

## **HIPERKALSEMIA MEMBONGKAR POLA SCINTIGRAFI TULANG YANG KOMPLEKS: WAWASAN TENTANG HIPERPARATIROIDISME DAN *MULTIPLE MYELOMA*: LAPORAN KASUS**

**Abraham Michael<sup>1</sup>, Kharisma Perdani<sup>2\*</sup>, Achmad Husein Kartamihardja<sup>3</sup>**

<sup>1-3</sup>Departemen Kedokteran Nuklir RSUP Dr. Hasan Sadikin Universitas Padjadjaran Bandung

[\*Email korespondensi: bramzh.michael@gmail.com]

### ***Abstract: Hypercalcaemia Unveiling Complex Bone Scintigraphy Patterns: Insights into Hyperparathyroidism and Multiple myeloma: A Case Report.***

*Primary hyperparathyroidism (PHPT) and multiple myeloma (MM) independently cause hypercalcemia. The development of osteoporosis and bone fractures is frequently associated with primary hyperparathyroidism (PHPT) a prevalent cause of non-neoplastic hypercalcemia. On the other hand, the presence of hypercalcemia is a salient feature in individuals suffering from active multiple myeloma (MM) with significant bone pathology. Hyperparathyroidism concurrent with multiple myeloma presents a complex clinical scenario necessitating a comprehensive diagnostic evaluation and tailored management approach. The coexistence of hypercalcemia with hyperparathyroidism and multiple myeloma represents a rare yet clinically significant scenario. Early recognition and appropriate intervention are crucial for optimizing patient outcomes in such complex cases. Further research is warranted to understand this rare association's pathophysiological mechanisms better and optimize therapeutic interventions for improved patient outcomes. This paper presents bone scintigraphy findings of patients with hypercalcemia due to high PTH levels and active MM. This case highlights the intricate interplay between hyperparathyroidism and multiple myeloma leading to hypercalcemia*

**Keywords:** *Bone Scintigraphy, Hyperparathyroidism, Hypercalcemia, Multiple myeloma*

### **Abstrak: Hiperkalsemia Membongkar Pola Scintigrafi Tulang Yang Kompleks: Wawasan Tentang Hiperparatiroidisme Dan *Multiple myeloma* : Laporan Kasus.**

Hiperparatiroidisme primer (PHPT) dan *multiple myeloma* (MM) secara independen menyebabkan hiperkalsemia. Pengembangan osteoporosis dan patah tulang sering terkait dengan hiperparatiroidisme primer (PHPT) yang merupakan penyebab prevalen dari hiperkalsemia non-neoplastik. Di sisi lain, keberadaan hiperkalsemia adalah fitur utama pada individu yang menderita *multiple myeloma* (MM) aktif dengan patologi tulang yang signifikan. Hiperparatiroidisme yang bersamaan dengan *multiple myeloma* menyajikan sebuah skenario klinis yang kompleks yang memerlukan evaluasi diagnostik yang komprehensif dan pendekatan manajemen yang disesuaikan. Kehadiran hiperkalsemia bersamaan dengan hiperparatiroidisme dan *multiple myeloma* mewakili sebuah skenario yang jarang namun klinis signifikan. Pengenalan dini dan intervensi yang tepat sangat penting untuk mengoptimalkan hasil pasien dalam kasus-kasus kompleks seperti ini. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk lebih memahami mekanisme patofisiologis yang mendasari asosiasi langka ini dan mengoptimalkan intervensi terapeutik untuk hasil pasien yang lebih baik. Dalam makalah ini, kami menyajikan temuan scintigrafi tulang dari pasien dengan hiperkalsemia akibat kadar PTH yang tinggi dan MM aktif. Kasus ini menyoroti interaksi yang rumit antara hiperparatiroidisme dan *multiple myeloma* yang menyebabkan hiperkalsemia.

**Kata Kunci:** *Scintigrafi Tulang, Hiperparatiroidisme, Hiperkalsemia, Multiple myeloma*

## PENDAHULUAN

Etiologi hiperkalsemia dapat disebabkan oleh banyak penyakit termasuk hiperparatiroidisme dan diagnosis lain seperti keganasan termasuk *multiple myeloma*, karsinoma kelenjar mammae, ovarium, ginjal, dan paru-paru (Patel, 2005). Gejala klinis mungkin termasuk perubahan dalam status mental, kelemahan umum, poliuria, dan konstipasi (Hussain, 2013). *Multiple myeloma* dan hiperparatiroidisme primer adalah salah satu penyebab paling umum dari hiperkalsemia. Hiperkalsemia terjadi pada sekitar 20-40% pasien *multiple myeloma* (Khandwala, 2004). *Multiple myeloma* ditandai oleh akumulasi sel plasma ganas ke sumsum tulang. Hiperparatiroidisme primer didefinisikan sebagai hiperkalsemia dengan kadar hormon paratiroid yang meningkat atau lebih tinggi dari normal. Pada 80-90% kasus, hiperparatiroidisme primer disebabkan oleh adenoma (Notarfranchi, 2021).

Diagnosis *multiple myeloma* bersama dengan hiperparatiroidisme masih jarang dilaporkan dalam literatur dan hubungan kemungkinan masih bersifat spekulatif. Hiperkalsemia pada *multiple myeloma* terjadi karena peningkatan aktivitas osteoklas yang dipicu oleh berbagai sitokin (seperti interleukin-6 atau Tumor Necrosis Factor- $\beta$ ) yang dihasilkan oleh sel-sel myeloma (Khandwala, 2004). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa hormon paratiroid memperluas sel T-helper 17 dan meningkatkan IL-17 yang terlibat

dalam kelangsungan hidup dan perkembangan sel myeloma. Ditemukan bahwa Protein Terkait Hormon Paratiroid (PTHrP) memainkan peran dalam patofisiologi metastasis tulang sebagai jenis protein hormon. Produksi sitokin yang berlebihan mengaktifkan osteoklas dan menekan osteoblas sehingga menyebabkan remodeling tulang dan risiko fraktur patologis (Notarfranchi, 2021). Diskusi laporan kasus memberikan gambaran bagi klinisi dengan temuan hiperkalsemia dan lesi osteolitik dengan banyak diagnosis diferensial termasuk hipertiroidisme atau *multiple myeloma*, dan/atau keduanya. Tujuan artikel ini adalah untuk mencari hubungan dan kemungkinan hiperparatiroidisme terjadi secara bersamaan dengan *multiple myeloma*.

## KASUS

Seorang wanita berusia 58 tahun, dengan diagnosis awal fraktur patologis tertutup di proksimal femur kanan berdasarkan hasil x-ray (Gambar 1). Pasien dirujuk oleh spesialis ortopedi ke Departemen Kedokteran Nuklir untuk scintigrafi tulang. Pasien mengeluh nyeri di paha kanan setelah jatuh dari tangga tiga minggu sebelum masuk rumah sakit. Keluhan nyeri pada Skala Analog Visual (VAS) 7-8 yang tidak hilang dengan obat penghilang nyeri disertai pembengkakan dan kemerahan di area paha kanan atas. Sejak tahun lalu, pasien telah mengeluh nyeri di tulang, terutama tulang belakang.



**Gambar 1. X-Ray Femur Dan Panggul Menunjukkan Fraktur Patologis Pada Proksimal Femur Kanan.**

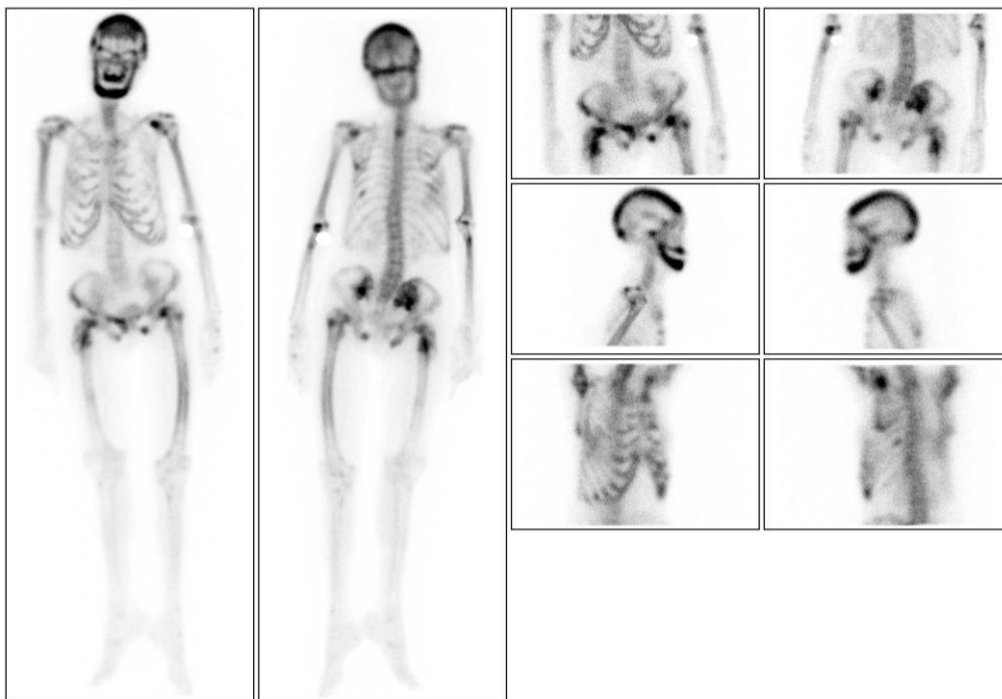
Intensitas nyeri VAS 4-5 dan dirasakan semakin meningkat tanpa dipengaruhi oleh aktivitas. Pasien memiliki riwayat lupus eritematosus

Scintigrafi tulang dilakukan tiga jam setelah injeksi radiofarmaka menggunakan Technetium  $^{99m}\text{Tc}$ -metil difosfonat ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP). Citra planar menunjukkan peningkatan radioaktivitas yang diffus di kalvaria, maksila, mandibula, sepanjang vertebra, tulang iga, sendi glenohumeral bilateral, humerus bilateral, olecranon bilateral, antebrachii bilateral, tulang panggul, femur bilateral, dan cruris bilateral yang dapat disebabkan oleh penyakit metabolik pada tulang DD/Hiperparatiroidisme. Terdapat juga peningkatan tangkapan radioaktivitas patologis di vertebra T3, costa posterior kanan, costa posterior kiri, dan proksimal

sistemik, gagal ginjal kronis tanpa hemodialisis, dan riwayat hipertensi sejak 2019. Tidak ada riwayat keganasan dalam keluarga pasien.

femur bilateral yang disebabkan oleh trauma. Tangkapan dan distribusi radioaktivitas di tulang lain masih dalam batas normal (Gambar 2).

Dengan kecurigaan bahwa jumlah ion kalsium meningkat dan temuan pindaian tulang menggunakan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, pemeriksaan hormon paratiroid dilakukan dengan hasil 2.081,0 pg/mL (nilai normal 8,7 - 79,6 pg/mL). Pada pemeriksaan fisik leher, tidak teraba massa atau pembengkakan di area leher. Pasien direncanakan untuk menjalani pemeriksaan scintigrafi paratiroid menggunakan  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi dan dirujuk ke departemen endokrin untuk pengobatan hiperparatiroidisme.



**Gambar 2. Scintigrafi tulang seluruh tubuh menggunakan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP menunjukkan peningkatan radioaktivitas di kalvaria, maksila, mandibula, sepanjang vertebra, iga, sendi glenohumeral bilateral, humerus bilateral, olecranon bilateral, antebrachii bilateral, tulang panggul, femur bilateral, dan cruris bilateral yang dapat disebabkan oleh penyakit tulang metabolisme. Tangkapan radioaktivitas patologis di vertebra T3, costa posterior kanan, costa posterior kiri, dan proksimal femur bilateral disebabkan oleh trauma.**

Pasien tidak pernah kembali ke departemen kedokteran nuklir selama delapan bulan karena mobilitas terbatas. Pada pertengahan 2022, pasien dibawa ke unit gawat darurat dan kemudian dirawat di unit perawatan intensif karena sesak napas dan penurunan kesadaran. Pasien direncanakan pengambilan sampel sumsum tulang. Untuk mencegah fraktur tambahan, biopsi sumsum tulang diambil dari sternum. Namun sayangnya, biopsi tidak berhasil dilakukan setelah tiga percobaan. Karena sampel tidak diperoleh, pasien menjalani pemeriksaan elektroforesis protein

dengan hasil alpha-1 globulin 5,2% (nilai normal 2,9 - 4,9%), Alpha-2 globulin 14,1% (nilai normal 7,1 - 11%), Beta-1 globulin 4,1% (4,7 - 7,2%), Beta-2 globulin 3,8% (nilai normal 3,2 - 6,5%). Pasien didiagnosis dengan *multiple myeloma* stadium 3B. Seminggu kemudian, pasien mengalami desaturasi, sesak napas, edema seluruh tubuh, kulit kering dan mengelupas, dan masih mengalami penurunan kesadaran. Pasien diberikan perawatan yang memadai di unit perawatan intensif, namun kemudian pasien meninggal karena kegagalan fungsi organ vital.

## PEMBAHASAN

Kejadian hiperparatiroidisme bersamaan dengan *multiple myeloma* pada satu pasien merupakan kasus langka. Hiperkalsemia dapat terjadi dalam berbagai penyakit, termasuk diagnosis lain dari hiperparatiroidisme seperti keganasan seperti *multiple myeloma*, karsinoma payudara, kanker ovarium, ginjal, dan paru-paru. Dalam laporan kasus ini, seorang pasien perempuan berusia 58 tahun dengan diagnosis fraktur femur kanan memiliki riwayat lupus eritematosus sistemik, CKD tanpa hemodialisis, dan hipertensi sejak 2019. Menurut penelitian lain, insiden kasus *multiple myeloma* yang bersamaan dengan hiperparatiroidisme lebih umum terjadi pada wanita lanjut usia. Dalam penelitian oleh dari 29 artikel yang ditinjau, kasus hiperparatiroidisme primer terjadi pada 23 kasus dengan usia termuda adalah 45 tahun dan tertua adalah 92 tahun (Hussain, 2013). Anemia bukan merupakan ciri umum PHPT. Hanya 5,3% pasien PHPT yang mengalami anemia. Menariknya, kadar PTH empat kali lebih tinggi pada mereka yang mengalami anemia, yang menunjukkan bahwa PTH memengaruhi eritropoiesis (Boxer, 1977)

Penelitian menyatakan bahwa kasus hiperparatiroidisme primer lebih sering terjadi pada wanita, sementara *multiple myeloma* lebih sering terjadi pada pria. Dalam penelitian dari 110 pasien yang menjalani pemeriksaan kalsium darah, mayoritas, yang terdiri

dari 76 pasien (69,1%), memiliki kadar kalsium normal, 21 pasien (19,1%) memiliki kadar kalsium di bawah rentang referensi, dan 13 pasien lainnya (11,8%) memiliki kadar kalsium di atas rentang referensi (Wulandari, 2021). Pada pasien dengan CKD, komplikasi kronis termasuk Gangguan Mineral dan Tulang pada Penyakit Ginjal Kronis (CKD-MBD), yang ditandai oleh kadar kalsium rendah (hipokalsemia), kadar fosfor tinggi, dan kadar hormon paratiroid yang tinggi. Peningkatan kadar hormon paratiroid dapat terjadi akibat retensi fosfat, yang menyebabkan penurunan kalsium terionisasi (Askar, 2015).

Pada kasus ini, hiperparatiroidisme sekunder tetap menjadi diagnosis diferensial potensial bersamaan dengan hiperparatiroidisme primer. Hiperparatiroidisme primer terjadi ketika terjadi sekresi berlebihan hormon paratiroid relatif terhadap kebutuhan tubuh. Jika sekresi berlebihan tersebut disebabkan oleh kebutuhan tubuh, kondisi ini disebut hiperparatiroidisme sekunder (Wulandari, 2021). Hiperkalsemia terjadi pada sekitar 20-40% pasien *multiple myeloma*. Hiperkalsemia pada *multiple myeloma* melibatkan beberapa mekanisme yang diduga, termasuk peningkatan aktivitas osteoklas yang dipicu oleh berbagai sitokin (seperti interleukin-6 atau TNF- $\beta$ ) yang diproduksi oleh sel-sel mieloma (Fanari, 2010).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa Hormon Paratiroid (PTH)

memperluas sel Th17 dan meningkatkan IL-17, yang terlibat dalam kelangsungan hidup dan perkembangan sel-sel mieloma. Selain itu, Protein Terkait Hormon Paratiroid (PTHrP) adalah jenis protein hormon yang berperan dalam patofisiologi metastasis tulang. Produksi sitokin yang berlebihan mengaktifkan osteoklas dan menekan osteoblas, yang menyebabkan remodeling tulang dan risiko fraktur patologis.

Pasien dengan *multiple myeloma* dapat diobati dengan amino-bisfosfonat intravena dan asam zoledronat. Asam zoledronat juga merupakan pilihan pengobatan opsional untuk masalah terkait tulang, terutama dalam kasus hiperparatiroidisme primer. Paratiroidektomi juga dapat dilakukan pada kasus hiperparatiroidisme primer, dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi. mendemonstrasikan bahwa paratiroidektomi secara signifikan menekan progresi multiple myeloma pada tikus. (Yoo,2018)

Dalam pencarian artikel, scintigrafi menggunakan radiofarmasi <sup>99m</sup>Tc-sestamibi dan ultrasonografi leher (USG) adalah teknik yang disukai saat ini untuk menentukan lokasi adenoma paratiroid pada pasien yang menjadi kandidat untuk paratiroidektomi. PET (Positron Emission Tomography)/Computed Tomography) dengan <sup>18</sup>F-kolin dianggap sebagai alternatif yang sangat baik untuk mendeteksi adenoma paratiroid, dengan sensitivitas 83%. Memang, PET dengan <sup>18</sup>F-kolin dapat mengidentifikasi adenoma paratiroid di leher dan memberikan informasi berharga yang sebanding dengan gambar MRI, tetapi dengan spesifisitas yang lebih besar (Broos, 2019).

## KESIMPULAN

Diagnosis hiperparatiroidisme yang bersamaan dengan multiple myeloma masih jarang dilaporkan dalam literatur, dan hubungan yang mungkin tetap bersifat spekulatif. Pasien dengan hiperkalsemia dapat menunjukkan manifestasi dari penyakit jinak dan ganas. Hiperkalsemia yang diduga berkaitan dengan keganasan, seperti pada multiple myeloma, seharusnya

secara ideal mencapai normokalsemia setelah kemoterapi. Jika terjadi kegagalan pengobatan, penyelidikan pendukung lainnya harus dilakukan untuk menentukan penyebab hiperkalsemia. Pada pasien dengan temuan hiperparatiroidisme dan hiperkalsemia, diagnosis diferensial multiple myeloma juga harus dipertimbangkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Askar A. M. (2015). Hyperphosphatemia. The hidden killer in chronic kidney disease. *Saudi medical journal*, 36(1), 13–19. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.1.9843>
- Broos, W. A. M., Wondergem, M., Knol, R. J. J., & van der Zant, F. M. (2019). Parathyroid imaging with <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT as a first-line imaging modality in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *EJNMMI research*, 9(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0544-3>
- Boxer, M., Ellman, L., Geller, R., & Wang, C. A. (1977). Anemia in primary hyperparathyroidism. *Archives of internal medicine*, 137(5), 588–593.
- Fanari, Z., Kadikoy, H., Haque, W., Pacha, O., & Abdellatif, A. (2010). Medical management of primary hyperparathyroidism with concomitant Multiple myeloma. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 49(6), 581–584. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2705>
- Hussain, N., Khan, M., Natarajan, A., Mohammedabdul, M., Mustafa, U., Yedulla, K., & Mirrahimov, A. E. (2013). A case of Multiple myeloma coexisting with primary hyperparathyroidism and review of the literature. *Case reports in oncological medicine*, 2013, 420565. <https://doi.org/10.1155/2013/420565>
- Khandwala, H. M., & Boctor, M. A. (2004). Multiple myeloma

presenting with recurrent hypercalcemia in a patient with a history of primary hyperparathyroidism: report of case and review of literature. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 10(4), 345–347. <https://doi.org/10.4158/EP.10.4.345>

Notarfranchi, L., Marchica, V., Dalla Palma, B., Pelagatti, L., Burroughs-Garcia, J., Pedrazzoni, M., Ruffini, L., Cetani, F., Marcocci, C., & Giuliani, N. (2021). Concomitant Primary Hyperparathyroidism in Patients with Multiple myeloma: A Possible Link?. *Acta haematologica*, 144(3), 302–307. <https://doi.org/10.1159/000509768>

Patel, N., Talwar, A., Donahue, L., John, V., & Margouleff, D. (2005). Hyperparathyroidism accompanying Multiple myeloma. *Clinical nuclear medicine*, 30(8), 540–542. <https://doi.org/10.1097/01.rlu.000170012.06271.76>

Wulandari, Ni & Sudaryati, Ni & Widyantari, A.A.A. (2021). Hubungan Kadar Kalsium Dan Fosfor Penderita Gagal Ginjal Kronik Dengan Hemodialisa Di Laboratirium Klinik Prodia Denpasar. *Jurnal Widya Biologi*. 12. 34-47. [10.32795/widyabiologi.v12i01.1321](https://doi.org/10.32795/widyabiologi.v12i01.1321)

Yoo, Hanna. (2018). Surgical thyroparathyroidectomy prevents progression of 5TGM1 murine Multiple myeloma in vivo. *Journal of Bone Oncology*. 12. 19-22.