

Een patiënt die de dokter niet meer verstaat

Auteurs A.B.U. Mäkelburg en M. van Marwijk Kooy

Trefwoorden Hyperviscositeitssyndroom, hyperleukocytose, perceptiedoofheid, CML.

Samenvatting

Het hyperviscositeitssyndroom is een zeldzaam ziektebeeld dat voornamelijk op basis van het klinische beeld gediagnosticeerd wordt. In de meeste gevallen wordt het beschreven bij patiënten met een verhoogde serumviscositeit. In dit artikel wordt een patiënt met persisterend

bilateraal perceptief gehoorverlies bij een hyperviscositeitssyndroom op basis van hyperleukocytose bij een chronische myeloïde leukemie beschreven. Bovendien wordt een kort overzicht gegeven van het ziektebeeld en de therapie.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2004;1(2):66-69)

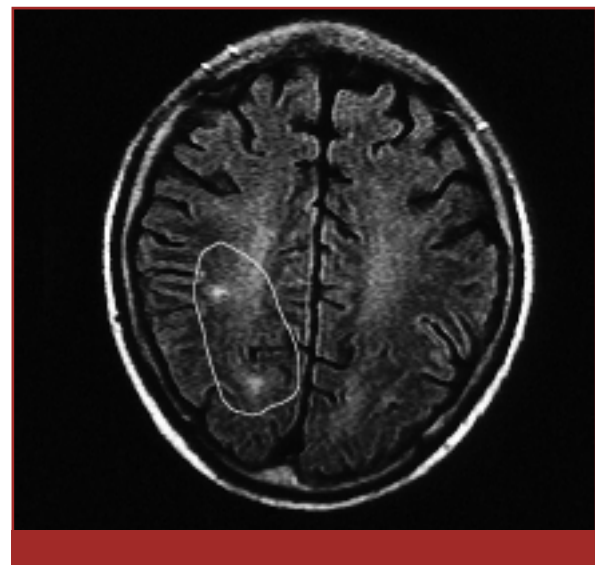
Ziektegeschiedenis

Een 43-jarige man met een blanco voorgeschiedenis presenteerde zich bij de neuroloog met sedert enkele weken bestaande malaiseklachten en draaiduizeligheid. Daarbij was er de afgelopen twee dagen sprake van diplopie en gehoorverlies, rechts meer dan links. Daarnaast klaagde de patiënt over hoofdpijn, misselijkheid en hevig braken. De overige anamnese vermeldt alleen enige dyspnée d'effort.

Bij lichamelijk onderzoek werd een zieke, slechthorende en brakende patiënt gezien met subfebriële temperatuur en een eerstegraads nystagmus bij blik naar links. Ondanks normale auscultatie over hart en longen was er sprake van tachypneu (24/minuut) en een SpO₂ van 86% zonder zuurstof. De milt was ongeveer 8 cm onder de linkerribbenboog palpabel. De lever was niet vergroot en evenmin was er sprake van lymfadenopathie.

Nader neurologisch onderzoek toonde naast de eerder genoemde nystagmus een duidelijk gehoorverlies beiderzijds, rechts meer dan links. De proef van Weber werd niet gelateraliseerd terwijl de proef van Rinne alleen aan de linkerkant positief was, rechts werd niets gehoord. Het reflexonderzoek was normaal en er waren geen aanwijzingen voor meningeale prikkeling, krachtsverlies of andere lateralisatieverschijnselen.

Bij laboratoriumonderzoek (zie *Tabel 1* op pagina 67) vielen vooral de leukocytose ($>700 \times 10^9/l$) en de duidelijk verhoogde lactaatdehydrogenase (LDH)



Figuur 1. MRI van de hersenen van een patiënt met het hyperviscositeitssyndroom. Rechts pariëto-occipitaal een spoor van fijnvlekkige afwijkingen met een hoge signaalintensiteit (omcirkeld).

op. De differentiatie liet naast neutrofiële granulocyten voornamelijk myeloïde voorlopercellen zien. Bovendien was er sprake van een normocytair anemie en een gestoorde nierfunctie.

Het beenmergonderzoek toonde een beeld passend bij een chronische myeloïde leukemie (CML). Bij cytogenetisch onderzoek werd in alle metafasen een t(9;22) gevonden en in 30% van de metafasen een

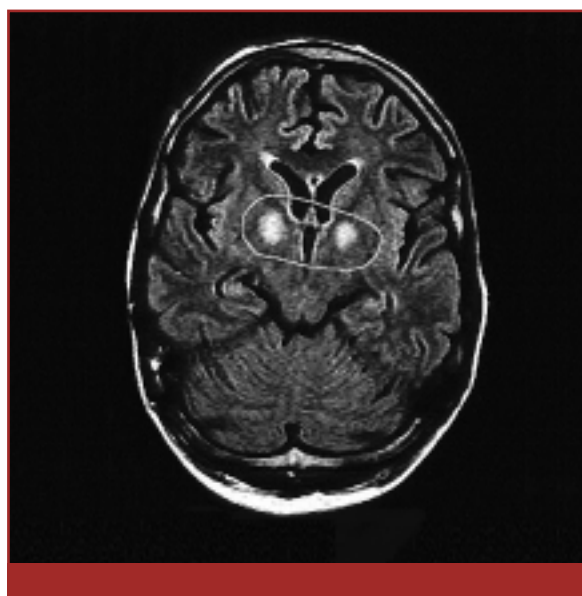
Tabel 1. Resultaten van bloedonderzoek van een patiënt met het hyperviscositeitssyndroom.

Bepaling	Uitkomst	Eenheid	Percentage
Hemoglobine	4,3	mmol/l	
MCV	97	fl	
Leukocyten	>700 (berekend: 1030,76)		
• eosinofielen	7,06	$\times 10^9/l$	0,68
• basofielen	7,06	$\times 10^9/l$	0,68
• staven	98,84	$\times 10^9/l$	
• neutrofielen	656,58	$\times 10^9/l$	63,70
• lymfocyten	0,00	$\times 10^9/l$	0,00
• monocyten	7,06	$\times 10^9/l$	0,68
• metamyelocyten	42,36	$\times 10^9/l$	4,11
• myelocyten	261,22	$\times 10^9/l$	25,34
• promyelocyten	21,18	$\times 10^9/l$	2,05
• blasten	28,24	$\times 10^9/l$	2,74
Trombocyten	152	$\times 10^9/l$	
CRP	15	mg/l	
LDH	2696	U/l	
Ureum	6,0	mmol/l	
Kreatinine	147	mmol/l	
AF	195	U/l	
γ -GT	83	U/L	
Glucose, natrium, kalium, calcium, ASAT, ALAT, bilirubine en albumine	normaal		

verlies van het Y-chromosoom. Audiologisch onderzoek liet beiderzijds een normale impedantimetrie zien, dus een normaal beweeglijk trommelvlies, terwijl de audiometrie een ernstige perceptiedoofheid beiderzijds aantoonde, rechts meer dan links.

Een CT-scan van de hersenen liet geen afwijkingen zien. Op de MRI van de hersenen werden rechts pariëto-occipitaal een spoor van fijnvlekkige afwijkingen met een hoge signaalintensiteit gezien. Die bevonden zich ongeveer ter hoogte van de radiatio acustica (zie *Figuur 1* op pagina 66). Bovendien was er sprake van focale en bilaterale laesies in de basale ganglia en de globus pallidus met slechts een geringe massawerking (zie *Figuur 2*). De beschreven afwijkingen kunnen het gevolg zijn van hypoxie. Aan het binnenoor waren geen radiologische afwijkingen aantoonbaar.

Bij oogheelkundig onderzoek werd een leukemische retinopathie geconstateerd. Gezien de dyspnée d'effort in de anamnese en de in de bloedgasanalyse gevonden lichte hypoxie vond een ventilatie-perfusiescintigrafie plaats die resulteerde in een inter-



Figuur 2. MRI van de hersenen van een patiënt met het hyperviscositeitssyndroom. Focale en bilaterale laesies in de basale ganglia en de globus pallidus met slechts een geringe massawerking (omcirkeld).

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het hyperviscositeitssyndroom kent een uiteenlopende symptomatologie.
2. Overweeg differentiaal diagnostisch, afhankelijk van de symptomatologie, een chloroom, primair otologische afwijkingen, een infectie, traumata of CVA.
3. Voor de bepaling van de viscositeit bij hyperleukocytose dient volbloed en geen serum gebruikt te worden.
4. De therapie is voornamelijk gericht op de behandeling van de onderliggende oorzaak.

mediaire verdenking op longembolieën. Een angiografie van de a. pulmonalis kon dit echter niet aantonen.

Naast toediening van een ruim infuus (2,5 l NaCl en glucose/24 uur) en allopurinol (1 dd 300 mg) werd op advies van de KNO-arts gestart met prednison (1 dd 50 mg). Tot de start van de chemotherapie volgens de HOVON-51-studie, 'dose-level' IV-A (200 mg/m² i.v. op dag 1 t/m 7 in de eerste en tweede cyclus cytarabine en 800 mg imatinib) kreeg de patiënt Hydrea® (4 dd 1 g, na 1 week verlaagd naar 2 dd 1 g en na 2,5 week verlaagd naar 2 dd 500 mg). Binnen enkele dagen was er geen sprake meer van diplopie en de duizeligheid was eveneens duidelijk afgenomen. Ook het gehoor verbeterde geleidelijk aan enigszins.

Discussie

Bij de hier beschreven patiënt was sprake van het hyperviscositeitssyndroom. Hieronder wordt een complex van symptomen verstaan dat veroorzaakt wordt door een te hoge viscositeit van het bloed met als gevolg een verminderde weefselperfusie.

Het hyperviscositeitssyndroom wordt voornamelijk gezien bij paraproteïnemiën (voornamelijk ziekte van Waldenström). Minder frequent maakt de literatuur melding van hyperleukocytose als oorzaak van dit syndroom. Deze gevallen betreffen met name patiënten met een acute myeloïde leukemie (AML) of een CML.¹⁻⁴ In de literatuur werd slechts één casus van een chronische lymfatische leukemie (CLL) met een hyperviscositeitssyndroom gevonden.⁵ Dooftheid bij leukemie werd reeds in de 19^e eeuw beschreven.⁶

De symptomatologie van het hyperviscositeitssyndroom is zeer divers en is te verklaren door de al eer-

der genoemde verminderde weefselperfusie door de verhoogde bloedviscositeit. Vaak staat een neurologische problematiek bij de presentatie op de voorgrond (zie *Tabel 2*).^{2,4-7} Door de verhoogde viscositeit zijn de dyspnoe waar vele patiënten over klagen of, vooral bij cardiaal belaste patiënten, hartfalen of angina pectoris eveneens verklaarbaar.^{8,9}

Differentiaal diagnostisch kan, afhankelijk van de symptomatologie, uiteraard ook gedacht worden aan een chloroom, primaire otologische afwijkingen, infecties, traumata of een CVA (ischemisch/hemorragisch).

Hoewel het hyperviscositeitssyndroom met name een klinische diagnose is bij uitsluiting van andere oorzaken kan het laboratoriumonderzoek ondersteuning geven voor deze diagnose. Aangezien bij de hier beschreven patiënt de klinische diagnose hyperviscositeitssyndroom duidelijk was, werd afgezien van een viscositeitsbepaling. Bij hyperviscositeit ten gevolge van een paraproteïnemie kan de serumviscositeit gemeten worden. Bij hyperleukocytose en verdenking op een hyperviscositeitssyndroom dient

Tabel 2. Klinische symptomen van het hyperviscositeitssyndroom.

- Hoofdpijn
- Sensorineurale uitval van de hersenzenuwen:
 - evenwicht: vertigo, nystagmus, nausea
 - gehoor: perceptief gehoorverlies
 - zicht: visusstoornis, diplopie
- Dilatatie van de retinale vaten, retina-bloedingen
- Slijmvliesbloedinkjes
- Dyspnoe/hypoxie
- Hartfalen, angina pectoris

echter de bloedviscositeit te worden onderzocht. Dit is een combinatie van serumviscositeit, hematocriet en leukocriet. Door celgrootte en verschil in vervormbaarheid is bij een identieke cytocriet de viscositeit van een leukocytensuspensie hoger dan die van een erythrocytensuspensie.^{6,10} De behandeling van een patiënt met een hyperviscositeitssyndroom is voornamelijk gericht op behandeling van de onderliggende oorzaak. Hyperhydratie lijkt zinvol in tegenstelling tot leukaferese bij hyperleukocytose.^{11,12}

Bij de hier beschreven patiënt was zeker sprake van 'sudden deafness' en werd ondanks het ontbreken van aantoonbare afwijkingen in het binnenoor uitgegaan van relatieve ischaemie met als gevolg oedeemvorming. Vanuit de radiatio acustica gaat informatie van het ipsi- en contralaterale oor naar onder ander de 'area 41'. De globus pallidus en de basale ganglia zijn bij twee van de vele stappen, waarover de oogbewegingen en visuele informatie in de hersenen gecoördineerd worden, betrokken. Hoewel bij een letsel zoals hier beschreven eerder een extrapyramidaal motorische uitval te verwachten zou zijn, kan dit waarschijnlijk ook de diplopie en de nystagmus verklaren. De nystagmus kan eveneens in afdoende mate door een functionele uitval van de evenwichtsfunctie van een of beide oren verklaarbaar zijn. In de literatuur zijn aanwijzingen dat met steroïden de blijvende schade vaak beperkt kan worden.^{13,14}

Conclusie

In dit artikel is een patiënt met persisterend bilateraal perceptief gehoorverlies ten gevolge van een hyperviscositeitssyndroom door hyperleukocytose bij CML beschreven.

Referenties

1. Andrès E, Kurtz J-E, Maloisel F, Dufour P. *Otological manifestations of acute leukaemia: report of two cases and review of literature.* Clin Lab Haem 2001;23:57-60.
2. Hild DH, Myers TJ. *Hyperviscosity in chronic granulocytic leukemia.* Cancer 1980;46:1418-21.
3. Resende LSR, Coradazzi AL, Rocha-Júnior C, Zanini JM, Niéro-Melo L. *Sudden bilateral deafness from hyperleukocytosis in chronic myeloid leukemia.* Acta Haematol 2000;104:46-9.
4. 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;116:291-3.
5. Baer MR, Stein RS, Dessypris EN. *Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis – the hyperviscosity syndrome.* Cancer 1985;56:2865-9.

Cancer 1985;56:2865-9.

6. Druss JG. *Aural manifestations of leukemia.* Arch Otolaryngol 1945;42:267-74.

7. Onwukeme KE, Obikili AG. *Blindness as a complication of chronic granulocytic leukemia.* Br J Haematol 1991;79:120-2.

8. Vernant JP, Brun B, Mannoni P, Dreyfuss B. *Respiratory distress of hyperleucocytic granulocytic leukemias.* Cancer 1979;44:264-8.

9. Sharma S, Marini D. *Acute myocardial infarction in a patient with chronic myelogenous leukemia.* Blood 1984;63:1230-4.

10. Lichtman MA, Rowe JM. *Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations.* Blood 1982;60:279-83.

11. Porcu P, Danielson CF, Orazi A, Heerema NA, Gabig TG, McCarthy LJ. *Therapeutic leukapheresis in hyperleucocytic leukaemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate.* Br J Haematol 1997;98:433-6.

12. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, Korbling MJ, O'Brian S, Anderlini P, et al. *Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long term survival.* Leuk Lymphoma 2001;42:67-73.

13. Schweinfurth JM, Parnes SM, Very M. *Current concepts in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss.* Eur Arch Oto Rhinolaryngol 1996;253:117-21.

14. Chen CY, Halpin C, Rauch SD. *Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis.* Otol Neurotol 2003;24:728-33.

Ontvangen 19 april 2004, geaccepteerd 3 mei 2004.

Correspondentieadres

Mw. drs. A.B.U. Mäkelburg, AGIO Interne Geneeskunde

Dr. M. van Marwijk Kooy, internist-hematoloog

Isala klinieken, Locatie Sophia
Afdeling Interne Geneeskunde

Dr. van Heesweg 2

8025 AB Zwolle

Tel: 038-4245750

E-mail: a.b.u.maekelburg@isala.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële vergoeding: geen gemeld.