

Laporan Kasus**Tuli sensorineural pada penderita leukemia mielositik kronik****Dyah Indrasworo, Hengky Wijaya Harto**Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar
Malang**ABSTRAK**

Latar belakang: Leukemia adalah salah satu penyakit yang dapat menimbulkan gangguan pendengaran. Gangguan pendengaran pada penderita leukemia adalah kasus yang jarang terjadi, terutama bila gangguan pendengaran tersebut merupakan tanda awal dari proses penyakit leukemia. **Tujuan:** Pelaporan kasus jarang yaitu tuli sensorineural akibat leukemia mielositik kronik (LMK). **Kasus:** Dilaporkan laki-laki usia 26 tahun dengan tuli sensorineural bilateral yang diduga berhubungan dengan LMK. Hiperviskositas dapat merupakan penyebab terjadinya gangguan pada fungsi pendengaran telinga dalam. Hiperviskositas dan leukostasis pada arteri labirin dan kapiler koklea merupakan patogenesis terjadinya tuli sensorineural pada LMK. **Penatalaksanaan:** Diagnosis tulisensorineural bilateral ditegakkan dengan audiometri dan timpanometri sesudah pasien menjalani terapi *leukapheresis*. Penurunan pendengaran yang terjadi secara perlahan-lahan merupakan gejala yang terjadi akibat LMK pada kasus ini. **Kesimpulan:** Terjadinya tuli sensorineural harus diwaspadai pada penderita LMK sebagai tanda awal dari penyakit yang mendasari. Hilangnya fungsi pendengaran bersifat permanen, sehingga dapat disarankan pemasangan alat bantu dengar pada kasus tuli sensorineural akibat LMK.

Kata kunci : leukemia mielositik kronik, tuli sensorineural, hiperviskositas

ABSTRACT

Background: Leukemia is one of the etiologic causes of hearing loss. Hearing loss in leukemia patients is rare, especially when the hearing loss presents as early sign of leukemia. **Purpose:** Reporting a rare case of sensorineural hearing loss in a chronic myelocytic leukemia (CML) patient. **Case Report:** We present a case of a 26-year-old man suffering from bilateral sensorineural hearing loss allegedly associated with CML. Hyperviscosity might be the cause of hearing dysfunction of the inner ear. The pathogenesis of sensorineural hearing loss in CML patients involves hyperviscosity and leucostasis of labyrinthine arteries and capillaries of the cochlea. **Management:** Bilateral sensorineural deafness diagnosis was confirmed by audiometry and tympanometry after patient underwent leucapheresis therapy. Gradual hearing loss was a symptom that occurred as a result of CML in this case. **Conclusion:** The occurrence of sensorineural hearing loss in patients with CML should be considered as an early sign of an underlying disease. Since the hearing loss is permanent, hearing aids are required in cases of sensorineural hearing loss as a result of CML.

Keywords : chronic myelocytic leukemia, sensorineural hearing loss, hyperviscosity

Alamat korespondensi : Dyah Indrasworo, e-mail: dyahindr@gmail.com. Telepon : 0811364706

PENDAHULUAN

Kejadian tuli sensorineural berhubungan dengan leukemia mielositik kronik (LMK) sangat jarang terjadi. Terapi LMK meliputi terapi definitif *leukapheresis* untuk mengatasi hiperviskositas dan terapi kausatif menggunakan imatinib. Selain mengatasi gejala klinis yang lain, juga diharapkan mengubah koagulabilitas mikrosirkulasi dan memperbaiki gangguan fungsi pendengaran. LMK dapat mengakibatkan gangguan pendengaran mendadak atau dapat juga penurunan pendengaran yang progresif. Selain itu, terapi imatinib bersifat ototoksik.¹ Jika tidak terjadi perbaikan pendengaran setelah terapi, penyebabnya adalah adanya infark di telinga dalam dan tengah.²

Selain gejala klinis yang umum terjadi pada pasien dengan leukemia, pada 16% hingga 48% kasus terdapat keluhan atau gejala neurotologi. Gejala tersebut lebih umum dijumpai pada pasien dengan leukemia akut dibandingkan leukemia kronis. Sindroma hiperviskositas pada pembuluh darah kapiler di lokasi tertentu, akan menyebabkan terjadi obstruksi aliran. Apabila terjadi pada arteri yang mensuplai koklea dan selanjutnya terjadi iskemia, dapat mengakibatkan penurunan pendengaran (ketulian). Hiperviskositas ini berhubungan dengan keadaan hiperleukositosis (jumlah leukosit lebih dari 100.000/mm³). Hiperleukositosis jarang sekali terjadi pada fase kronis tetapi dapat terjadi pada fase krisis blastik, dengan peningkatan jumlah sel blast.³⁻⁵

Hiperviskositas adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan viskositas darah. Sindroma hiperviskositas dapat diakibatkan oleh peningkatan jumlah komponen sel darah, baik leukosit maupun eritrosit, pada keadaan hiperproliferasi seperti leukemia, polisitemia, dan gangguan mieloproliferasi. Selain itu, dapat pula disebabkan oleh keadaan hiperproliferasi sumsum tulang.⁶

Hiperviskositas diakibatkan oleh terbentuknya agregasi leukosit dan trombosit, yang selanjutnya akan menyebabkan leukostasis dan iskemia pada lokasi tersebut. Pada kasus dengan gangguan pendengaran, leukostasis terjadi pada arteri labirin dan kapiler lain yang terdapat di daerah vertebrobasiler.^{3,7}

Diagnosis sindroma hiperviskositas dapat ditentukan dari peningkatan viskositas serum pada pasien dengan manifestasi klinis; namun tidak ada nilai *cut-off* yang menentukan kapan viskositas serum dapat menimbulkan gejala, karena munculnya gejala pada tiap pasien memiliki nilai yang berbeda. Pada pasien dengan leukemia, jumlah leukosit yang diperkirakan dapat menimbulkan sindroma hiperviskositas adalah lebih dari 100.000/mm³. Pada suatu keadaan krisis blastik pada leukemia, jumlah leukosit mungkin kurang dari nilai tersebut.⁶

Adanya sumbatan pada area yang mengalami sindroma hiperviskositas dapat dideteksi dengan pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) ataupun *Computed Tomography* (CT Scan). Pada MRI atau CT scan akan tampak sumbatan pada area yang terlibat.^{3,4}

Pemeriksaan fungsi pendengaran untuk mengetahui adanya gangguan pendengaran pada penderita LMK dapat ditegakkan dengan pemeriksaan audiometri.^{3,4}

Prinsip penatalaksanaan suatu sindroma hiperviskositas adalah mengurangi viskositas serum. Pada penderita leukemia, jumlah leukosit dapat diturunkan dengan hidrasi, alopurinol, dan *leukapheresis* yang dapat disertai dengan kemoterapi. Pada kebanyakan kasus LMK yang diawali dengan gejala gangguan pendengaran atau vestibuler, *leukapheresis* dapat diberikan setiap 12 jam sampai jumlah leukosit menurun. Terapi tersebut dapat dihentikan bila jumlah leukosit kurang dari 100.000/mm³.^{4,6,8,9}

Pada penanganan kasus gangguan pendengaran sensorineural sebaiknya dilakukan penilaian secara menyeluruh terhadap pasien untuk menyingkirkan patologi sistemik sebelum terapi diberikan, karena pemberian kortikosteroid pada kelainan hematologi dapat memicu reaksi leukemoid.⁸

Tujuan penulisan makalah ini, untuk mempresentasikan suatu kasus yang jarang terjadi, yaitu gangguan pendengaran sensorineural yang diakibatkan oleh leukemia mielositik kronik.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki berusia 26 tahun dikonsulkan ke bagian IK THT-KL oleh sejawat Ilmu Penyakit Dalam (IPD) karena didapatkan keluhan pendengaran telinga kanan dan kiri menurun. Pasien dirawat oleh sejawat IPD sejak 1 Juli 2014 dengan keluhan utama benjolan pada perut sejak 2 bulan yang lalu. Kulit tubuh menguning dalam 1 bulan ini disertai warna air seni seperti teh dan buang air besar kecoklatan. Pada pemeriksaan USG abdomen di RSUD Kanjuruhan tanggal 25 Juni 2014 didapatkan kesimpulan hepatosplenomegali. Pasien mengeluhkan pendengaran telinga kiri menurun dalam 2 bulan dan semakin menurun dalam 2 hari terakhir. Telinga kanan saat ini sudah tidak dapat mendengar. Awalnya pendengaran dirasakan menurun secara perlahan sejak 1 tahun yang lalu, kemudian semakin lama semakin menurun. Pasien tidak pernah berobat untuk keluhan pendengarannya. Saat ini tidak ada keluar cairan dari kedua telinga, tidak ada nyeri, dan tidak berdenging. Riwayat keluar cairan dari telinga sebelumnya disangkal. Pasien tidak mengeluhkan pusing berputar. Terdapat riwayat mimisan pada hari ke-7 perawatan, sebanyak setengah sendok makan dan berhenti sendiri. Riwayat mimisan sebelumnya disangkal. Tidak didapatkan keluhan pilek, hidung tersumbat. Bersin saat udara dingin atau kena debu tidak ada. Tidak

didapatkan sakit menelan, makan dan minum lancar. Riwayat alergi makanan atau obat disangkal. Riwayat hipertensi dan kencing manis disangkal. Riwayat trauma kepala disangkal. Pasien tidak pernah menggunakan obat ototoksik (seperti obat TB paru) atau obat-obatan lainnya yang digunakan dalam jangka waktu lama. Pekerjaan buruh tani, menggunakan mesin traktor selama 2 tahun.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva anemis, dinding abdomen yang *distended*, hepar sulit dievaluasi, dan pembesaran lien. Didapatkan daftar masalah bidang IPD hepatosplenomegali dan keadaan umum lemah. Pada pemeriksaan laboratorium tanggal 1 Juli 2014 didapatkan: Hb 7,8, hitung leukosit 820.460, hematokrit 18,5%, trombosit 620.000, hitung jenis leukosit: 4/13/20/0/0, mieloblast 3%, promielosit 12%, mielosit 24%, metamielosit 24%, retikulosit 5,99%. Pada hapusan darah tepi didapati kesan leukemia mielositik kronik (LMK) dan hiperviskositas. Pada tanggal 2 Juli 2014 dilakukan pemeriksaan pungsi sumsum tulang dan didapatkan kesimpulan: pemeriksaan darah tepi dan sumsum tulang sesuai dengan leukemia mielositik kronik (LMK). Untuk mengatasi hiperviskositas, pasien mendapat terapi *leukapheresis* menggunakan hidroksiurea.

Tanggal 8 Juli 2014 pasien dikonsulkan ke bagian IK THT-KL. Hasil pemeriksaan audiometri: tuli sensorineural berat kanan (>90 dB) dan sedang berat kiri (57,5 dB), timpanometri tipe A/A. Tanggal 15 Juli pasien dipulangkan dari rumah sakit oleh sejawat Penyakit Dalam.

Di poli rawat jalan Penyakit Dalam, pasien mendapat kemoterapi per oral Tasigna 400 mg - 0 - 200 mg dan diharapkan kontrol 1 bulan sekali. Tetapi pasien berobat tidak teratur dan terakhir kontrol bulan Februari 2015.

DISKUSI

Kasus ini melaporkan gangguan pendengaran pada pasien dengan diagnosis leukemia mielositik kronis (LMK). Berdasarkan literatur, pada 16-48% kasus leukemia didapatkan gejala neurologik.³ Gejala tersebut meliputi gangguan pendengaran maupun keseimbangan. Beberapa literatur menyebutkan bahwa leukemia akut lebih sering menyebabkan gangguan pendengaran dibandingkan leukemia kronis.^{4,9}

Dari kepustakaan, terjadinya tuli sensorineural dapat terjadi secara mendadak, perlahan-lahan atau pun ketika sedang mendapatkan terapi. Attili dkk¹ melaporkan satu kasus remaja usia 19 tahun yang mengalami tuli saraf setelah mendapat terapi imatinib selama 3 bulan. Tsai dkk,³ melaporkan satu kasus, anak usia 12 tahun mengalami tuli saraf mendadak telinga kanan sebagai gejala awal dari manifestasi LMK, diikuti tuli saraf telinga kiri dan kebutaan mata kiri setelah beberapa hari terapi awal. Genden dkk¹⁰ juga melaporkan satu kasus tuli saraf bilateral mendadak pada leukemia mielogonus kronik, 2 hari sebelum datang ke rumah sakit, dan evaluasi 6 bulan kemudian walaupun telah diterapi hidroksiurea tidak mengalami perbaikan pendengaran. Silva dkk² melaporkan satu kasus tuli saraf bilateral mendadak pada saat pasien menjalani terapi *leukapheresis* seri kedua. Cherchi dkk¹¹ melaporkan satu kasus, seorang perempuan usia 55 tahun mengeluh telinga kiri terjadi penurunan pendengaran secara progresif lebih dari 4 hari dan diikuti penurunan pendengaran telinga kanan secara progresif. Pasien diterapi *leukapheresis* dengan menggunakan hidroksiurea dan imatinib tetapi tidak terjadi perbaikan pendengaran.

Pada kasus ini, awalnya pasien tidak menyatakan keluhan gangguan pendengaran. Gejala yang dikeluhkan adalah benjolan pada perut sejak 2 bulan yang dirasakan semakin membesar, mual dan muntah setiap kali makan dan minum, kulit tubuh yang

menguning dalam 1 bulan, dan air seni seperti teh. Setelah perawatan 1 minggu di ruangan, pasien baru menyatakan keluhan penurunan pendengaran telinga kanan dan kiri. Telinga kanan pendengaran menurun perlahan-lahan sejak 1 tahun yang lalu dan 2 bulan terakhir sudah tidak bisa mendengar, sedangkan telinga kiri dirasa pendengaran menurun 1 bulan dan makin menurun setelah dalam perawatan. Kelainan neurologi yang lain tidak didapatkan pada kasus ini. Berdasarkan literatur, gejala gangguan pendengaran maupun gangguan keseimbangan dapat merupakan gejala dari leukemia.⁸ Hal ini terjadi karena proses perjalanan penyakitnya, di mana pada kasus ini disebabkan oleh fase blastik dari LMK, sehingga menyebabkan hiperviskositas pada pembuluh darah di daerah koklea.

Pada pasien ini, dari pemeriksaan laboratorium didapatkan hiperleukositosis 820.460 dengan hitung jumlah didapatkan sel muda (mieloblast, promielosit). Pada pemeriksaan pungsi sumsum tulang didapatkan peningkatan granulopoisis dan megakariopoisis. Hasil pemeriksaan tersebut menunjukkan suatu keadaan leukemia dengan jenis leukemia mielositik kronik.¹² Berdasarkan literatur, jumlah leukosit lebih dari 100.000/mm³ dapat menyebabkan hiperviskositas, kemudian akan menyebabkan sumbatan pada aliran darah. Bila hal ini terjadi pada suplai darah ke koklea, maka akan terjadi gangguan pendengaran.^{3,7-9} Selain itu, proses tersebut dapat terjadi di pembuluh darah lainnya, seperti retina, otak, dan lain-lain.¹³ Pada beberapa penelitian didapatkan perubahan histopatologi pada tulang temporal. Perubahan histopatologi yang terjadi dapat diklasifikasikan menjadi 4 golongan, yaitu infiltrasi sel leukemia, perdarahan, infeksi dan hiperviskositas.³

Terapi definitif untuk kasus ini adalah *leukapheresis* dengan menggunakan hidroksiurea yang mempunyai efek antimetabolit, yaitu sebagai inhibitor sintesis DNA dengan bekerja sebagai inhibitor

reduktase ribonukleotida, tanpa mengganggu sintesis RNA atau protein. Selain itu, hidroklorurea mempunyai efek reduksi pada oklusi yang terjadi di pembuluh darah dengan menurunkan jumlah leukosit dalam darah.⁷ Hidroklorurea dapat diberikan secara per oral. Kadar puncaknya dalam plasma dapat dicapai 1-4 jam setelah obat diminum. Sebanyak 60% dari dosis yang diminum akan dimetabolisme. Sisa metabolismenya akan diekskresikan melalui urin.¹ Dengan pemberian hidroklorurea jumlah leukosit akan menurun secara bertahap, terutama sel muda. Oleh karena jumlah leukosit menurun, maka terjadi perbaikan pada fungsi pendengaran.^{3,14} Hal ini menunjukkan bahwa penurunan jumlah leukosit akan mengakibatkan leukostasis menurun, sehingga aliran darah pembuluh kapiler akan membaik.

Pada kasus ini penderita mengalami tuli sensorineural kanan sangat berat dan tuli sensorineural kiri sedang-berat yang diduga kuat diakibatkan oleh LMK. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sanyaolu dkk,⁹ didapatkan 65,5% penderita LMK menderita gangguan pendengaran dan terbanyak adalah derajat ringan. Pemeriksaan audiometri hanya dikerjakan satu kali saat pasien dikonsulkan oleh sejawat IPD setelah mendapat terapi hidroklorurea. Keluhan penurunan pendengaran yang sudah berlangsung lama tidak pernah diperiksakan. Pada kasus ini pendengaran telinga kiri dirasakan membaik setelah mendapat terapi. Karena pada pasien ini pemeriksaan pendengaran hanya dilakukan satu kali setelah pasien merasa mengalami perbaikan, maka tidak dapat dilakukan perbandingan hasil audiometri sebelum dan sesudah menjalani terapi. Selain penatalaksanaan kausatif, penatalaksanaan terhadap kelainan atau gangguan yang ditimbulkan sindroma hiperviskositas juga harus diperhatikan, terutama kelainan yang tidak membaik setelah terapi kausatif, antara lain sumbatan pembuluh darah otak dan gangguan pendengaran. Pada gangguan pendengaran yang menetap setelah pemberian

terapi kausatif, penderita disarankan untuk menggunakan alat bantu dengar pada sisi kiri dengan tuli sensorineural 57,5 desibel.

Pemberian terapi reduksi secara dini akan meningkatkan prognosis perbaikan dari gejala gangguan pendengaran yang timbul.¹⁵ Pada kasus tuli sensorineural yang tidak membaik setelah pemberian terapi reduksi leukosit, kemungkinan disebabkan oleh leukostasis disertai oklusi pada arteri labirintin.^{8,14}

Pada kasus ini dari anamnesis tidak didapatkan faktor-faktor lain sebagai penyebab kemungkinan gangguan pendengaran sensorineural, maka dapat disimpulkan leukemia sebagai etiologi gangguan pendengaran sensorineural. Selain terapi kausatif, *monitoring* kemungkinan hiperviskositas berulang harus dilakukan. Alat bantu dengar dapat digunakan jika terjadi penurunan pendengaran yang tidak membaik setelah terapi kausatif. Selain itu, agar fungsi pendengaran tidak menurun perlu dilakukan monitor ketat hiperviskositas.

Gejala awal gangguan pendengaran pada leukemia harus diwaspadai dan dideteksi oleh dokter spesialis THT agar terapi yang sesuai dapat diberikan dan gangguan pendengaran yang lebih berat dapat dicegah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Attili VS, Bapsy PP, Anupana G, Lokanatha D. Irreversible sensorineural hearing loss due to imatinib. *Leukemia Research*. 2008; 32(6): 991-2.
2. Silva M, Bareford D. Sudden onset bilateral deafness during therapeutic leukapheresis. *Journal of Clinical Apheresis*. 1993; 8: 153.
3. 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 Medical Journal*. 2004; 27(8):629-33.

4. Kapur S, Wax M, Miles L, Hussain A. Permanent sensorineural deafness in a patient with chronic myelogenous leukemia secondary to intracranial hemorrhage. *Case Report in Hematology*. 2013; 2013:8.
5. Erikci AA, Öztürk A, Sayan O. An uncommon presentation of chronic lymphocytic leukemia: Bilateral Hearing Loss. *Firat Tip Dergisi*. 2007; 12(1):76-78.
6. Hemingway TJ. Hyperviscosity syndrome. *Medscape*; 2014 [updated Aug 2014; cited. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/780258>.
7. Chae SW, Cho JH, Lee JH, Kang HJ, Hwang SJ. Sudden hearing loss in chronic myelogenous leukaemia implicating the hyperviscosity syndrome. *The journal of laryngology and otology*. 2002; 116(4):291-3.
8. Martín-Hernández R, Macías-Rodríguez DH, Martín-Sánchez V, Cordero-Civantos C, Cruz-Ruiz SS, Batuecas-Caletrio Á. Vertigo as the first sign of chronic Myeloid Leukemia: A case report and literature review. *Case Reports in Otolaryngology*. 2013; 2013:4.
9. Sanyaolu AA, Yemisi BA, Muheez AD, Akeem OL. Otolological disease in patients with chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Leukemia*. 2014; 2:3.
10. Genden EM, Bahadori RS. Bilateral sensorineural hearing loss as a first symptom of chronic myelogenous leukemia. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 1995; 113(4):449-501.
11. Cherchi M, Huo E, Nelson N, Frankfurt O, Russel E, Raiser J. Gradual hearing loss with bilateral labyrinthine hemorrhage in chronic myelogenous leukemia. *Neurology*. 2006; 67(1): 177-8.
12. Rabinowitz I, Larson RS. Chronic myeloid leukemia. In: Greer JP, Forester J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 2235-2258.
13. Ejele OA, Omunakwe HE, Iyalla C, Lilly-Tariah OB, Pedro-Egbe CN. Visual and auditory complications of chronic myeloid leukemia : A case report. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2013; 3(4):566-72.
14. Kayhan FT, Kaya H, Yazici ZM, Goksoy H, Biskin S, Erdur O. Bilateral sudden sensorineural hearing loss as a first sign of chronic myeloid. *J Int Advanced Otol*. 2010; 6(2):288-90.
15. Yarbro JW. Mechanism of action of hydroxyurea. 1992 [updated. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1641648>.