

# Leucemia Mielóide Crônica e Síndrome de Hiper-Viscosidade. Relato de Caso\*

## *Chronicle Myeloid Leukemia and Hyperviscosity Syndrome. Case Report*

*Juliana Amâncio<sup>1</sup>, Gisele Scuro<sup>1</sup>, Fernanda Martins Gazoni<sup>1</sup>, Hélio Penna Guimarães<sup>2,3,4</sup>,  
Letícia Sandre Vendrame<sup>4,5</sup>, Renato Delascio Lopes<sup>2</sup>, Antônio Carlos Lopes<sup>6</sup>*

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A hiperleucocitose (> 100 x 10<sup>9</sup>/L) em leucemia mielóide crônica não é uma apresentação comum e pode determinar manifestações clínicas de hiper-viscosidade. As perdas auditiva e visual observadas em pacientes com leucemia são consideradas sintomas incomuns, mas fortemente associados à síndrome da hiper-viscosidade. O objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente que apresentou perda da audição como manifestação inicial de leucemia mielóide crônica e síndrome de hiper-viscosidade e rever aspectos relacionados a seu tratamento em Medicina Intensiva.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 41 anos, com queixa de tontura havia seis meses sem resposta ao tratamento sintomático, foi admitido no servi-

ço de emergência com perda auditiva aguda. Ao exame físico encontrava-se normal, exceto por perda auditiva bilateralmente. Os exames laboratoriais demonstraram leucocitose importante (645.000), com 66,4% de blastos com características mielóides, 13,6% bastões, 15,3% segmentados, 1,4% linfócitos, 3,3% eosinófilos e plaquetas de 225.000. Devido à suspeição de leucemia com risco elevado para síndrome de hiper-viscosidade, o paciente foi admitido para tratamento na unidade de terapia intensiva. Realizado mielograma e biópsia de medula óssea que confirmaram o diagnóstico de leucemia mielóide crônica. Iniciadas hidratação, hidroxuréia, alopurinol e dexametasona. A leucoafere-se foi realizada uma semana após a admissão, quando a contagem leucocitária estava em torno de 488.000. Dez dias após o procedimento, o paciente não apresentou melhora da audição, apesar da leucometria de 10.000. Recebeu alta hospitalar em duas semanas para continuidade do tratamento ambulatorial.

**CONCLUSÕES:** As freqüências das manifestações sensitivas em pacientes com leucemia incluem além das perdas auditiva e visual, vertigem, paralisia facial e infecções. A síndrome de hiper-viscosidade decorrente da hiper-leucocitose é uma causa possível para as perdas sensitivas, ocorrendo geralmente com contagem leucocitária superior a (> 100 x 10<sup>9</sup>/L). Este caso é representativo de raro caso de perda auditiva decorrente da hiper-viscosidade por leucemia.

**Unitermos:** hiper-viscosidade, leucemia, perda auditiva

1. Médica Especializanda em Clínica Médica pela Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.
2. Médico Assistente da UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM
3. Médico da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
4. Título de Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB/AMB.
5. Chefe da UTI da UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM
6. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM

\*Recebido da UTI da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

Apresentado em 26 de novembro de 2007  
Aceito para publicação em 28 de janeiro de 2008

Endereço para correspondência:  
Dr. Hélio Penna Guimarães  
UTI da Disciplina de Clínica de Médica- UNIFESP-EPM.  
Rua Napoleão de Barros, 715/3° A - Vila Clementino  
04024-002 São Paulo, SP  
E-mail: heliopg@yahoo.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2008

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Hyperleukocytosis (> 100 x 10<sup>9</sup>/L) is an uncommon presentation of chronic leukemias and it can present clinical symptoms of hyperviscosity syndrome. Hearing loss and blindness rarely occurs in patients with leukemia; however, it can be strong association with hyper-viscosity syndrome. The purpose of this paper is to report a case of acute

hearing loss as the initial manifestation of acute leukemia and hyper-viscosity syndrome and also mainly aspects of the intensive care treatment.

**CASE REPORT:** A 41 year-old, male patient, who has been complaining about dizziness for six months with no response to symptomatic medications, was admitted to the emergency department with acute hearing loss. The physical examination was normal except for a bilateral hearing loss without an apparent cause. Laboratory exams showed total leukocyte: 645.000 with 66.4% blasts, hemoglobin: 7.0, hematocrit: 20.5, urea: 94, creatinine: 1.59, K: 5.6, Na: 138, INR: 1.38, TTPa: 0.89, troponin lower than 0.2, CK: 218, CKMB: 50, uric acid: 11.1. After a first hypothesis of leukemia with a high risk of hyper-viscosity complications, the patient was admitted to the Intensive Care Unit for monitoring and treatment. A bone marrow biopsy was performed and then started hidratação, hydroxyurea, allopurinol, dexamethasone. According to hematologists the patient had a chronic myeloid leukemia. Leukopheresis was performed one week after admission when total blood leukocytes were around 488.000. Ten days after the procedure the patient had no improvement of the hearing loss but total leukocytes were 10.100. He was discharge to the ward and 2 weeks later went home to continue ambulatory treatment.

**CONCLUSIONS:** The frequency of sensitive manifestations in patients with leukemia include not only visual and hearing loss but also many others manifestations such as conductive vertigo, facial palsy and infections. Hyperviscosity syndrome due to hyperleukocytosis is also a possible cause of sensorial loss, but the syndrome is often dependent on leukocyte counts greater than ( $>100 \times 10^9/L$ ). This case is a representative of rare cases in which acute sensorineural hearing loss occurred as the initial manifestation of hyper-viscosity syndrome due to leukemia.

**Key Words:** hearing loss, hyper-viscosity, leukemia

## INTRODUÇÃO

A incidência das perdas sensitivas agudas com da audição é extremamente rara, como manifestação inicial de leucemia. A hiper-viscosidade pode ser a causa de sinais e sintomas neurológicos presentes neste quadro, por propiciar a oclusão de vasos, como os que suprem a cóclea, causando isquemia que resulta em hipoacusia. As principais causas hematológicas que promovem hiper-viscosidade e perda sensitiva aguda são a leucemia, mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström<sup>1-3</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente que apresentou perda súbita da audição como manifestação inicial de leucemia mielóide crônica e síndrome de hiper-viscosidade, bem como rever os princípios relacionados a seu tratamento em Medicina Intensiva.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 41 anos, procurou atendimento de pronto-socorro em novembro de 2006, com história de tontura e vômitos, sem nenhuma outra queixa e foi tratado com sintomáticos. As queixas se mantiveram e o paciente suspendeu a medicação em uso (cinarizina 75 mg ao dia) após duas semanas, sem aconselhamento médico. Em janeiro de 2007, retornou ao serviço com as mesmas queixas anteriores acrescidas de hipoacusia bilateral progressiva havia um mês e foi internado para investigação. Apresentava-se em bom estado geral e exame físico sem alterações, inclusive com a otoscopia normal. Tinha como antecedente um episódio de acidente vascular encefálico isquêmico havia 4 anos, associado à hipertensão arterial de base, mas sem seqüelas neurológicas. O hemograma inicial apresentava leucocitose importante (645.000), com 66,4% de blastos com características mielóides, 13,6% bastões, 15,3% segmentados, 1,4% linfócitos, 3,3% eosinófilos e plaquetas de 225.000. Foi considerada a hipótese de leucemia mielóide (Figura 1) e que poderia ser classificada como crônica agudizada ou aguda com leucoestase e síndrome de hiper-viscosidade decorrente do quadro.

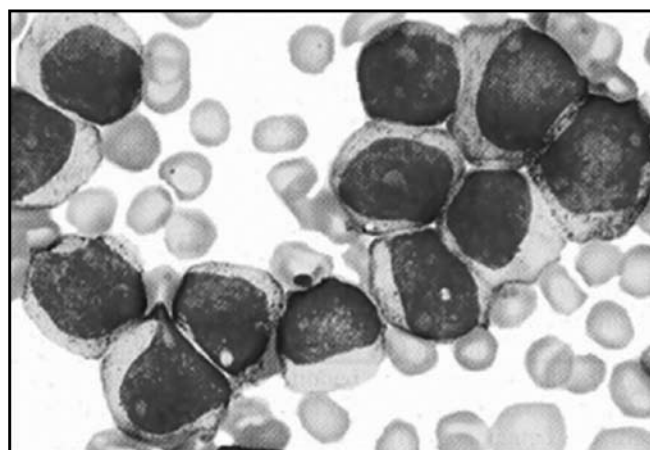
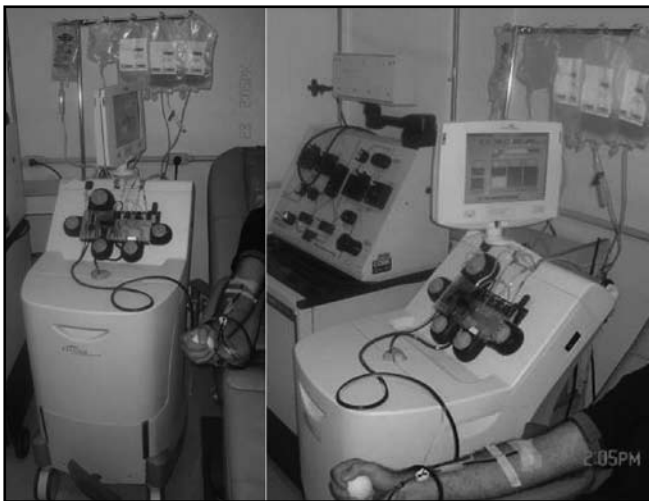


Figura 1 – Leucemia Mielóide Crônica

O tratamento iniciado foi hidratação por via venosa, hidroxiuréia (2 g/dia), alopurinol (300 mg/dia), dexametasona (3 mg a cada 8 horas). O paciente foi transferido

para a UTI devido à indicação de leucoafereze e possibilidade de ocorrência de novos eventos isquêmicos. Os exames laboratoriais na admissão do hospital foram cálcio: 8,8 mg/dL, uréia: 94 mg/dL, creatinina: 1,59 mg/dL, potássio: 5,6 mEq/L, sódio: 138 mEq/L, atividade de protrombina 56%, INR:1,38, relação de TTPa: 0,89, troponina inferior a 0,2, CK: 218, CKMB: 50, ácido úrico: 11,1 mg/dL, Hb: 7 mg/dL, Ht: 20,5%, Leuc: 488.000 (8% promielócitos, 13% mielócitos, 11% metamielócitos, 22% bastões, 93,7% neutrófilos, 2% eosinófilos, 1% basófilos, 1% linfócitos, 1% monócitos e 3% blastos), plaquetas 253.000. Foi coletado também material para biópsia de medula óssea de crista ilíaca anterior direita, que confirmou diagnóstico de leucemia mielóide crônica. A dose da hidroxiureia foi aumentada para 5 g/dia e mantidas as doses de alopurinol e dexametasona. Foram iniciadas as sessões de leucoafereze (Figura 2), cerca de uma semana após o diagnóstico inicial, sem intercorrências. Após realização da leucoafereze e manutenção do tratamento com alopurinol, dexametasona e hidroxiuréia, houve diminuição progressiva da leucometria, mas manteve-se a hipoacusia.



Figuras 2 – Procedimentos de Leucoafereze Realizado na Unidade de Terapia Intensiva sob Supervisão Direta da Hematologia.

O paciente recebeu alta para a enfermaria em seis dias após a última sessão de leucoafereze, com o seguinte hemograma: Hb 8,3, Ht: 24,3%, leucometria: 10.100 (3% bastões, 92% segmentados, 4% linfócitos e 1% monócitos) plaquetas: 356.000. Após 2 semanas de internação, o hemograma demonstrava Hb:7,3, Ht: 20,5 Leuco: 5680, Bast: 0%, Seg:92%, Eos: 0%, Bas: 0%, Linf: 5%, Linf atip:0%, mono:3%, plaquetas: 285000.

O paciente recebeu alta hospitalar para acompanhamento e tratamento ambulatorial fazendo uso de hidro-

xiuréia 2 comprimidos (1 g) e alopurinol (300 mg), com discreta aparente melhora da perda auditiva.

## DISCUSSÃO

As perdas sensitivas como a surdez, associadas à manifestação de leucemia foi descrito pela primeira vez por Donne em 1844 e por Vidal em 1856. Em 1885 Pollitzer demonstrou pela primeira vez as alterações patológicas no ouvido interno que poderiam corresponder a mudanças ocasionadas por aumento da contagem leucocitária<sup>4-6</sup>.

O tipo de leucemia não parece estar relacionado com maior frequência ou não dos sintomas sensitivos, já que foi relatada sua ocorrência tanto em leucemia mielóide crônica (LMC) como leucemia linfocítica crônica (LLC)<sup>7-12</sup>. Alguns relatos na literatura médica descrevem mudanças histopatológicas em ossos temporais de pacientes com leucemia, que incluem hemorragia, infiltração leucêmica e infecção e tentam correlacioná-las a possíveis sintomatologias de perda sensitiva auditiva<sup>13-16</sup>. No entanto a causa mais freqüente de perda auditiva neurossensorial é a hemorragia ou isquemia intracoclear. A infiltração leucêmica poderia ser outro motivo a ser considerado. A presença de fibrose e formação óssea no ouvido interno, descritos, ocasionalmente, em relatos histopatológicos prévios são provavelmente uma consequência tardia da hemorragia, apesar de que há também a possibilidade dessas seqüelas serem de processos inflamatórios observados no ouvido médio<sup>17</sup>.

A síndrome da hiper-viscosidade decorrente da hiperleucocitose é uma provável causa da perda neurossensorial, e geralmente está relacionada à contagem de leucócitos superior a 500.000 por mm<sup>3</sup>,<sup>18</sup> ou > 100 x 10<sup>9</sup>/L<sup>3</sup>, apesar da causa mais comum de síndrome de hiper-viscosidade estar associada ao aumento de imunoglobulinas plasmáticas, relacionadas à desordem celular plasmática observada na hiperglobulinemia de Waldenstrom e no mieloma múltiplo<sup>18</sup>.

O termo síndrome de hiper-viscosidade refere-se à combinação dos sintomas clínicos e achados no exame físico com a documentação do aumento da viscosidade sérica mensurada pelo viscosímetro de Oswald. Os sintomas geralmente são associados com a dificuldade do sangue em fluir na micro-circulação periférica e do sistema nervoso central (SNC). Os sintomas mais freqüentemente associados à hiper-viscosidade, mas não necessariamente específicos desta são: cefaléia, tontura, vertigem, nistagmo, perda da audição, borramento visual, sonolência e coma. Outros possíveis achados:

hemorragia de mucosa (epistaxe, gengivorragia, sangramento gástrico) e ICC<sup>3,19-21</sup>.

O tratamento da síndrome de hiper-viscosidade consiste na redução da contagem de leucócitos para conseqüente diminuição da viscosidade. Apesar de não ser um procedimento totalmente inócua, a plasmaférese representa o método mais efetivo para o controle da hiper-viscosidade, já que a resposta à quimioterapia pode demorar de 6 a 12 semanas para reduzir o impacto da leucocitose sobre a viscosidade sanguínea. Quando não houver possibilidade imediata de iniciar a leucoaférese, o manuseio da hiper-viscosidade pode ser feito com hidratação e hidroxiuréia até que se inicie o procedimento<sup>1,2,21</sup>.

Embora a leucoaférese seja um procedimento seguro na maioria dos casos, há também reações adversas que justificam sua execução e adequada monitoração em UTI<sup>3,21</sup>. Os problemas mais freqüentes são o sangramento no local de inserção do cateter, a hipocalcemia induzida pelo citrato, espasmos musculares e reação cutâneo-alérgica se manifestando com urticária. As complicações consideradas mais graves são anafilaxia grave, broncoespasmo e infecções<sup>18,21</sup>. A indicação de leucoaférese, em casos de leucemia aguda prómielocítica, deve ser desencorajada pela possibilidade de distúrbios de coagulação e hemorragia<sup>21</sup>.

Em casos semelhantes descritos por Chae e col.<sup>1</sup> e Tsai e col.<sup>22</sup>, a leucoaférese melhorou a audição de pacientes que apresentaram a perda auditiva súbita devido à leucemia mielóide crônica. O diagnóstico de LMC foi feito precocemente, após o surgimento da perda auditiva e a leucoaférese foi instituída após exames laboratoriais e de imagem. Provavelmente a possível melhora dos pacientes nesses relatos estivesse relacionada ao emprego precoce do procedimento. Alguns achados para a irreversibilidade da perda auditiva explicada por alguns autores seriam a infiltração leucêmica no ouvido médio e o infarto do ouvido interno, ou mesmo hemorragias no sistema nervoso central<sup>14,16,22</sup>.

## CONCLUSÃO

As perdas sensitivas agudas em pacientes com diagnóstico de leucemia podem ser decorrentes da síndrome de hiper-viscosidade e a leucoaférese torna-se um método a ser considerado como tentativa de reversão ou melhoria dos sintomas.

O caso apresentado é representativo de raros casos nos quais a perda auditiva neurossensorial aguda ocorre como manifestação inicial de leucemia e hiper-viscosidade e não durante o curso da doença. Exemplifica um

diagnóstico diferencial a ser contemplado, para pacientes com queixa de perda auditiva ou sensorial aguda, antes de se diagnosticar a surdez idiopática. Adicionalmente, o diagnóstico precoce e sua possível intervenção imediata com hidratação, quimioterapia e leucoaférese podem potencialmente reduzir a probabilidade do estabelecimento definitivo do déficit sensorial.

## REFERÊNCIAS

- Chae SW, Cho JH, Lee JH et al - Sudden hearing loss in chronic myelogenous leukaemia implicating the hyperviscosity syndrome. *J Laryngol Otol*, 2002;116:291-293.
- Roath S, Davenport P - Leukocyte numbers and quality: their effect on viscosity. *Clin Lab Haematol*, 1991;13:255-262.
- Shafique S, Bona R, Kaplan AA - A case report of therapeutic leukapheresis in an adult with chronic myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis and leukostasis. *Ther Apher Dial*, 2007;11:146-149.
- Donne A - Cours de microscopie complémentaire des études médicales, anatomie, microscopique et, physiologie des fluides de l'économie. JB Bailliere, Paris, 1844. of pathophysiology, clinical presentation and management. [acesso em 01 novembro de 2007]. Disponível em: <http://web2.bium.univ-paris5.fr/livanc/?cote=35561&do=livre>.
- Vidal E - De la leucocythemie splinique, ou de l'hypertrophie de la rate avec alteration du sang consistant dans une augmentation considerable du nombre blancs, *Gaz Hebd Sci Med Bourdeaux* 1856;166.
- Pollitzer A - Pathologische Varanderungen in Labyrinth bei laukamischer Taubheit. *Annals of Congr Int Otol*, 1885;3:139.
- Veling MC, Windmill I, Bumpous JM - Sudden hearing loss as a presenting manifestation of leukemia *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999;120:954-956.
- Baer MR, Stein RS, Dessypris EN - Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome. *Cancer*, 1985;56:2865-2869.
- Smith N, Bain B, Michaels L et al - Atypical Ph negative chronic myeloid leukaemia presenting as sudden profound deafness. *J. Clin Pathol*, 1991;44:1033-1034.
- Nageris B, Or R, Hardan I et al - Sudden onset deafness as a presenting manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 1993;9:269-271.
- Genden EM, Bahadori RS - Bilateral sensorineural hearing loss as a first symptom of chronic myelogenous leukemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995;113:499-501.
- Chim CS, Woo JK - Deafness in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, 1997;26:209-210.
- Paparella MM, Berlinger NT, Oda M et al - Otological manifestations of leukemia. *Laryngoscope*, 1973;83:1510-1526.
- Druss JG - Aural manifestation of leukemia. *Arch Otolaryngol*, 1945;42:267-274.
- Schuknecht HF, Igarashi M, Chasin WD - Inner ear hemorrhage in leukemia. A case report. *Laryngoscope*, 1965;75:662-668.
- Preston FE, Sokol RJ, Lilleyman JS et al - Cellular hyperviscosity as a cause of neurological symptoms in leukaemia, *Br Med J*, 1978;1:476-478.
- Harada T, Namiki S, Kawabata I - Acute profound sensorineural hearing loss as the initial manifestation of acute leukemia -- report of a case. *Auris Nasus Larynx*, 2000;27:359-362.
- Mehta J, Singhal S - Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*, 2003;29:467-471.
- Kwaan HC, Bongu A - The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost*, 1999;25:199-208.
- Porcu P, Cripe LD, Ng EW et al - Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma*, 2000;39:1-18.
- Blum W, Porcu P - Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. *Semin Thromb Hemost*, 2007;33:350-354.
- Tsai CC, Huang CB, Sheen JM et al - Sudden hearing loss as the initial manifestation of chronic myeloid leukemia in a child. *Chang Gung Med J*, 2004;27:629-633.