

Brazilian Journal of  
**OTORHINOLARYNGOLOGY**

www.bjorl.org.br



RELATO DE CASO

## Waldenström's macroglobulinemia presenting with bilateral vestibular loss: a case report<sup>☆</sup>

### Macroglobulinemia de Waldenström com perda bilateral da função vestibular: relato de caso

Andrea Castellucci, Gianluca Piras, Cristina Brandolini, Giovanni Carlo Modugno, Gian Gaetano Ferri\*

*Departamento de Medicina Experimental, Diagnóstica e de Especialidades (DIMES), S. Orsola-Malpighi University Hospital, Bolonha, Itália*

Recebido em 26 de janeiro de 2015; aceito em 17 de março de 2015

#### Introdução

A macroglobulinemia de Waldenström (MW) é um linfoma de baixo grau originalmente descrito em 1944.<sup>1</sup> Trata-se de doença linfoproliferativa maligna caracterizada pela expansão clonal de linfócitos B com diferenciação linfoplasmocítica, produtora de imunoglobulina M (IgM) monoclonal. Os critérios diagnósticos se fundamentam em parâmetros clínicos, morfológicos e imunofenotípicos específicos, além da presença de células plasmocitoides patológicas na medula óssea. Os sintomas podem estar relacionados à infiltração tumoral ou à quantidade e às propriedades da proteína monoclonal circulante: insuficiência cardíaca e renal, sangramento pela mucosa, cefaleia, perturbações visuais, ataxia e, eventualmente, coma tem sido descritos como parte do espectro clínico da MW. Neuropatia periférica ocorre em praticamente metade dos pacientes, e está principalmente relacionada à reatividade da proteína IgM a diferentes antígenos neurais. Não raramente, representa a apresentação inicial da doença e, em alguns ca-

sos, pode mesmo preceder o diagnóstico de macroglobulinemia em alguns anos.<sup>2</sup> Por outro lado, o aparecimento de sintomas e sinais audiovestibulares como manifestações iniciais da MW não é comum. Neste artigo, apresentamos um caso original - o primeiro apresentado na literatura - de deficiência vestibular bilateral (DVB) como sintoma inicial da MW, e revisamos a literatura relevante.

#### Relato de caso

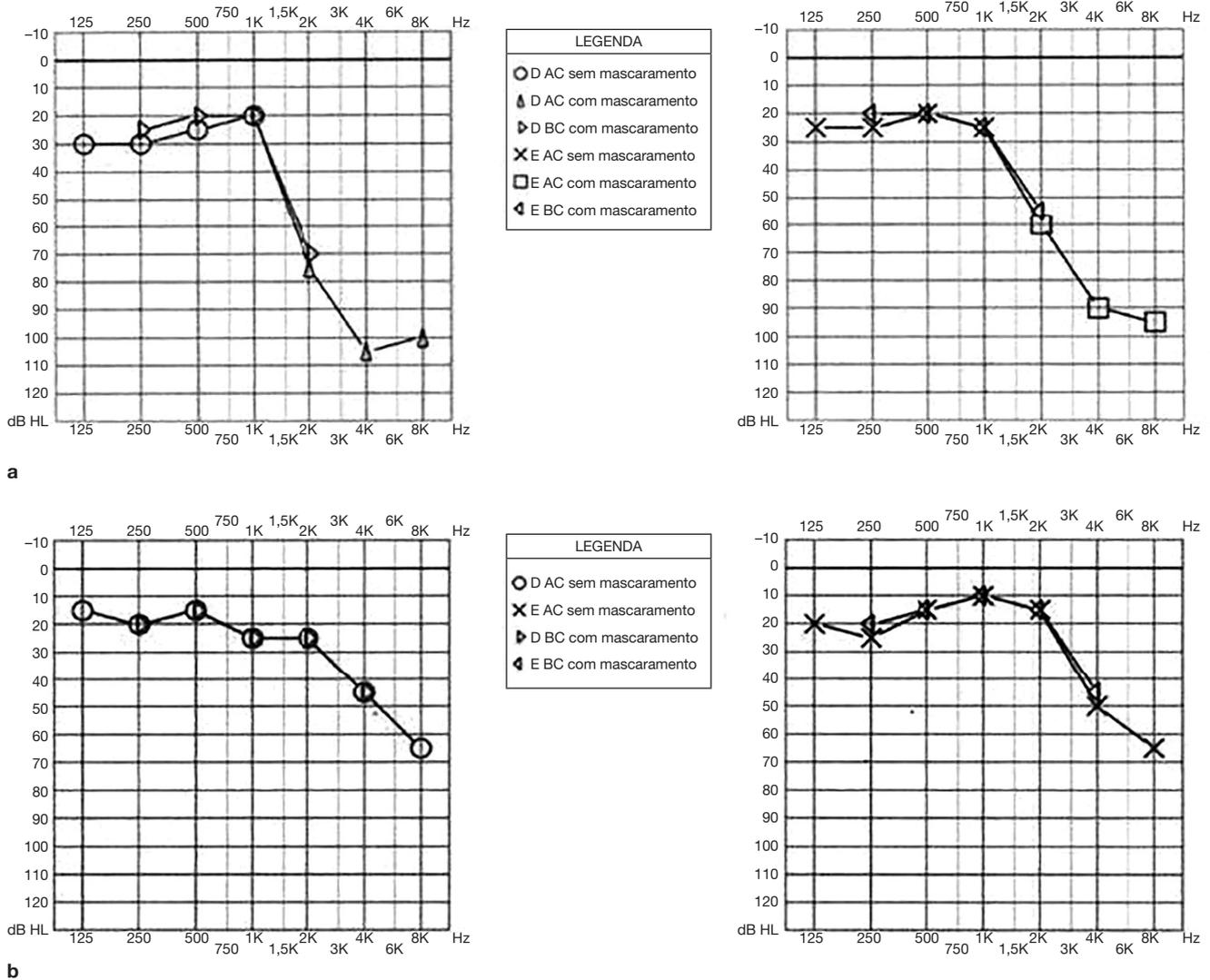
Uma mulher com 57 anos apresentou-se à nossa instituição em decorrência do surgimento de astenia, fadiga, tontura e desequilíbrio progressivos com duração de alguns meses. Pouco antes do aparecimento dos sintomas, a paciente já havia apresentado episódios de vertigem posicional, em decúbito ou ao se levantar da cama. Já tinha sido diagnosticada como portadora de vertigem posicional paroxística benigna do canal posterior direito e tratada com sucesso com dois ciclos de manobras de reposicionamento em outra instituição. Desde então, a paciente começou a se sentir progressivamente insegura, com tontura, apresentando-se inclusive com oscilopsia durante a ambulação, com grave comprometimento das atividades cotidianas. Também notou comprometimento auditivo bilateral rapidamente progressivo e começou a apresentar epistaxes recorrentes. Surpreen-

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.03.010>

\* Como citar este artigo: Castellucci A, Piras G, Brandolini C, Modugno GC, Ferri GG. Waldenström's macroglobulinemia presenting with bilateral vestibular loss: a case report. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:571-5.

☆ Autor para correspondência.

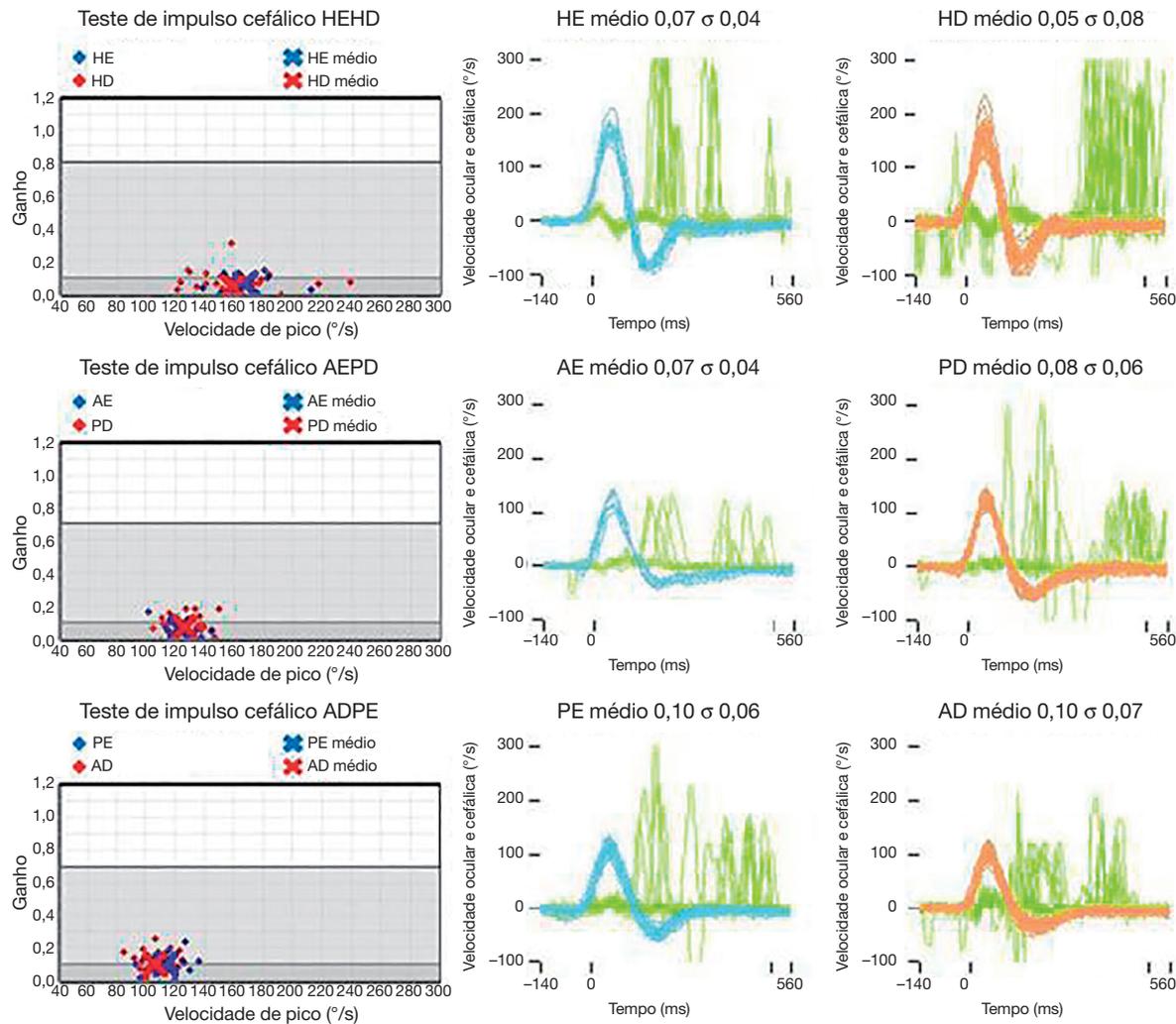
E-mail: [gianaetano.ferri@unibo.it](mailto:gianaetano.ferri@unibo.it) (G.G. Ferri).



**Figura 1** Audiometria tonal demonstrando deficiência auditiva neurossensorial moderada-grave para frequências altas, com envolvimento praticamente simétrico, antes (1a) e depois (1b) da cirurgia.

dentemente, não se observava qualquer nistagmo espontâneo ou posicional na vídeo-oculografia infravermelha, enquanto que o teste audiométrico revelou uma perda auditiva neurossensorial bilateral nas frequências altas, de intensidade moderada a grave (fig. 1a). Diante disso, a paciente foi submetida a uma ampla avaliação neuro-otológica: o teste calórico bitérmico de rotina demonstrou respostas calóricas bilaterais mínimas/ausentes. Não houve resposta mesmo à estimulação com água gelada, demonstrando deficiência bilateral do reflexo vestibulo-ocular (RVO) na faixa de frequências baixas. O ganho do RVO nas frequências altas para todos os seis canais semicirculares foi avaliado com o Teste de Impulso Cefálico por vídeo (vTIC). Constatou-se uma extrema deficiência no ganho de RVO para cada canal (fig. 2). As funções sacular e utricular foram medidas com o uso de potenciais miogênicos evocados vestibulares (PMEVs) cervicais por condução aérea e PMEVs oculares por condução óssea, respectivamente. Não foi possível detectar uma resposta confiável (fig. 3). A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do osso temporal resultou negativa, e a ressonância magnética (RM) do cérebro realçada com ga-

dolínio excluiu envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Uma anamnese rigorosa excluiu todas as causas principais de deficiência vestibular bilateral. Paralelamente, a paciente passou por uma avaliação clínica geral, que detectou sinais de hipertensão arterial pulmonar. O hemograma revelou pancitopenia (leucócitos  $2,78 \times 10^9/L$ , hemácias  $3,32 \times 10^{12}/L$ , hemoglobina 96 g/L, hematócrito 30,1%, plaquetas  $94 \times 10^9/L$ ). Assim, a paciente foi encaminhada à Unidade Hematológica de nossa instituição, para uma investigação mais profunda. A eletroforese de proteínas séricas revelou hipergamaglobulinemia com uma banda homogênea estreita e densa exibindo migração para a região gama (fig. 4), com uma relação albumina/globulinas = 0,44. Os exames quantitativos para imunoglobulinas revelaram níveis séricos anormais de paraproteína IgM (92,71 g/L) e a imunofixação sérica resultou positiva para o componente monoclonal do tipo IgM/kappa. O teste de imunofixação na urina foi positivo para a proteína de Bence Jones. Ato contínuo, foi obtida uma biópsia de medula óssea, que demonstrou infiltrado linfoplasmocítico monoclonal difuso (imunofenótipo IgM+, IgD-, CD20+, CD3- com padrão de infiltração não-paratrabecular e 15% de



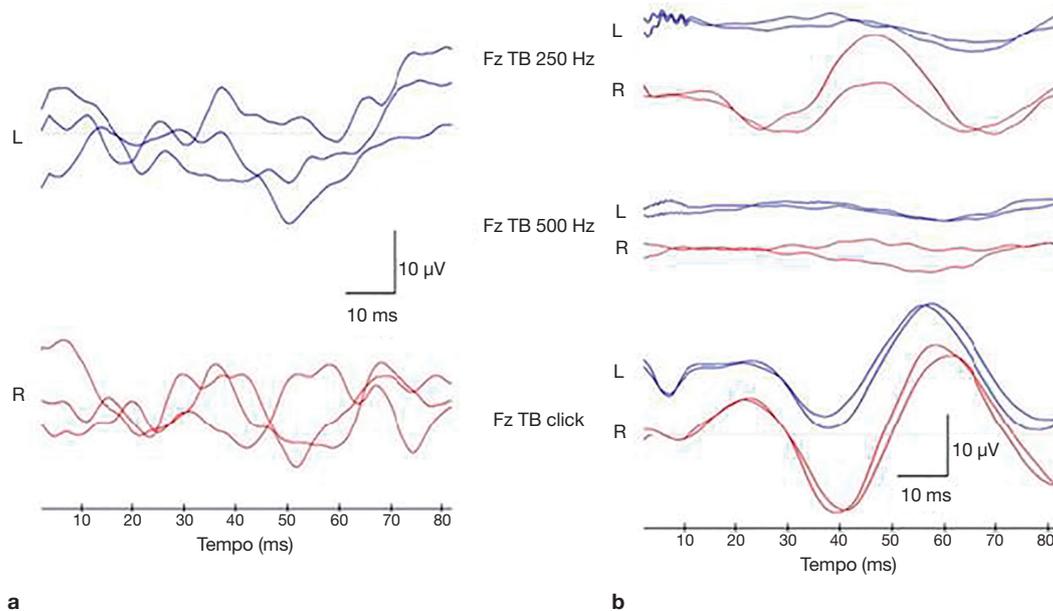
**Figura 2** Teste de impulso céfalico por vídeo (vTIC) com um sistema vídeo-oculográfico ICS (GN Otometrics A/S, Dinamarca) para todos os canais semicirculares (HE: horizontal esquerdo; HD: horizontal direito; AE: anterior esquerdo; PD: posterior direito; PE: posterior esquerdo; AD: anterior direito). Impulsos céfalicos passivos e imprevisíveis a  $5-20^\circ$ ,  $50-250^\circ/s$  e a  $750-5000^\circ/s^2$  foram manualmente emitidos no plano dos canais horizontais e verticais, enquanto a paciente era solicitada a se manter olhando para um alvo fixo no solo. À direita, as linhas azuis representam impulsos céfalicos com excitação dos canais esquerdos; as linhas vermelhas correspondem aos impulsos céfalicos com excitação dos canais direitos; e as linhas verdes representam os movimentos oculares induzidos pela ativação do RVO a cada impulso. Para cada canal, foi informado o valor médio correspondente dos ganhos no RVO  $\pm$  desvio-padrão ( $\sigma$ ). Sacadas descobertas podem ser facilmente detectadas. À esquerda, cada ponto representa o ganho no RVO (velocidade ocular/velocidade céfalica) para cada impulso. Foi detectada extrema deficiência do RVO para todos os canais.

celularidade residual na medula óssea), confirmando o diagnóstico de MW. Em linhas gerais, o resto do exame físico se revelou normal (inclusive com ausência de linfadenopatias, púrpura e neuropatia sensitivo-motora), além de acrocianose e papiledema. Como complemento aos exames laboratoriais diagnósticos, foi realizada uma TC de corpo inteiro, que excluiu organomegalias ou lesões ósseas líticas. Diante disso, foi iniciada uma terapia combinada, que consistia de altas doses de esteroides intravenosos e plasmaférese. Dois meses depois, a paciente foi reavaliada em nossa instituição, ocasião em que se apresentou com normalização parcial do hemograma (leucócitos  $4,45 \times 10^9/L$ , hemácias  $3,66 \times 10^{12}/L$ , hemoglobina 104 g/L, hematócrito 33,1%, plaquetas  $114 \times 10^9/L$ , IgM 32,5 g/L, relação albumina/globulinas = 1,42). A paciente informava desaparecimento da fadiga e da astenia, e, surpreendentemente, o teste audiométrico demons-

trou melhora consistente dos limiares auditivos bilaterais nas frequências altas (fig. 1b). Não obstante, outra avaliação otoneurológica confirmou deficiência persistente da função vestibular.

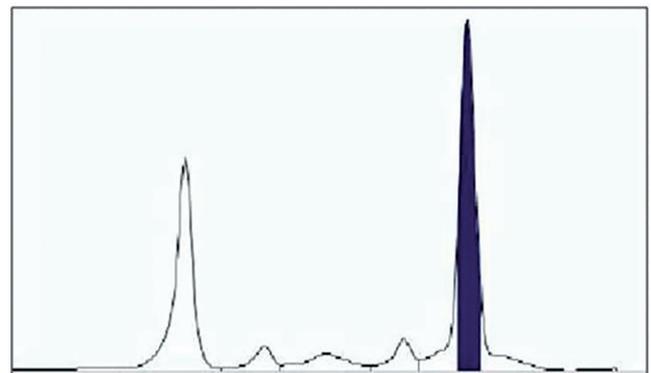
## Discussão

DVB é uma condição rara. Embora frequentemente a etiologia permaneça desconhecida, pois, na maioria dos estudos. A forma “idiopática” abrange o maior grupo de pacientes,<sup>3,4</sup> acredita-se que esse transtorno seja a expressão comum final de diferentes condições clínicas, como, por exemplo, ototoxicidade, hidropisia endolinfática bilateral, infecções, tumores (tumores cerebelares, neurofibromatose tipo 2) e procedimentos cirúrgicos na orelha interna ou nos nervos cranianos VIII e



**Figura 3** Potenciais miogênicos evocados vestibulares (PMEVs) avaliados com o uso de um sistema Epic Plus (Labat s.r.l., Mestre, Itália), com capacidade de média de dois canais. **a**, PMEVs cervicais por condução aérea (CA) foram evocados mediante a emissão de *tone bursts* (TBs), através de fones de ouvido com 500 Hz de frequência, duração de 8 ms, intensidade de 120 dB SPL e frequência de estimulação de 5 Hz. As linhas azuis superiores correspondem a respostas miogênicas registradas no músculo esternocleidomastoideo (ECM), as linhas vermelhas inferiores representam respostas registradas no ECM direito. **b**, PMEVs oculares por condução óssea (CO) foram avaliados com o uso de diferentes estimulações sagitais (Fz): TB 250 Hz (duração de 8 ms, intensidade de 1,5 V), TB 500 Hz (8 ms, 1,5 V) e cliques (0,5 ms, 1,0 V), todos emitidos por um miniagitador manual provido de uma barra de acrílico (tipo 4810, Bruel and Kjaer P/L, Dinamarca), com amplificação da intensidade modificada por um amplificador de potência (tipo 2718, Bruel and Kjaer). As linhas azuis representam respostas registradas sob o olho esquerdo do paciente; as linhas vermelhas correspondem às respostas registradas sob o olho direito. Não foi possível detectar potenciais confiáveis no ECM e nem sob os olhos; além disso, foram obtidas respostas tardias incertas após estímulos por cliques.

doenças autoimunes.<sup>3,4</sup> Tipicamente, BLV se manifesta por desequilíbrio crônico, ataxia da marcha e oscilopsia durante a ambulação. São poucas as séries de casos e revisões da literatura que relatam doenças hematológicas como possível causa de DVB<sup>3,4</sup> e, analogamente, os sintomas cocleovestibulares parecem ser uma apresentação incomum de transtornos hematológicos.<sup>5</sup> Apesar disso, vários artigos descreveram manifestações audiovestibulares em pacientes com MW. Nistagmo posicional com mudança de direção tem sido explicado como sendo um efeito das globulinas pesadas nas cúpulas dos canais, resultando em um mecanismo de flutuação.<sup>6</sup> Por outro lado, a perda auditiva e vários níveis de comprometimento vestibular tem sido relacionados a diferentes processos patológicos em pacientes com MW, como, por exemplo, fenômenos hemorrágicos variados,<sup>7</sup> trombose de pequenos vasos secundária à súbita liberação de fatores da coagulação<sup>5</sup> e aumento da viscosidade sanguínea resultando na obstrução de pequenos vasos labirínticos.<sup>8</sup> Além disso, alguns relatos também descrevem uma melhora sintomática, acompanhada por redução da hiperviscosidade sanguínea, principalmente depois da plasmáfereze.<sup>5,6</sup> Com efeito, uma das mais importantes consequências relacionadas às propriedades reológicas dos pentâmeros IgM circulantes é a denominada síndrome de hiperviscosidade (SH), que é um aspecto diferenciador da MV. Não obstante, essa condição é observada em apenas 10-30% dos pacientes com MW, podendo também ser observada em pacientes com outros transtornos hematológicos.<sup>9</sup> É a consequência do tamanho anormal e da maior concentração sanguínea de proteína



**Figura 4** A eletroforese sérica demonstra um pico homogêneo estreito e uma banda densa na região gama.

monoclonal, acarretando agregação dos eritrócitos e aumento da resistência vascular. Essa condição é responsável pelo surgimento de sintomas típicos, como sangramento cutâneo e mucoso, perturbações visuais, e uma grande variedade de transtornos neurológicos e manifestações cardiovasculares.<sup>1,9</sup> Tão logo tenha sido diagnosticada, a condição deve ser tratada, pois poderá levar a consequências capazes de pôr em risco a vida do paciente. A razão pela qual determinados órgãos, como olhos e SNC, são mais frequentemente envolvidos pela SH em comparação com outros pode ser explicada pelo fluxo

lento em alguns leitos vasculares, resultando em maior viscosidade sanguínea. Além disso, é fato bem conhecido que a orelha esquerda e a retina apresentam similaridades em termos de vascularização, considerando-se a sua localização periférica e a irrigação sanguínea do tipo terminal. Assim, hipoteticamente, achados patológicos típicos documentados na retina com SH poderiam também ocorrer no labirinto do mesmo paciente.<sup>8</sup> Com base no nível sérico anormal de IgM e nos sintomas típicos de SH, acreditamos que a DVB detectada no presente caso possa ser explicada em termos vasculares. Em particular, a hiperviscosidade sérica pode ter sido responsável pela obstrução dos capilares, resultando em anóxia do órgão vestibular periférico terminal, conforme ficou demonstrado pela ausência praticamente absoluta de respostas à estimulação de todos os canais e máculas. Mesmo os episódios de vertigem posicional que ocorreram no estágio inicial da doença poderiam ser explicados por um déficit súbito na perfusão utricular. O descolamento de otólitos, em decorrência de uma lesão isquêmica da mácula utricular, pode ter resultado em canalotíase do canal posterior, ainda funcionalmente ativo. Esse pode ter representado o primeiro sinal premonitório de uma incipiente anóxia vestibular progressiva, o que reforça a hipótese de hiperviscosidade, com base na deficiência vestibular.

Contrastando com a maioria dos artigos na literatura, nos quais geralmente a deficiência auditiva prevalece em relação aos sintomas vestibulares em pacientes afetados com MW<sup>5,7</sup> no presente caso, a função coclear foi parcialmente poupada pela hipóxia, apenas com comprometimento auditivo bilateral nas frequências mais altas.

Além dos fatores anatomofisiológicos subjetivos que privilegiam a microcirculação coclear em detrimento da microcirculação vestibular, a razão pela qual muitos receptores vestibulares foram afetados pela isquemia, com envolvimento parcial do giro basal da cóclea, poderia ser explicada levando em conta a anatomia da irrigação vascular da orelha interna. Com base em estudos de microscopia eletrônica de varredura, foi descrito um modelo para a vascularização do labirinto; com isso, foram propostos diferentes cenários clínicos, dependendo de qual ramo arterial ou venoso tenha sido envolvido pela isquemia.<sup>10</sup> De acordo com esse modelo, uma isquemia seletiva combinada ao nível da artéria vestibular anterior (que irriga as ampolas dos canais laterais e superiores e a mácula utricular) e da artéria vestibulococlear (que irriga a ampola dos canais posteriores, a mácula sacular e o giro basal da cóclea) pode se constituir no evento patológico responsável pelo surgimento dos sintomas da nossa paciente, com preservação da irrigação vascular para a parte superior da cóclea. Analogamente, a estagnação de sangue ao nível da veia auditiva interna, em associação com o bloqueio da drenagem venosa da parte inferior da cóclea, pode resultar no mesmo quadro clínico.

Finalmente, certas combinações ainda mais específicas entre fluxos arteriais insuficientes e determinadas interrupções do retorno venoso poderiam conduzir à anóxia dos mesmos compartimentos labirínticos e, conseqüentemente, à lesão dos mesmos receptores.

## Conclusão

Em pacientes que se apresentam com um quadro clínico consistente com DVB, mesmo não existindo evidência de envolvimento sistêmico, devemos sempre considerar a possibilidade de transtornos hematológicos, como a MW, como fatores causais. É importante que os neuro-otologistas considerem a possibilidade de SH no diagnóstico diferencial de sintomas e sinais cocleovestibulares, pois tal condição pode levar a sérias conseqüências, implicando em risco de morte para o paciente. Da mesma forma, os hematologistas devem estar cientes da possibilidade de danos irreversíveis em órgãos terminais neurosensoriais, como a orelha interna, causados pelos níveis extremamente elevados de IgM e pela SH. Com efeito, graças à sua sensibilidade particularmente alta, a orelha interna pode funcionar como um detector precoce de doenças sistêmicas, conforme ficou demonstrado neste relato de caso singular. Ademais, alterações subclínicas da função cocleovestibular podem ocorrer mais frequentemente em pacientes com MW. Portanto, em tais casos devemos imediatamente proceder a uma avaliação neuro-otológica sistemática, para prevenir a ocorrência de hipóxia labiríntica e, em última análise, para a adoção de estratégias terapêuticas apropriadas.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: a new syndrome? *Acta Med Scand.* 1944;117:216-47.
2. Levine T, Pestronk A, Florence J, Al-Lozi MT, Lopate G, Miller T, et al. Peripheral neuropathies in Waldenström's macroglobulinemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:224-8.
3. Brandt T. Bilateral vestibulopathy revisited. *Eur J Med Res.* 1996;1:361-8.
4. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM. Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients. *J Neurol.* 1998;245:314-21.
5. Ronis ML, Rojer CL, Ronis BJ. Otologic manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Laryngoscope.* 1965;76:513-23.
6. Keim RJ, Sachs GB. Positional nystagmus in association with macroglobulinemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1975;84:223-7.
7. Afifi AM, Tawfeek S. Deafness due to Waldenström macroglobulinemia. *J Laryngol Otol.* 1971;85:275-80.
8. Andrews JC, Hoover LA, Lee RS, Honrubia V. Vertigo in the hyperviscosity syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;98:144-9.
9. Adams BD, Baker R, Lopez JA, Spencer S. Myeloproliferative disorders and the hyperviscosity syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27:459-76.
10. Tange RA. Vascular inner ear partition: a concept for some forms of sensorineural hearing loss and vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1998;60:78-84.