

PERDA SÚBITA DA AUDIÇÃO E INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL COMO COMPLICAÇÕES DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

SUDDEN HEARING LOSS AND NEOPLASIC INFILTRATION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM AS COMPLICATIONS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Sthefano Atique Gabriel¹, Cristiane Knopp Tristão¹, Nelson Brancaccio dos Santos², Vera Lúcia D'Ávila³, Marcelo Gil Cliquet³

RESUMO

Objetivo: relatar um caso de surdez súbita bilateral e infiltração neoplásica de sistema nervoso central como complicações da leucemia mielóide crônica. Metodologia: perda súbita de audição e infiltração blástica de sistema nervoso central raramente ocorrem em pacientes com leucemia mielóide crônica. A surdez na leucemia mielóide crônica foi primeiramente descrita por Donne, em 1844. Politzer, em 1885, foi o primeiro a realizar estudos histológicos em ossos temporais de pacientes com surdez associada à leucemia. Em 1945, Druss relatou hemorragia do ouvido interno, infecção e infiltração leucêmica como possíveis causas de surdez súbita em pacientes com leucemia. Mais tarde, em 1985, Baer acrescentou mais uma causa - a hiperviscosidade. Discussão: os autores relatam o caso de uma senhora de 62 anos de idade, com leucemia mielóide crônica, que apresentou surdez súbita inicialmente unilateral, mas depois bilateral, e manifestações neurológicas, como cefaléia, vômitos, perda dos movimentos em membros inferiores, sonolência e confusão mental. O hemograma inicial da paciente revelou 370.000 leucócitos/mL e 26% de blastos. O exame quimiocitológico do líquido revelou presença de infiltração da medula por células neoplásicas.

Descritores: leucemia mielóide crônica, perda auditiva sensorineural, infiltração leucêmica.

ABSTRACT

Objective: To relate a case of bilateral sudden deafness and neoplastic infiltration of central nervous system as complications of the chronic myeloid leukemia. Methodology: Sudden hearing loss and blastic infiltration of central nervous system rare occurs in patients with chronic myeloid leukemia. The deafness in the chronic myeloid leukemia was first described for Donne in 1844. Politzer, in 1885, was the first one to carry through histologic studies in temporal bones of patients with deafness associated with the leukemia. In 1945, Druss told hemorrhage of the internal ear, infection and leukemic infiltration as possible causes of sudden deafness in patients with leukemia. Later, in 1985, Baer added plus a cause - the hyperviscosity syndrome. Discussion: The authors report the case of one lady of 62 years with chronic myeloid leukemia that sudden deafness presented initially unilateral, but later bilateral, and neurological manifestations, as chronic headache, vomits, movements' loss in lower limbs, sleepiness and mental confusion. Hematological findings of the patient reviewed 370,000 white blood cell/mL and 26% of blasts. Cerebrospinal fluid examination reviewed infiltration of the marrow for neoplastic cells.

Key-words: leukemia, myeloid, chronic; hearing loss, sensorineural; leukemic infiltration.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença de evolução insidiosa, que incide frequentemente entre 40 e 60 anos de idade. Caracteriza-se por uma proliferação de células mielóides granulocíticas, que mantêm sua capacidade de diferenciação, surgindo em decorrência de anomalia da célula primordial ou indiferenciada ("stem-cell") da medula óssea. O clone anômalo se expande e infiltra o parênquima medular, de modo lento, mas progressivo, em detrimento da proliferação das células normais.^{1,2} O encontro da anomalia cromossômica, denominada translocação t(9;22), presente em mais de 90% dos casos de LMC típica, é considerada a origem da doença.^{1,2}

O cromossomo Philadelphia resulta da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 com quebras nas bandas 9q34 e 22q11. O gene ABL, localizado na região 9q34, é translocado para a região BCR do cromossomo 22, formando gene híbrido BCR/ABL. A proteína de fusão BCR/ABL participa da leucemogênese, liberando as células hematopoéticas da dependência da ação de citocinas para crescimento e sobrevivência *in vitro*, além de alterar a adesão celular. Outra consequência do defeito da adesão é a penetração dos precursores granulocíticos, através da membrana subendotelial dos vasos para a corrente sanguínea, assim como a invasão de órgãos não-hematopoéticos (fígado e baço) por granulócitos jovens. Somado a isso, a proteína BCR/ABL também interfere com a apoptose. Na LMC, todavia, a morte celular programada é inibida e as células sobrevivem um tempo maior que o normal, acumulando-se no sangue, na medula óssea e em outros tecidos.^{1,2}

Clinicamente, as queixas mais comuns da LMC são fraqueza, fadiga e palidez cutânea. Menos frequentemente, o paciente refere peso no abdome em decorrência de esplenomegalia. O dado de exame físico mais importante é o aumento do baço, que pode se estender até a fossa ilíaca. O fígado também encontra-se geralmente aumentado de volume, atingindo 3 a 8 cm abaixo do rebordo costal direito.^{1,2}

A LMC, portanto, consiste em uma desordem maligna das células totipotentes da medula óssea, que manifesta-se por hiperplasia do tecido hematopoético.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 9, n. 2, p. 15 - 18, 2007

1 - Acadêmico (a) do curso de Medicina - CCMB/PUC-SP

2 - Professor do Depto. de Morfologia e Patologia - CCMB/PUC-SP

3 - Professor do Depto. de Medicina - CCMB/PUC-SP

Recebido em 10/2/2006. Aceito para publicação em 14/3/2007.

Contato:

Sthefano Atique Gabriel

R. Capitão Nascimento Filho, 171

18.030-123 Jd. Vergueiro Sorocaba/SP

sthefanogabriel@yahoo.com.br

Sinais e sintomas otorrinolaringológicos, tais como tontura e zumbido, são comuns em doenças hematológicas. Perda súbita da audição, entretanto, como uma das primeiras manifestações da LMC, é muito rara. Neste estudo, portanto, relatamos o caso de uma mulher de 62 anos com LMC, que apresentou surdez súbita e infiltração neoplásica de sistema nervoso central (SNC).

RELATO DE CASO

Identificação: C.O.F., 62 anos, caucasiana, sexo feminino, dona de casa, natural de Piracicaba e procedente de Piedade, católica praticante.

Queixa e duração: fraqueza e falta de ar há cinco meses.

História progressiva da moléstia atual: sem nada a referir anteriormente, em outubro de 2003, a paciente deu entrada no Pronto Atendimento de Piedade com quadro de fraqueza e dispnéia, há cinco meses, que pioraram na última semana. Referiu também febre de 38°C, perda de apetite, dor em membros inferiores, disúria e tosse produtiva com secreção amarelada. Nega sangramentos. Foi encaminhada ao Pronto-Socorro do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, devido a alterações presentes no hemograma realizado em Piedade. Referiu emagrecimento de mais de 10 Kg em quatro meses.

Identificação dos diferentes aparelhos: referiu disúria, que melhorou após o uso de ciprofloxacina, e sensação de empachamento pós-prandial.

Antecedentes morbidos pessoais: referiu que há sete anos realizou uma citostomia. Nega ser diabética e hipertensa.

Antecedentes morbidos familiares: pai e mãe falecidos. Nega história de fenômenos hematológicos na família, como anemias e leucemias.

Hábitos e vícios: boas condições de moradia e de higiene. Nega tabagismo e etilismo.

Exame físico geral: REG, brevilínea, desnutrida, hidratada, dispnéia +/4+, FR: 24 irpm, descorada 3+/4+, acianótica, anictérica, febril (38°C), PA 120x70 mmHg, FC: 84 bpm, pulsos cheios e rítmicos, consciente, orientada, Glasgow 15 e ausência de gânglios palpáveis.

Exame físico especial: Abdome - fígado a 5 cm do rebordo costal direito e baço a 20 cm do rebordo costal esquerdo, de consistência endurecida.

Exame subsidiário: Hemograma - Hemoglobina = 8.7g/dL, Hematócrito = 21%, Plaquetas = 220.000/mL, **Leucócitos = 370.000/mL**, Neutrófilos = 37%, Linfócitos = 2%, Monócitos = 2%, Metamielócitos = 16%, Segmentados = 37%, **blastos = 26%**.

Diagnóstico inicial: Leucemia Mielóide Crônica.

Início do tratamento: dia 2/10/2003, com hidroxycarbamida - Hydrea® 500 mg, seis comprimidos via oral 1x/dia (três comprimidos cedo e três à tarde).

EVOLUÇÃO

Em 27/9/2004, paciente refere surdez súbita em ouvido direito há uma semana. Ao exame físico: BEG, corada, hidratada, anictérica, acianótica, afebril, sem gânglios palpáveis e sem visceromegalias abdominais. O hemograma revela: glóbulos vermelhos de 3.6 milhões/mL, hemoglobina de 11.7g/dL, hematócrito de 34.5%, 54.000

glóbulos brancos/mL e 201.000 plaquetas/mL. Foi pedido avaliação da equipe da Otorrinolaringologia. Na otoscopia do ouvido esquerdo: conduto auditivo externo sem alterações; membrana timpânica íntegra, opaca, com redução do brilho e retraída 2+/4+. Na otoscopia do ouvido direito: conduto auditivo externo com cerúmen; membrana timpânica íntegra, congesta, com aumento da vascularização e com nível líquido em orelha média. Levantada a hipótese diagnóstica de Otite Média Serosa, a paciente foi tratada com antibioticoterapia e corticóide. Em 13/12/2004, paciente refere surdez bilateral progressiva, acompanhada de tontura e zumbido. Paciente não sabe referir se a tontura é rotatória ou não.

De 4/3/2005 a 19/3/2005, a paciente evoluiu com quadro de cefaléia, vômitos, perda dos movimentos em membros inferiores, sonolência e confusão mental, além da surdez em ambos os ouvidos. Ao exame físico: REG, confusa, desorientada, descorada 2+, desidratada +, fígado a 3 cm do rebordo costal direito e baço não palpável e não percutível. No exame neurológico: pupilas isocóricas, ausência de irritação meníngea e sensibilidade periférica preservado. No hemograma: hemoglobina 13.4g/dL, hematócrito 39%, glóbulos brancos de 8.000/mL e plaquetas de 260.000/mL. A pedido da equipe da neurologia, foi solicitado uma colheita do líquido para exame.

No dia 10/3/2005, o exame de quimiocitologia oncológica do líquido mostrou-se positivo para células neoplásicas, confirmando a hipótese de **infiltração medular por células neoplásicas** (Figura 1). Com a administração de quimioterapia intratecal (dexametasona 2 mg, Aracylin 60 mg, methotrexate 12 mg), houve remissão do quadro hematológico e de infiltração medular. No entanto, a paciente evoluiu com pneumopatia intersticial por *Pneumocystis carinii*, apresentando rebaixamento do nível de consciência, hipotensão e insuficiência respiratória. Em 11/4/2005, a paciente veio a óbito.

DISCUSSÃO

A surdez súbita consiste na perda brusca da audição, de caráter sensorioneural, geralmente unilateral, que não apresenta um fator etiológico bem-definido.³ Debain considerou-a como “uma surdez da orelha interna, severa ou total, que aparece de forma repentina ou muito rápida, em uma situação de aparente calma, sem sinais acompanhantes, sem causa evidente e sem nenhuma tendência à regressão espontânea”.⁴ É considerada uma urgência médica, devendo ser prontamente diagnosticada e tratada.³

A surdez súbita é considerada uma afecção de incidência baixa.³ Segundo Simmons, sua incidência estaria, provavelmente, subestimada pelo fato que certos pacientes se recuperariam espontaneamente e não chegariam ao conhecimento médico; outros pacientes, na persistência do sintoma, procurariam, inicialmente, um clínico geral, não fariam testes audiológicos e seriam tratados com descongestionantes, sendo que somente os pacientes que não se recuperassem é que procurariam um atendimento especializado e seriam devidamente diagnosticados.⁵ Byl relatou uma incidência de 5 a 20 casos, com uma média de 10.7 casos por 100.000 indivíduos, por ano.⁶

A surdez súbita é geralmente unilateral e a incidência por sexo é semelhante entre homens e mulheres.⁵ Fetterman *et al*⁷ apresentou 823 pacientes com uma incidência de 1.7% de casos bilaterais. Do total de pacientes, 53.4% eram homens e

46.6% eram mulheres.⁷

A idade dos pacientes acometidos é bastante variada.³ Mosnier *et al*⁸ afirmou que a maioria dos pacientes tem entre 40 e 60 anos de idade; Fetterman *et al*⁷ mostrou uma idade média de acometimento de 52,3 anos; Formigoni *et al*⁹ relatou uma média de idades de 43,4 anos, com pacientes entre 15 e 72 anos.

Os sintomas acompanhantes mais freqüentes são o zumbido e a tontura.³ O zumbido está presente em 70% a 90% dos casos para Byl⁶; 91% para Fetterman *et al*⁷ e 94% para Formigoni *et al*.⁹ A tontura, por outro lado, está presente em 20% a 40% dos casos para Byl,⁶ 43% para Fetterman *et al*⁸ e 50% para Formigoni *et al*.⁹

A etiopatogenia da surdez súbita continua incerta.³ Os acometimentos vasculares e virais são as duas hipóteses mais aceitas; enquanto a origem auto-imune e as rupturas de membranas do labirinto membranoso são outras possíveis explicações.^{3,10,11,12}

Um dos mecanismos fisiopatológicos vasculares é o aumento da viscosidade sanguínea.¹¹ Esta hiperviscosidade acarreta uma diminuição do fluxo sanguíneo capilar, que acaba por diminuir o transporte de oxigênio levando à hipóxia tecidual.^{3,11} Outro mecanismo é a ocorrência de trombozes e embolias, que propiciam a isquemia coclear.^{3,11} Quanto à hipótese de processos virais, os vírus da caxumba, da rubéola e do grupo herpes são os principais causadores de surdez congênita e de surdez sensorineural de acometimento abrupto.³

A surdez na LMC foi primeiramente descrita por Donne, em 1844.¹³ Já Politzer, em 1885, foi o primeiro a realizar estudos histológicos em ossos temporais de pacientes

com surdez associada à leucemia.¹⁴ Em 1945, Druss relatou hemorragia do ouvido interno, infecção e infiltração leucêmica como possíveis causas de surdez súbita em pacientes com leucemia.¹⁵ Mais tarde, em 1985, Baer *et al* acrescentou mais uma causa à hiperviscosidade.¹⁶

Resende *et al* realizou um levantamento de 16 publicações com 27 descrições de casos clínicos de LMC associados à perda súbita de audição.¹⁷ Atualmente, entretanto, foram publicados apenas mais três estudos correlacionando surdez com LMC.^{18,19,20}

Numerosas pesquisas demonstraram alterações histopatológicas nos ossos temporais de pacientes com leucemia. Estas incluem infiltração leucêmica, infecção, hemorragia de ouvido interno e a síndrome de hiperviscosidade. Esta síndrome consiste em uma constelação de sintomas e sinais atribuídos à elevação da viscosidade do sangue.^{17,21} Estes incluem cefaléia, tontura, vertigem, surdez, distúrbios visuais, nistagmo, hemorragias de retina e insuficiência cardíaca congestiva. A síndrome de hiperviscosidade geralmente é dependente de uma contagem de leucócitos maior que $5.0 \times 10^{11}/L$, onde a viscosidade de leucócitos suspensos no sangue é maior que a viscosidade de eritrócitos suspensos.¹⁷ A oclusão da artéria labiríntica de pequeno calibre, devido à síndrome de hiperviscosidade, é apontada como a responsável pela perda súbita da audição neurosensorial e pelo zumbido.^{17,21}

Em conclusão, a surdez súbita e a infiltração blástica de SNC são manifestações raras da LMC. Este caso ilustra que a presença de surdez súbita deve alertar o médico para uma possível infiltração neoplásica de SNC em pacientes com LMC.

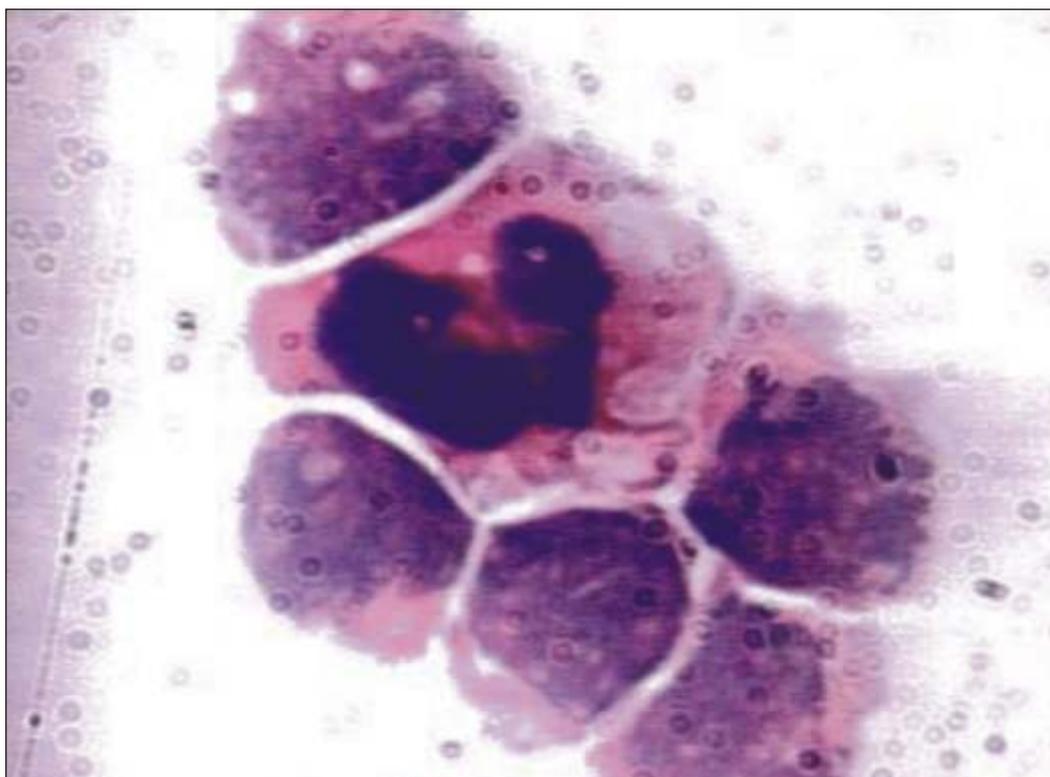


Figura 1. Infiltração medular por células neoplásicas

REFERÊNCIAS

1. Baer RM, Stein RS, Dessypris EN. Chronic lymphocytic leukemia with hyperleucocytosis. The hyperviscosity syndrome. *Cancer*. 1985; 56:2865-9.
2. Byl F. Sudden hearing loss eighth years experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*. 1984; 94:647-61.
3. Chae SW, Cho JH, Lee JH, Kang HJ, Hwang SJ. Sudden hearing loss in chronic myelogenous leukaemia implicating the hyperviscosity syndrome. *J Laryngol Otol*. 2002; 116(4): 291-3.
4. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004; 18(3):569-84.
5. Debain JJ. Les surdités brusques. L'année otorhinolaryngologique. Paris: Masson; 1957 apud Maia RA, Cahali S. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004; 70(2):238-48.
6. Donne A. Cours de microscopie complementaire dès etudes medicales, anotomie, microscopique et, physiolgie dès fluides de l'économie [monografia on-line]. Paris: JB Bailliere; 1844 [acesso set 2005]. Disponível em:<http://web2.bium.univ-paris5.fr/livanc/?cote=35561&do=livre>.
7. Druss J. Aural manifestations of leukemia. *Arch Otolaryngol*. 1945; 42:267.
8. Fetterman BL, Luxford WM, Saunders JE. Sudden bilateral sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1996; 106:1347-51.
9. Formigoni LG, Santos Jr RC, Granizo ACS, Nascimento EV, Olin ARR, Sanchez TG, et al. Tratamento da surdez súbita: experiência do serviço de otoneurologia do HC-FMUSP. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 1998; 64(4):329-34.
10. Garcia-Berrocal JR, Vargas JA, RamirezCamacho RA, Gonzalez FM, Durantez A. Deficiency of naive T cells in patients with sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 123(7):712-7.
11. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editores. *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2001.
12. Hsu YC, Su CY, Hsu RF. Unilateral sudden hearing loss as a presenting manifestation of chronic myeloid leukemia: case report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130(2):271-3. presenting manifestation of chronic myeloid leukemia: case report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130(2):271-3.
13. Maia RA, Cahali S. Sudden deafness. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004; 70(2):238-8.
14. Mosnier I, Bouccara D, Sterkers O. Les surdités brusques en 1997: hypothèses étiopathogéniques conduite à tenir facteurs pronostiques traitements. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1997; 114:251-66.
15. Perlman HB, Kimura R, Fernandez C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope*. 1959; 69:591-613.
16. Politzer A. Pathologische veränderungen im labyrinthe bei leukamischer taubheit. *Cong Int Otol*. 1885; 3:139.
17. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma*. 2000; 39:1-18.
18. Resende LS, Coradazzi AL, RochaJunior C, Zanini JM, Niero ML. Sudden bilateral deafness from hyperleukocytosis in chronic myeloid leukemia. *Acta haematologica*. 2000; 104(1):46-9.
19. Simmons FB. Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol*. 1968; 88:67-74.
20. Simmons FB. Sudden idiopathic sensori-neural hearing loss: some observations. *Laryngoscope*. 1973; 86:1221-7.
21. Tsai CC, Huang CB, Sheen JM, Wei HH, Hsiao CC. Sudden hearing loss as the initial manifestation of chronic myeloid leukemia in a child. *Chang Gung Med J*. 2004; 27(8):629-33.



REVISTA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE SOROCABA

Agradecemos a colaboração da Associação dos Docentes do CCMB/PUC-SP

Diretoria

Enio Marcio Maia Guerra
João Luiz Garcia Duarte
Celeste Gomes Sardinha Oshiro
José Eduardo Martinez
Dirce Setsuko Tacahashi
Nelson Boccato Jr.