

## VERTIGO PADA PASIEN DENGAN MIELOMA MULTIPLEL: SEBUAH LAPORAN KASUS

Diterima: 06-05-2019 ◦ Disetujui: 18-12-2019  
<http://dx.doi.org/10.21460/bikdw.v4i2.142>

Rangga Wisnu Wardhana<sup>1</sup>, Sri Sutarni<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup>Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito

Korespondensi: ranggakan87@gmail.com

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Mieloma multipel disebabkan oleh proliferasi patologis dan inhibisi apoptosis dari sel plasma di dalam sumsum tulang. Manifestasi neurologis perifer dan sentral dapat dijelaskan dengan infiltrasi pada sistem saraf, deposit gamma globulin, dan perubahan metabolik.

**Tujuan:** Laporan ini bertujuan untuk mendeskripsikan kasus vertigo yang dialami pasien mieloma multipel di ruang rawat inap Rumah Sakit Umum Pusat dr. Sardjito, Yogyakarta.

**Deskripsi Kasus:** Seorang pasien laki-laki berusia 60 tahun, dirawat di RS Sardjito karena keluhan pusing berputar sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit, yang membaik dengan istirahat. Pasien mengeluhkan mual dan muntah yang tidak diperburuk dengan perubahan posisi. Pasien sudah terdiagnosis mieloma multipel sejak Desember 2015. Pada pemeriksaan fisik, ditemukan tanda vital yang normal tanpa adanya nistagmus. Pasien mengalami tremor *intentional*, disdiadokokinesia, dan dismetria. Pada pemeriksaan laboratorium, ditemukan adanya anemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, dan hiperglikemia. Rontgen dada menunjukkan adanya infiltrasi pada kedua lapang paru, dengan kecurigaan adanya metastasis tulang pada skapula kanan dan kiri, serta pada kosta dekstra ke-11. Pemeriksaan *CT-scan* leher tanpa kontras menunjukkan adanya kecurigaan metastasis osteoblastik pada vertebra servikal ke-3. Pemeriksaan BERA mengindikasikan adanya lesi perifer bilateral. Seluruh gejala membaik dengan pemberian flunarizin dan difenhidramin.

**Kesimpulan:** Vertigo campuran sentral dan perifer merupakan salah satu manifestasi sistemik dari mieloma multipel yang perlu ditangani dengan baik untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

**Kata Kunci:** vertigo, mieloma multipel, metastasis

**VERTIGO IN MULTIPLE MYELOMA PATIENT: A CASE REPORT**

Received: 06-05-2019 ◦ Accepted: 18-12-2019

<http://dx.doi.org/10.21460/bikdw.v4i2.142>Rangga Wisnu Wardhana<sup>1</sup>, Sri Sutarni<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Neurology Department, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing,  
Universitas Gadjah Mada<sup>2</sup>Dr. Sardjito General Hospital

Correspondence: ranggakhn87@gmail.com

**ABSTRACT**

**Background:** Multiple myeloma is caused by pathological proliferation and inhibition of apoptosis of plasma cells inside bone marrow. There are several mechanisms which explains neurologic manifestations (peripheral and central) of multiple myeloma, such as neurologic infiltration, gamma globulin deposits, and metabolic changes.

**Aim:** To describe vertigo syndrome in a multiple myeloma patient admitted to Sardjito Hospital.

**Case Description:** A male, 60 years old, admitted to Sardjito hospital for severe dizziness in the past 24 hours before admission. This dizziness ameliorated after adequate rest. The patient experienced nausea and vomiting which was not worsen by positional changes. He was diagnosed with multiple myeloma since December 2015. The physical examination showed normal vital sign, without nystagmus. He showed an intentional tremor, dysdiadochokinesia, and dysmetria. The laboratory examination revealed anaemia, hypoalbuminemia, hyponatremia, and hyperglycaemia. Chest x-ray showed pulmonary infiltration on all lobes, with suspected osteoclastic bone metastases at left and right scapula, and the 11<sup>th</sup> right costae. Non-contrast head CT scan showed an osteoblastic skeletal metastatic at 3<sup>rd</sup> cervical vertebra. Audiometry with BERA indicated a bilateral peripheral lesion. The symptoms improved with flunarizine and diphenhydramine.

**Conclusion:** Mixed central and peripheral vertigo is one of severe systemic manifestation of multiple myeloma.

**Keywords:** vertigo, multiple myeloma, metastases

## PENDAHULUAN

Mieloma multipel merupakan salah satu keganasan pada sistem hematopoiesis, yang digolongkan sebagai penyakit sel plasma limfoproliferatif. Mieloma multipel paling sering bermanifestasi sebagai anemia, nyeri tulang, dan *fatigue*. Hingga saat ini, terapi kuratif untuk mieloma multipel belum menjanjikan.<sup>1,2</sup> Pada penelitian deskriptif mengenai mieloma multipel di Indonesia, 65,71% pasien berusia di atas 50 tahun, dengan sebagian besar berada pada stadium IIIA (47,06%).<sup>3</sup>

Beberapa penelitian terdahulu telah mendeskripsikan berbagai gejala neurologis yang menyertai mieloma multipel dan kelainan sel plasma lainnya, dimana manifestasi perifer lebih banyak timbul dibandingkan dengan gejala sentral.<sup>4</sup> Selain itu, gejala neurologis seringkali berhubungan dengan terapi yang dijalani pasien.<sup>5</sup> Akan tetapi, keluhan vestibular seperti vertigo masih belum banyak dilaporkan. Laporan ini akan mendeskripsikan sebuah kasus vertigo yang dialami oleh pasien mieloma multipel di RS Sardjito, Yogyakarta.

## DESKRIPSI KASUS

Pasien laki-laki berusia 60 tahun dirawat dengan keluhan utama vertigo yang dirasakan memberat sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan ini dirasakan hilang timbul sejak 1 tahun sebelumnya, dan disertai dengan mual, muntah, dan berkeringat banyak saat kambuh. Untuk keluhan yang terakhir, pasien merasakan perbaikan saat beristirahat, walaupun tidak dirasakan memberat saat berubah posisi. Pasien menyangkal adanya kelemahan anggota gerak, gangguan defekasi dan berkemih. Pasien telah

didiagnosis mieloma multipel sejak Desember 2015 yang diobati dengan tablet *thalidomide* sebanyak 50 mg per hari. Pasien juga menderita diabetes melitus tipe 2 yang diobati dengan insulin aspart bifasik. Penyakit hipertensi dan riwayat stroke disangkal, dan pasien juga tidak merokok.

Pada pemeriksaan fisik, ditemukan tanda vital, nervus kranialis dan rangsang meningeal yang masih normal. Kekuatan motorik dan pemeriksaan sensorik masih dalam batas normal, dengan refleks fisiologis baik tanpa adanya refleks patologis maupun klonus. Pasien sempat mengalami disorientasi waktu dan tempat di awal masa perawatan. Pada pasien tidak ditemukan nistagmus, akan tetapi didapatkan tremor *intentional*, disdiadokokinesia dan dismetria pada kedua tangan. Dalam masa perawatan, pasien melaporkan adanya halusinasi visual dan auditorik serta waham kejar.

Pada pemeriksaan laboratorium, ditemukan adanya anemia (Hb 9,0 g/dL), hipoalbuminemia (2,66 g/dL), hiponatremia (130 mmol/L), dan hiperglikemia (gula darah puasa/GDP 146 mg/dL). Pemeriksaan radiologi dengan rontgen dada mengindikasikan adanya metastasis paru dan metastasis tulang (tipe osteoklastik) pada skapula bilateral dan kosta XI dekstra posterior. Pencitraan dengan *CT scan* servikal tanpa kontras mengindikasikan adanya metastasis tulang (tipe osteoblastik) pada korpus vertebra servikal III. Lebih lanjut lagi, pemeriksaan BERA (*brain evoked response audiometry*) mengarahkan pada lesi perifer N. VIII bilateral.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, keluhan vestibular pada pasien didiagnosis sebagai vertigo campuran sentral dan perifer. Selain itu, psikiater menambahkan

diagnosis gangguan mental organik dengan gejala psikotik. Ahli penyakit dalam kemudian menegakkan diagnosis pneumonia komunitas dan gagal jantung kongestif derajat III berdasarkan penemuan pemeriksaan fisik dan penunjang. Pasien kemudian dirawat bersama antara konsultan hemato-onkologi medis, pulmonologi, psikiatri, dan neurologi.

Dalam masa perawatan, pasien menjalani tatalaksana untuk keluhan vertigo, metabolik, serta psikiatrik yang dialami. Pasien diberikan flunarizine tablet 5 mg per 24 jam, injeksi difenhidramin 10 mg intravena bila keluhan muncul. Kelainan metabolik dikoreksi dengan pemberian tablet besi sulfat, transfusi albumin 20, dan cairan natrium hipertonik (NaCl 3%). Pasien masih diberikan insulin aspart bifasik sebanyak 3 x 6 IU per hari untuk *maintenance* gula darah. Sedangkan, untuk gejala psikotiknya, pasien diberikan haloperidol tablet 1,5 mg per 12 jam. Triheksifenidil tablet 2 mg per 12 jam dan tablet kombinasi karbidopa-lovodopa-entakapon sebanyak 1 tablet per 12 jam untuk gejala tremor. Terkait dengan pneumonia, pasien diberikan inhalasi salbutamol per 12 jam, aminofilin 10 ml per 24 jam, dan injeksi seftriakson 1 gram per 12 jam. Pasien tetap melanjutkan pengobatan mieloma multipel dengan *thalidomide* sebanyak 50 mg per 12 jam.

Selama dirawat, keluhan pusing berputar yang dialami pasien membaik. Halusinasi auditorik dan visual juga tidak didapatkan lagi pada pasien, walaupun masih ditemukan tremor, dismetri, dan disdiadokokinesia. Pasien kemudian meneruskan kemoterapi untuk mieloma multipel. Sebelum dipulangkan, pasien diberikan transfusi *packed red cell* (PRC) dan diberikan terapi lanjutan asam ibandronat.

## PEMBAHASAN

### Overview Mieloma Multipel

Mieloma multipel merupakan salah satu penyakit sel plasma proliferasif yang agresif dan mudah bermetastasis. Penyakit ini dapat berawal dari *monoclonal gammopathy of uncertain significance* (MGUS), atau *smoldering* mieloma multipel. Keduanya asimtomatik, tetapi dapat berlanjut menjadi mieloma multipel. Fitur utama dari mieloma multipel adalah adanya gangguan pada organ akhir, seperti saraf, jantung, ginjal, dan hepar. Gejala yang dialami pasien mieloma multipel tidak spesifik, dimana 73% pasien mengalami anemia, 58% mengalami nyeri tulang, 32% mengalami *fatigue*, dan 25% mengeluhkan penurunan berat badan. Pemeriksaan penunjang berupa analisis sitogenetik dari sumsum tulang dan perubahan struktur tulang pada pemeriksaan radiologi dapat membantu menegakkan diagnosis.<sup>1</sup>

Hingga saat ini belum ada terapi yang menyembuhkan mieloma multipel. Tanpa terapi, prognosis pasien sangat buruk dengan median kesintasan 5 hingga 7 tahun pasca diagnosis. Di Jerman, algoritma terapi yang terbaru dapat meningkatkan angka kesintasan 5 tahun hingga 50%. Secara universal, terapi pada pasien mieloma multipel adalah kemoterapi dengan regimen inhibitor proteasom (cth. bortezomib), *thalidomide* dan kortikosteroid.<sup>1</sup> Saat ini beberapa negara maju seperti Amerika Serikat sudah mulai mengembangkan transplantasi sel punca autolog sebagai bagian dari terapi lini pertama pada pasien multipel mieloma yang menunjukkan angka keberhasilan superior dibandingkan regimen kemoterapi biasa.<sup>1,2</sup>

## Manifestasi Neurologis Pada Mieloma Multipel

Komplikasi neurologis pada pasien mieloma multipel dapat mengenai sistem saraf perifer dan pusat, yang dapat disebabkan oleh keganasan itu sendiri maupun terapi yang dijalani. Neuropati perifer, paling sering dalam bentuk polineuropati sensorimotorik distal ringan, berhubungan dengan proses demielinasi saraf aferen maupun konduksi motorik yang gejalanya menyerupai CIDP (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*). Proses demielinasi tersebut dipengaruhi oleh deposit IgG, IgM dan amiloid perineural dan perivaskular, gangguan nutrisi dan metabolik, serta toksisitas terapi.<sup>5</sup> Neuropati perifer dapat mengenai saraf sensorik, motorik, sensorimotorik, dan otonom. Pada beberapa kasus, saraf kranial juga dapat terkena dan menyebabkan palsi abducens dan trigeminal, termasuk cabang trigeminal (nervus mentalis) yang menunjukkan ciri khas *numb chin syndrome*.<sup>4,6</sup>

Regimen terapi bortezomib dapat menyebabkan neuropati sensorik ringan yang reversibel, sedangkan *thalidomide* dapat menyebabkan neuropati sensorimotor yang permanen. Tatalaksana simptomatik dapat menggunakan antiepilepsi, antidepresan, gabapentin, pregabalin, atau opioid. Beberapa praktisi memberikan profilaksis berupa multivitamin, magnesium, dan suplemen omega, walaupun tidak menunjukkan efektivitas.<sup>5</sup>

Pada sistem saraf pusat, mieloma multipel dapat menimbulkan berbagai komplikasi. Sebuah seri kasus menyebutkan gejala sentral yang sering muncul adalah nyeri kepala, disorientasi, palsy serebral, dan radikulopati.<sup>7</sup> Manifestasi klinis mieloma multipel pada sistem saraf pusat dapat dijelaskan oleh beberapa mekanisme, yaitu infiltrasi dan metastasis epidural, infiltrasi leptomeninges, plasmasitoma intrakranial, hiper-viskositas dan gangguan metabolik.

Tabel 1. Manifestasi mieloma multipel pada sistem saraf pusat (diadaptasi dari Sobol<sup>5</sup>)

Patologi	Mekanisme	Gejala
Infiltrasi epidural	Metastasis pada korpus vertebra menyebabkan fraktur kompresi dan menekan korda spinalis	Nyeri punggung, kelemahan motorik, defisit sensori, gangguan berkemih dan defekasi
Infiltrasi leptomeninges	Infiltrasi hematogen fokal, multifokal, atau difus	Nyeri kepala, palsy nervus kranial, paraparesis, kejang, disorientasi, hidrosefalus obstruktif
Plasmasitoma intrakranial	Metastasis sel plasma pada hipofisis, basis kranii, orbita, dan bagian lainnya	Nyeri kepala, Neuropati nervus kranial dengan manifestasi bervariasi
Gangguan metabolik	Hiperkalsemia, uremia, dan sindrom hiperviskositas	Kelemahan, <i>confusion</i> , nyeri kepala, koma, kejang, mual, muntah, anoreksia, konstipasi, nyeri abdomen, <i>hypercalcemia-induced nephrogenic diabetes insipidus</i> .
Hiperviskositas	Deposit gamma globulin (IgG > 4 g/dL)	Nyeri kepala, vertigo, ataksia, <i>confusion</i> , penurunan pendengaran, stroke.

Tabel 1 menunjukkan gejala yang terjadi pada masing-masing mekanisme.

### **Vertigo Pada Mieloma Multipel**

Secara khusus, belum ada literatur yang mendiskusikan patofisiologi dari vertigo pada pasien mieloma multipel. Pada situasi emergensi, gejala vertigo berat pada pasien mieloma multipel dapat disebabkan oleh sindrom hiperviskositas. Sindrom hiperviskositas terjadi karena penumpukan antibodi IgA dan IgG di dalam plasma darah yang dapat menyebabkan trombus atau gangguan fungsi trombosit. Sindrom hiperviskositas biasanya dicurigai bila ditemukan gejala neurologis yang disertai gangguan penglihatan dan perdarahan mukosa. Gejala neurologis yang terjadi dapat berupa pusing berputar, nyeri kepala, ataksia, disorientasi, pingsan, hingga stroke. Gangguan penglihatan dapat berupa penurunan visus, diplopia, hingga papiledema pada funduskopi, sedangkan perdarahan mukosa pada saluran cerna, saluran kemih dan vagina berhubungan dengan penurunan fungsi trombosit.<sup>5</sup>

Pada perjalanan penyakit yang lebih lambat, gejala vertigo dapat berhubungan dengan proses demielinasi yang terjadi di saraf perifer, atau dapat juga disebabkan oleh penumpukan IgG dan IgA pada sirkulasi cairan serebrospinal, dan perivaskular serta perineural dari organ-organ vestibular seperti nervus VIII, kanalis semisirkularis, labirin dan nukleus vestibularis.<sup>5</sup>

Secara tidak langsung, gangguan metabolik yang dialami seperti anemia, hiperkalsemia, hiponatremia, hipoalbuminemia dan hipomagnesemia dapat mempengaruhi perfusi cairan serebrospinal pada organ vestibuler, sehingga menimbulkan gejala otonom. Mekanisme lainnya yang dapat

menjelaskan adalah vertigo posisional terkait nyeri dan imobilisasi pada pasien dengan metastasis tulang, terutama yang sudah mengenai vertebra.<sup>5</sup>

### **DISKUSI KASUS**

Diagnosis vertigo campuran sentral dan perifer ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, dimana pada pasien ditemukan keluhan mual dan muntah yang khas pada vertigo perifer, dan juga dismetria serta disdiadokokinesis yang khas pada vertigo sentral. Lesi perifer didukung oleh hasil pemeriksaan BERA. Mekanisme terjadinya vertigo pada pasien ini bisa dikerucutkan menjadi beberapa dugaan penyebab, yaitu metastasis pada sistem saraf pusat, deposit gammaglobulin di jaras vestibulokoklearis (N VIII), gangguan metabolik, dan toksisitas terapi. Toksisitas terapi, khususnya *thalidomide* dapat disingkirkan karena gejala pasien membaik pada saat pemberian terapi vertigo, dimana *thalidomide* seringkali menyebabkan gangguan yang permanen. Metastasis pada sistem saraf pusat masih menjadi dugaan utama, didukung oleh masih adanya *intentional tremor* dan gangguan koordinasi pada pasien, walaupun sudah diberikan triheksifenidil dan terapi antiparkinson (regimen karbidopa, levodopa, dan entacapone). Selain itu, gangguan metabolik dan komorbiditas yang dialami pasien juga masih dapat mempengaruhi derajat keparahan dari vertigo, di mana koreksi metabolik pada pasien ini juga berkontribusi pada perbaikan gejala vertigo. Sindrom hiperviskositas masih belum dapat disingkirkan, karena tidak dilakukan pemeriksaan funduskopi, walaupun tidak ditemukan tanda-tanda perdarahan mukosa.

Pemeriksaan penunjang lebih lanjut dapat membantu menentukan

mekanisme penyebab vertigo, seperti pencitraan kepala (contoh: MRI) dapat mendeteksi adanya metastasis pada basis kranii dan batang otak, pemeriksaan cairan serebrospinal untuk kadar albumin dan gamma globulin, pemeriksaan mata, darah samar feses dan hematuria untuk menilai adanya sindrom hiperviskositas, dan pemeriksaan kadar kalsium darah.

Pada pasien ini, fokus terapi vertigo adalah simptomatik melalui pemberian flunarizin dan difenhidramin, yang membantu mengurangi gejala otonom melalui inhibisi nervus vestibularis, serta koreksi gangguan metabolik. Pemberian kemoterapi definitif dengan *thalidomide* tetap dilanjutkan sesuai protokol, dengan meningkatkan pengawasan pada gejala neuropati perifer serta komplikasi saraf pusat. Berdasarkan data, angka kesintasan pasien mieloma multipel berkisar antara 5 hingga 7 tahun dengan terapi; di mana pasien ini sudah melewati 3 tahun masa perawatan. Terkait dengan mieloma multipel, prognosis dalam 5 tahun ke depan pada pasien ini dapat dikatakan buruk, di mana manifestasi neurologis memiliki kecenderungan kekambuhan yang tinggi bila terdapat perburukan metastasis dan gangguan metabolik.

## KESIMPULAN

Manifestasi neurologis cukup banyak ditemukan pada pasien mieloma multipel. Secara khusus, vertigo dapat disebabkan oleh mekanisme sentral dan perifer yang berhubungan langsung dengan penyakit mieloma multipel, maupun terapi yang dijalani. Pemeriksaan penunjang yang komprehensif perlu diutamakan pada pasien mieloma multipel yang mengalami vertigo,

terutama bila datang dalam kondisi emergensi yang dicurigai sebagai sindrom hiperviskositas. Pada kasus non-emergensi, pemeriksaan mendalam seperti pencitraan kepala dan laboratorium kimiawi dapat membantu mengetahui penyebab vertigo dan merencanakan tatalaksana suportif yang sesuai.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-476.
2. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings.* 2016;91(1):101-119.
3. Tadjoedin H, Reksodiputro AH, Toruan T, et al. Multiple Myeloma in Indonesia. *Indonesian Journal of Cancer.* 2011;5(2).
4. Thiruvengadam SS, Prayson RA. Multiple myeloma presenting with unilateral abducens and trigeminal nerve palsies. *J Clin Neurosci.* 2016;26:143-144.
5. Sobol U, Stiff P. Chapter 73 - Neurologic aspects of plasma cell disorders. In: Biller J, Ferro JM, eds. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 120. Elsevier; 2014:1083-1099.
6. Katz J, Singer C, Kashtwari D, Nair MK, Moreb JS. Numb Chin Syndrome in Multiple Myeloma Patients, A Harbinger of Ominous Prognosis: Case Series and Review of Literature. *Oral Health Case Rep.* 2016;2(1):no page.
7. Varga G, Mikala G, Gopcsa L, et al. Multiple Myeloma of the Central Nervous System: 13 Cases and Review of the Literature. *J Oncol.* 2018;2018:3970169-3970169.