

## LAPORAN KASUS

### Hiperparatiroidisme Primer dengan Normokalsemia

**Agustia Sukri Ekadamayanti, Hendra Zufry, Krishna W Sucipto**

Divisi Endokrin Metabolik & Diabetes Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala-RSU Pendidikan  
dr. Zainoel Abidin Banda Aceh-Indonesia

Korespondensi:

Agustia Sukri Ekadamayanti, dr, Sp.PD. Divisi Endokrin Metabolik & Diabetes Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala-RSU Pendidikan dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh, Indonesia. Jl. Teuku Moh. Daud Beureueh No.108, Banda Aceh 24415, Indonesia. email: agustiasukri@gmail.com.

**Abstrak:** Pendahuluan: hiperparatiroid primer (HPTP) adalah kelainan yang ditandai dengan hiperkalsemia dan peningkatan kadar hormon paratiroid (HPT). Namun dalam sepuluh tahun terakhir, telah diperkenalkan presentasi baru dari hiperparatiroidisme primer di mana HPT meningkat tetapi kadar kalsium serum normal, tanpa adanya penyebab sekunder hiperparatiroidisme. Kasus: dalam laporan kasus ini disajikan kasus seorang laki-laki berumur 43 tahun dengan hiperparatiroidisme primer dan normokalsemia, dimana pada pasien ini tidak dijumpai adanya batu saluran kemih seperti gejala klasik HPTP pada umumnya, namun dijumpai osteoporosis. Kesimpulan: dilaporkan satu kasus pasien dengan HPTP, normokalsemia, dan osteoporosis.

**Kata kunci:** hiperparatiroidisme primer, normokalsemia, osteoporosis

## PENDAHULUAN

Hiperparatiroid primer (HPTP) adalah kelainan yang ditandai dengan hiperkalsemia dan peningkatan kadar hormon paratiroid (HPT). HPTP ini adalah salah satu gangguan endokrin yang paling banyak dijumpai dengan perkiraan prevalensi 0,1-0,5% di Amerika Serikat. HPTP klasik paling sering datang dengan keluhan simtomatik, yaitu osteoporosis dan batu saluran kemih. Namun, dengan pemeriksaan biokimia kadar kalsium serum yang dilakukan secara rutin, profil klinis hiperparatiroidisme primer telah berevolusi menjadi kelainan yang biasanya muncul tanpa gejala yang jelas.<sup>1</sup>

Dalam sepuluh tahun terakhir, presentasi baru hiperparatiroidisme primer telah diperkenalkan, dimana HPT meningkat tetapi kadar kalsium serum normal, dan tanpa adanya penyebab sekunder hiperparatiroidisme, seperti penyakit ginjal atau kekurangan vitamin D. Hiperparatiroidisme dengan normokalsemia masih belum dapat dijelaskan sepenuhnya, terutama mengenai epidemiologi, sejarah

perkembangan, dan penatalaksanaannya.<sup>1</sup>

Pada laporan kasus ini, kami melaporkan seorang pasien dengan hiperparatiroidisme primer dan normokalsemia tersebut.

## KASUS

Seorang laki-laki berusia 43 tahun datang ke poliklinik endokrin Rumah Sakit Umum Pendidikan dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dengan keluhan utama nyeri punggung. Nyeri bersifat hilang timbul, menjalar hingga ke pinggang dan kedua paha, semakin bertambah nyeri saat berjalan. Nyeri sudah dialami selama dua tahun namun semakin memberat dalam empat bulan terakhir. Sebelumnya, pasien tidak pernah berobat ke dokter dengan keluhan ini. Pasien tidak mengalami kegemukan, tidak memiliki riwayat trauma, dan tidak mengeluhkan nyeri atau keluar batu/pasir saat berkemih. Pasien bekerja sebagai petani.

Atas dasar keluhan tersebut, kami melakukan pemeriksaan foto polos lumbosakral terhadap pasien. Didapatkan kolaps pada vertebra

lumbalis keempat dan kelima, tidak tampak adanya destruksi atau erosi dan tidak tampak fraktur. Setelah itu, kami melakukan pemeriksaan radiologi untuk mencari kelainan tulang di tempat lain. Pada foto polos pelvis, femur, kruris, humerus dan Schedel tidak didapatkan kelainan.

Kemudian kami melakukan pemeriksaan *Bone Mineral Density* (BMD). Didapatkan *T-score* -4,2 (osteoporosis). Hasil pemeriksaan kadar HPT 106,3 pg/mL (nilai normal: 15-65 pg/mL), kadar kalsium 9,8 mg/dL (8,3-10,6 mg/dL), albumin 3,3 g/dL (3,5-5,2 g/dL), kadar 25-hidroksi vitamin D serum 16,2 ng/mL (30-100 ng/mL). Hasil pemeriksaan fungsi ginjal untuk ureum adalah 28 mg/dL (13-43 mg/dL), kreatinin 0,63 mg/dL (0,70-1,20 mg/dL) dengan laju filtrasi glomerulus 121.

Kami mendiagnosis pasien ini hiperparatiroidisme primer dengan normokalsemia dan osteoporosis.

## DISKUSI

Pada pasien ini terjadi peningkatan kadar HPT namun kadar kalsiumnya normal. Tidak ditemukan

data sebelumnya mengenai kadar HPT dan kalsium, karena pasien tidak pernah melakukan pemeriksaan ke dokter sebelumnya. HPTP memiliki karakteristik peningkatan kadar HPT dan hiperkalsemia.<sup>2</sup> Pasien dengan hiperparatiroid dapat datang dengan atau tanpa gejala klinis.<sup>3</sup> Normokalsemia hiperparatiroid primer (NHPTP) adalah bentuk khusus dari penyakit ini. Istilah NHPTP pertama sekali digunakan dalam laporan kasus Wills dkk<sup>2</sup> pada tahun 1960-an untuk menjelaskan sekelompok pasien dengan karakteristik yang berbeda dengan kelompok pasien yang sudah didiagnosis dengan HPTP klasik. NHPTP merupakan kondisi dimana dijumpai kadar kalsium normal secara terus-menerus pada peningkatan HPT.

Dalam dua dekade terakhir, jumlah penderita dengan NHPTP mengalami peningkatan. Pada penelitian *The Osteoporotic Fractures in Men* dan *Dallas Heart Study* didapatkan prevalensi NHPTP sebesar 0,4% dan 0,6%. Pada 5.202 perempuan yang sudah menopause berusia 55-75 tahun, didapatkan prevalensi NHPTP sebesar 1,4%.<sup>3</sup>

NHPTP dapat mewakili tahap awal atau bentuk ringan dari HPTP.<sup>3</sup> Rao dan Cols<sup>4</sup> merumuskan bahwa manifestasi klinis dari HPTP terbentuk secara kronologis dalam 2 fase. Yang pertama, tahap awal atau ringan awal dimana kadar kalsium normal pada keadaan peningkatan HPT. Yang kedua dikenali sebagai HPTP dimana hiperkalsemia muncul dengan peningkatan kadar HPT.

Kebocoran kalsium ginjal primer dapat menyebabkan terjadinya hiperparatiroidisme sekunder dan akhirnya *autonomous hyperparathyroidism* yang telah diusulkan untuk menjelaskan tidak adanya hiperkalsemia pada beberapa kasus HPTP. Hipotesis ini juga didukung oleh data terbaru yang menunjukkan bahwa hiperkalsiuria yang menetap setelah keberhasilan operasi paratiroidektomi pada hampir sepertiga pasien HPTP. Variabel lain yang dapat meningkatkan sekresi HPT seperti: usia, *Body Mass Index* (BMI), lingkar pinggang, asupan kalsium, gangguan gastrointestinal subklinis, dll., dapat terakumulasi pada seorang pasien sehingga memicu hiperparatiroidisme.<sup>3</sup>

Maruani dkk,<sup>3</sup> melaporkan bahwa sekitar 20% pasien dengan HPTP mampu mempertahankan konsentrasi kalsium serum normal meskipun terjadi peningkatan sekresi HPT, dan bahwa terpeliharanya konsentrasi kalsium serum dalam batas normal adalah bagian yang terkait dengan resistensi tulang dan ginjal terhadap kerja biologis HPT. Kemampuan tubulus ginjal untuk menyerap kembali kalsium lebih rendah pada kelompok pasien normokalsemia dibandingkan hiperkalsemia. Selain itu, kemampuan HPT untuk mengurangi reabsorpsi fosfat di tubulus ginjal dan merangsang sintesis 1,25-dihidroksi vitamin D juga lebih rendah pada pasien yang normokalsemia, dibandingkan dengan mereka yang hiperkalsemia. Oleh karena itu, setidaknya tiga fungsi ginjal yang bergantung dengan HPT dilemahkan pada pasien NHPTP meskipun hipersekresi HPT primernya identik. Ini menunjukkan resistensi ginjal sebagian terhadap kerja fisiologis HPT.

Teori lain menyebutkan bahwa polimorfisme A986S CASR telah

dievaluasi sebagai penentu resistensi HPT pada NHPTP dan asimtomatik HPTP. Polimorfisme A986S CASR secara luas dikenal berhubungan dengan resistensi HPT dan kadar kalsium yang lebih tinggi dalam sebuah penelitian berbasis populasi. Meskipun varian A986S CASR tidak menjadi penentu genetik utama untuk pembentukan HPTP dan NHPTP yang lebih awal atau tanpa gejala, hanya genotip A986S yang menjadi prediktor independen terhadap kadar HPT setelah menyingkirkan faktor perancu utama seperti kadar vitamin D dan konsentrasi kalsium serum. Oleh karena itu, kadar HPT dalam NHPTP mungkin sebagian diatur oleh Polimorfisme A986S, yang bertindak sebagai faktor resistensi karena kehilangan relatif fungsi CASR.

Polimorfisme gen HPT dihubungkan dengan keparahan penyakit HPTP klasik. Pada pasien HPTP asimptomatik, genotip GG dari polimorfisme rs6254GA dikaitkan dengan tingkat HPT yang secara signifikan lebih tinggi dan BMD yang lebih rendah pada leher femur, proksimal femur dan vertebra lumbal.

Keterkaitan ini tidak didapatkan pada pasien NHPTP.<sup>3</sup>

Pada pasien ini, didapatkan defisiensi ringan sampai sedang kadar 25-hidroksi vitamin D. Pasien HPTP memiliki resiko terjadinya kadar 25-hidroksi vitamin D serum yang lebih rendah. Penelitian yang dilakukan oleh Kantorovitch dkk<sup>6</sup> menunjukkan prevalensi koeksistensi defisiensi vitamin D dan HPTP sebesar 2,2% pada populasi dengan BMD yang rendah. Penelitian lain yang dilakukan oleh Battista dkk<sup>7</sup> mendapatkan bahwa hipovitaminosis D adalah hal yang biasa didapatkan pada HPTP. Pada penelitian tersebut, mereka mendapatkan bahwa kelompok HPTP memiliki kadar total 25-hidroksi vitamin D dan vitamin D *binding protein* (DBP) yang lebih rendah. Hal ini mungkin disebabkan efek kerja HPT terhadap metabolisme vitamin D. HPT akan menstimulasi enzim 1-alpha hydroxylase yang akan meningkatkan terjadinya konversi 25-hidroksi vitamin D menjadi metabolit aktifnya yaitu 1,25-dihidroksi vitamin D sehingga akan mengurangi penyimpanan dari 25-hidroksi vitamin D.<sup>5</sup> Peningkatan kadar 1,25-dihidroksi

vitamin D juga akan menyebabkan terjadinya percepatan waktu paruh dari 25-hidroksi vitamin D, yang akan mempercepat inaktivasi metabolik dari 25-hidroksi vitamin D. Pengamatan pada tikus coba menunjukkan bahwa pemberian subkutan 1,25-dihidroksi vitamin D secara cepat akan menstimulasi inaktivasi di hati, ekskresi bilier 25-hidroksi vitamin D, dan percepatan eliminasinya dari plasma.<sup>8,9</sup>

Faktor genetik dapat mempengaruhi kadar vitamin D. Selain itu, variasi musim juga mempengaruhi pembentukan kadar metabolit ini karena akan didapat kadar yang berbeda dengan derajat paparan sinar matahari yang berbeda pula. Komponen genetik memiliki pengaruh yang kuat sebesar 43%, meskipun diketahui faktor lingkungan seperti efek sinar matahari dan diet memiliki pengaruh sebesar 27%. Total varians akan menurun setelah menopause karena berkurangnya pengaruh genetik dan lingkungan.<sup>10</sup> *The Food and Nutrition Board dari Institute of Medicine (IOM)* baru-baru ini memperbarui *Dietary Reference Intake (DRI)* untuk vitamin D.<sup>11</sup>

Pada kasus ini, didapatkan osteoporosis dengan kadar kalsium normal dan peningkatan HPT. Pada pasien-pasien yang mengalami defisiensi vitamin D, efek HPTP pada biokimia, densitometry, dan indeks histomorfometrik metabolisme tulang menjadi lebih jelas. Mereka memiliki kadar serum HPT yang lebih tinggi dan peningkatan efek kerja HPT, termasuk meningkatnya *bone turnover*.<sup>5</sup> Silverberg dkk<sup>6</sup> mendapatkan bahwa dari hasil biopsi pada kelompok dengan konsentrasi 25-hidroksi vitamin D yang terendah akan memiliki kadar HPT yang lebih tinggi dan *bone turnover* yang paling besar. Monchik dan Gorgun<sup>12</sup> mendapatkan sebanyak 64 orang mengalami osteoporosis dari 140 orang yang menjalani pemeriksaan BMD. Dari 64 orang tersebut, enam (9%) orang diantaranya memiliki kadar kalsium normal dan sembilan (14%) orang memiliki kadar kalsium intermiten. Mather<sup>13</sup> adalah yang pertama sekali melaporkan pasien dengan HPTP dan kadar kalsium yang normal, mengalami gejala skeletal dan osteitis fibrosa kistik yaitu pada tahun 1953.

HPTP memiliki efek yang beragam pada tulang kerangka tergantung pada keparahan dan durasi penyakit. Efek langsung yang terjadi saat administrasi HPT di jaringan tulang adalah peningkatan resorpsi tulang, yang pada awalnya terjadi melalui peningkatan aktifitas metabolik dan selanjutnya peningkatan jumlah osteoklas. Sebagai akibatnya, *bone turnover* juga meningkat. Beberapa penelitian telah mengindikasikan bahwa HPT secara tidak langsung menyebabkan aktivitas osteoklastik melalui osteoblas yang dilengkapi dengan reseptor spesifik HPT. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa HPT dapat mengaktifkan resorpsi tulang melalui kerja langsung pada osteoklas.<sup>14</sup>

Pada HPTP, terjadi peningkatan *bone turnover* dan oleh karenanya akan meningkatkan risiko fraktur dengan mengurangi stabilitas mikro-arsitektur dan kualitas tulang. Kehilangan tulang kortikal terjadi terutama di 1/3 distal radius. Bukti terbaru menunjukkan adanya kehilangan tulang trabekular, dimana sebelumnya tidak didapati. Didapati pula perubahan kualitatif di tulang

belakang dan pinggul yang meningkatkan risiko patah tulang pada area tersebut. Karena osteoporosis sering terjadi pada pasien dengan usia yang lebih tua, maka koinsidensi bisa terjadi. Oleh karena itu, evaluasi risiko kehilangan tulang lengkap harus dilakukan pada setiap pasien HPTP yang berusia >50 tahun dan pada pasien muda yang memiliki risiko penurunan kualitas tulang.<sup>15</sup>

Pemeriksaan medis lengkap untuk menilai kesehatan tulang yang direkomendasikan untuk HPTP adalah:<sup>15</sup> riwayat medis lengkap untuk mencari penyebab kehilangan tulang yang lain; analisis faktor risiko tambahan termasuk riwayat keluarga dengan osteoporosis, hiperkalsemia, HPTP, nefrolitiasis, atau gangguan tulang metabolik lainnya; pemeriksaan biokimia termasuk total serum kalsium dan kalsium terionisasi, albumin, fosfor, magnesium, HPT, 25(OH)D3, alkaline phosphatase, kreatinin, kalsium urin, dan kreatinin dengan pehitungan Ca/Cr; BMD pada 3 tempat (tulang belakang, pinggul, dan 1/3 distal radius) dengan DXA; dan penilaian fraktur vertebra dengan foto polos.

Terapi nonfarmakologis yang dapat dilakukan adalah dengan restriksi kalsium (sekitar 1000 mg/hari) dan vitamin D pada menu diet serta meningkatkan asupan cairan. Medikamenta diberikan terutama pada pasien yang tidak memenuhi indikasi bedah, yaitu: *calcitonin*; *biphosphonat*, dapat diberikan *alendronate* 10 mg/hari per oral; *kalsimetrik*, misalnya dengan *cinacelat* dengan dosis awal 30 mg/12 jam per oral dan dapat ditingkatkan tiap 2-4 minggu hingga 90 mg/6-8 jam bila diperlukan untuk normalisasi kalsium serum. Terapi pengganti hormon estrogen atau raloxifene, dapat diberikan 60 mg/hari per oral. Indikasi paratiroidektomi antara lain: pasien berusia di bawah 50 tahun, memiliki kalsium serum  $>3.00$  mmol/L (beberapa pedoman menyebutkan  $>1$  mg/dL di atas batas normal), pasien yang tidak memungkinkan atau menginginkan tindak lanjut dengan terapi medikamentosa, hiperkalsiuria ( $>400$  mg ekskresi per hari), penurunan BMD pada tulang manapun dengan *T-score* kurang dari -2,5 dan penurunan klirens kreatinin hingga 70%.

Kontraindikasi paratiroidektomi adalah *familial hypocalciurichypercalcaemia*.<sup>16</sup>

Pada pasien ini untuk tatalaksana osteoporosis, sudah diberikan terapi *bisphosphonate*, kalsium, dan vitamin D. Permasalahan pada pasien ini adalah pasien sulit kontrol kembali sehingga pemberian terapi *bisphosphonate*-nya sering tertunda. Permasalahan lain adalah pemeriksaan untuk melihat adanya adenoma pada kelenjar paratiroid belum tersedia. Adenoma kelenjar paratiroid dapat menyebabkan terjadinya HPTP sebesar 80%.<sup>16</sup>

## KESIMPULAN

Dilaporkan kasus seorang laki-laki dengan HPTP, normokalsemia, dan osteoporosis. Terapi yang saat ini diberikan terhadap pasien adalah untuk menangani osteoporosisnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1): 33-39.

2. Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, Yao J, et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(6):2420-2424.
3. Corbetta S. Normocalcemic hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019(51):23-29.
4. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2): 106-109.
5. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with p-primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1999;107:561-567.
6. Hannan FM, Fairney A, Johnston DG. Vitamin D deficiency masking primary hyperparathyroidism. *Ann Clin Biochem.* 2004; 41: 405-407.
7. Battista C, Guarnieri V, Carnevale V, Baorda F, Pileri M, et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background. *Endocrine.* 2016. doi:10.1007/s12020-016-0974-x.
8. Clements MR, Davies M, Hayes ME, Hickey CD, Lumb GA, Mawer B, Adams PH. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clinical Endocrinology.* 1982; 37: 17-27.
9. Clements MR, Davies M, Fraser DR, Lumb GA, Mawer B, Adams PH. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clinical science.* 1987;73: 659-664.
10. Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, et al. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2001;16(2):371-378.
11. : Martin T, Campbell K. Vitamin D and Diabetes. *Diabetes Spectrum* 24:113-118, (2011).
12. Monchik JM, Gorgun E. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis. *Surgery.* 2004;136: 1242-6.

13. Tucci JR. Normocalcemic primary hyperparathyroidism associated with progressive cortical bone loss- A case report. *Bone Reports*. 2017;7:152-155.
14. Mazzuoli GF, D'Erasmus E, Pisani D. Primary hyperparathyroidism and osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 1998;10:225-231.
15. Madison DL. Osteoporosis in primary hyperparathyroidism : consideration for diagnosis and treatment. In: *Medical and surgical treatment of parathyroid diseases*. Stack Jr BC, Bodenner DI(eds). Springer International Publishing. Switzerland. 2017. pp: 343-358.
16. Trianto H. Hiperparatiroid dan hipoparatiroid. In: *Crash course sistem endokrin, metabolisme dan nutrisi*. Rudijanto A. Rosandi R(eds). Elsevier. 2019.

