2023;11(4):e179.
10. Society IH. The International Classification of Headache Disorders ICHD-3 [Internet]. Available from: <https://ichd-3.org/>
11. Lueck CJ. Time to retire the Tolosa-Hunt syndrome? Vol. 18, *Practical neurology*. England; 2018. p. 350–1.
12. Qasim B, Siddiqui F, Saleem M, Zohaib M, Khan MK, Siyal NA. Clinical presentation and management of Tolosa-Hunt syndrome: a case report. *J Pak Med Assoc.* 2025 Jan;75(1):115–8.
13. Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Nov;71(5):577–82.
14. Haque TL, Miki Y, Kashii S, Yamamoto A, Kanagaki M, Takahashi T, et al. Dynamic MR imaging in Tolosa-Hunt syndrome. *Eur J Radiol.* 2004 Sep;51(3):209–17.
15. Dutta P, Anand K. Tolosa–Hunt Syndrome: A Review of Diagnostic Criteria and Unresolved Issues. *J Curr Ophthalmol [Internet].* 2021;33(2). Available from: https://journals.lww.com/joco/fulltext/2021/33020/tolosa_hunt_syndrome__a_review_of_diagnostic.2.aspx
16. Gerber AN, Newton R, Sasse SK. Repression of transcription by the glucocorticoid receptor: A parsimonious model for the genomics era. *J Biol Chem.* 2021;296:100687.
17. Reichardt SD, Amouret A, Muzzi C, Vettorazzi S, Tuckermann JP, Lühder F, et al. The Role of Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. *Cells.* 2021 Oct;10(11).
18. Mysler E, Psioni C, Tate P, Tate G. Influence of corticosteroids on C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. Vol. 6, *Arthritis Research & Therapy*. 2004. p. 57.
19. Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol.* 2024;15(June):1–11.
20. Singh B, Goyal A, Patel BC. C-Reactive Protein: Clinical Relevance and Interpretation. In *Treasure Island (FL)*; 2025.
21. Prabhala S, Sivakoti S, Sahoo B. Utility of acute-phase reactants testing in clinical practice. *Indian Journal of Community and Family Medicine [Internet].* 2021;7(1). Available from: https://journals.lww.com/ijcf/fulltext/2021/07010/utility_of_acute_phase_reactants_testing_in.4.aspx
22. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1805–12.