

Ocena słuchu i równowagi u dzieci leczonych dużymi dawkami cytostatyków z następowym przeszczepem szpiku kostnego

An evaluation of hearing and balance organs in children treated with high doses of chemotherapy followed by bone marrow transplantation

MARZENA JAWORSKA^{1/}, WOJCIECH GAWRON^{1/}, MAŁGORZATA SŁOCIAK^{2/}, DOMINIK TURKIEWICZ^{2/}, LUCYNA POŚPIECH^{1/}

^{1/} Katedra i Klinika Laryngologii AM we Wrocławiu

^{2/} Katedra i Klinika Onkologii i Hematologii Pediatrycznej AM we Wrocławiu

Wprowadzenie. Kombinacja chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków z następowym przeszczepem szpiku kostnego pozwala na dostarczenie do komórek nowotworu maksymalnej dawki leku oraz ominięcie zasadniczego dla życia efektu toksycznego – supresji szpiku kostnego. Niemniej chemioterapia może powodować upośledzenie słuchu w zakresie wysokich częstotliwości, a efekt toksyczny zależy między innymi od skumulowanej dawki cytostatyku.

Cel pracy. Ocena narządu słuchu i układu równowagi u dzieci leczonych wysokimi dawkami cytostatyków z ratującym przeszczepem szpiku kostnego.

Materiał i metody. Badaniami objęto dzieci z różnymi typami nowotworów lub anemii aplastycznej. W pierwszej grupie 43 dzieci oceniono wczesne skutki wpływu megachemioterapii na słuch. W drugiej, 14 osobowej grupie pacjentów, oceniano odległe (6 miesięcy do 4 lat) wyniki słuchowe oraz czynnościowy stan narządu równowagi (posturografia). U wszystkich dzieci wykonywano badanie laryngologiczne, audiometrię tonalną progową, tympanometrię, emisje otoakustyczne produktów zniekształceń nieliniowych ślimaka, słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu. W drugiej grupie dodatkowo – badanie statoposturograficzne.

Wyniki. Ocena wczesnych skutków wykazała pogłębienie niedosłuchu odbiorczego u dwojga dzieci z wcześniejszym uszkodzeniem słuchu. W badaniach obiektywnych obserwowano subkliniczne zaburzenia narządu słuchu sugerujące uszkodzenie ślimaka i/lub pozaślimakowe uszkodzenia o typie neuropatii u 9 z 43 dzieci. Ocena wyników odległych wykazała występowanie subklinicznych zaburzeń narządu słuchu i równowagi u 4 z 14 pacjentów.

Wnioski. Pogorszenie stwierdzanego uprzednio niedosłuchu, jak również współistnienie zaburzeń w różnych częściach drogi słuchowej, wskazuje na konieczność stałego monitorowania słuchu u pacjentów leczonych wysokimi dawkami leków przeciwnowotworowych.

Słowa kluczowe: przeszczep szpiku kostnego, ototoksyczność, dzieci, nowotwory

Introduction. Treatment with high doses of cytostatics followed by bone marrow transplantation (BMT) allows to deliver maximum dose of cytostatic drug to the neoplastic cells, and to omit the toxic effect of this therapy – suppression of the bone marrow. However, standard chemotherapy may cause ototoxic and neurotoxic side effects and the effects depend on the cumulated dose of the drug.

Aim. Evaluation of hearing and balance organs in children treated with high doses of cytostatics followed by salvage bone marrow transplantation.

Material and methods. The study comprised children with various neoplasms or aplastic anaemia. In the first group of 43 children, early side effects of megachemotherapy influence on the hearing organ were analysed. In the second group of 14 patients hearing organ and balance organ were assessed 6 months to 14 years after bone marrow transplantation (late side effects). All the children underwent otolaryngologic examination, followed by pure-tone audiometry, tympanometry, distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and auditory brainstem responses (ABR); in the second group in addition – static posturography was performed.

Results. Early evaluation revealed deterioration hearing threshold in two children with previously diagnosed hearing loss. Of 43 children 9 presented neuropathic hearing impairment of the cochlea and/or hearing pathway in objective hearing tests. Considering late side effects, 4 out of 14 children presented subclinical disturbances in hearing and balance organs.

Conclusions. An increase of previously diagnosed hearing deterioration as well as co-existence of impairment at the different levels of auditory pathway suggest the necessity of constant hearing monitoring of the patients treated with high doses of anti-neoplastic drugs.

Key words: bone marrow transplantation, ototoxicity, children, neoplasm

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Wojciech Gawron

Katedra i Klinika Laryngologii AM, ul. Chalubińskiego 2, 50-368 Wrocław;
tel.: (071) 784 24 75, fax: (071) 784 09 50; e-mail: wgawron@interia.pl

Nadesłano: 31.05.2006

Oddano do druku: 24.07.2006

WSTĘP

Nowoczesne leczenie nowotworów wieku dziecięcego poprawia rokowanie i zwiększa liczbę osób wyleczonych z choroby nowotworowej. Kombinacja chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków z następowym przeszczepem szpiku kostnego pozwala na dostarczenie do komórek nowotworu maksymalnej dawki cytostatyku oraz ominięcie zasadniczego dla życia efektu toksycznego – supresji szpiku kostnego. Ototoxyczność i neurotoksyczność są znanymi działaniami ubocznymi niektórych leków przeciwnowotworowych. Związki platyny (cisplatyna i karboplatyna) stosowane w standardowych dawkach powodują upośledzenie słuchu w zakresie wysokich częstotliwości, a efekt toksyczny zależy między innymi od skumulowanej dawki cytostatyku, ale również od wieku pacjenta [1-4]. Wysokie dawki karboplatyny z ratującym przeszczepem szpiku podawane dzieciom z nerwiakiem zarodkowym (NBL) powodowały upośledzenie słuchu nie tylko w zakresie wysokich częstotliwości, ale również w zakresie pasma mowy u 80% pacjentów. Większość z nich wymagała protezowania słuchu [5]. Oxazafosforyny, które powodują szereg działań neurotoksycznych jak senność, dezorientacja, śpiączka, napady drgawek, stosowane w wysokich dawkach również uszkadzały narząd słuchu [6-8]. Należy ponadto pamiętać o innych lekach ototoxycznych stosowanych u chorych w immunosupresji jak aminoglikozydy, wancomycyna, leki moczopędne, które dodatkowo mogą uszkadzać słuch.

Celem pracy jest ocena oraz monitorowanie narządu słuchu i układu równowagi u dzieci leczonych z powodu różnych nowotworów lub anemii aplastycznej wysokimi dawkami cytostatyków z ratującym przeszczepem szpiku kostnego.

PACJENCI I METODY

Pacjenci

Badaniom poddano dwie grupy pacjentów leczonych w Klinice Hematologii i Onkologii Pediatricznej we Wrocławiu megachemioterapią z ratującym autologicznym przeszczepem szpiku kostnego (ABMT), przeszczepem allogenicznym od rodzeństwa (HLA ID SIB) lub przeszczepem progenitorowych komórek hematopetycznych od osób niespokrewnionych (MUD).

W pierwszej grupie 43 dzieci badano wczesne skutki wpływu megachemioterapii na słuch – przeprowadzono prospektywną ocenę narządu słuchu przed zastosowaniem leczenia kondycjonującego oraz w chwili opuszczania przez pacjenta oddziału przeszczepu szpiku tj. około miesiąc po przeszczepie szpiku. W drugiej, 14-osobowej grupie pacjentów, oceniano odległe skutki słuchowe oraz posturograficzne; badanie przeprowadzono w okresie od 6 miesięcy do 4 lat po przeszczepie szpiku kostnego. Badania narządu słuchu i równowagi wy-

konywano w Klinice Laryngologii AM we Wrocławiu. Dane kliniczne pacjentów pierwszej grupy i rozpoznania przedstawiono w tabeli I, dane pacjentów grupy drugiej przedstawiono w tabeli II.

Metody

Wykonywano badanie laryngologiczne w tym otoskopię, audiometrię tonalną przy użyciu audiometru klinicznego Madsen OB 822, tympanometrię przy zastosowaniu mostka impedancyjnego Zodiak 801 firmy Madsen, emisje otoakustyczne produktów zniekształceń nieliniowych (*Distortion Product Otoacoustic Emissions* – DPOAE) przy użyciu aparatu ILO 88 DP Otodynamics oraz badanie słuchowych potencjałów wywołanych

Tabela I. Rozpoznania u pacjentów pierwszej grupy, leczonych megachemioterapią z ratującym przeszczepem szpiku kostnego, u których oceniano słuch miesiąc po leczeniu (skutki wczesne)

Liczba pacjentów	Rozpoznanie
25	ALL
5	AML
3	CML
4	Non-Hodgkin lymphoma
2	Rhabdomyosarcoma
2	Neuroblastoma
2	Yolk sac tumor

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka mieloblastyczna, CML – przewlekła białaczka mielocytarna

Tabela II. Dane kliniczne pacjentów drugiej grupy, u których oceniano odległe skutki wpływu leczenia na narząd słuchu i równowagi (6 miesięcy do 4 lat po przeszczepie)

Nr	Pacjent (wiek)	Rozpoznanie	Leczenie	Przeszczep (rodzaj)	Czas od przeszczepu (miesiące)
1	RK [15]	SAA	Cy/ATG	HLA ID SIB	30
2	SzP [12]	SAA	Cy/ATG	HLA ID SIB	12
3	PM [11]	AML M4	Bu/Mel	Auto	16
4	GM [13]	ALL HR	TBI/VP	HLA ID SIB	6
5	SzA [18]	NHL-B	BEAM	AUTO	7
6	BA [7]	NHL-B IV	BEAM	Auto	21
7	SzA [9]	CML	Bu/Cy/ATG	MUD	48
8	PK [10]	ALL HRG	BCNU/TT	HLA ID SIB	17
9	BJ [8]	AML	Bu/Mel	Auto	36
10	ChP [10]	NHL B III	BEAM	Auto	6
11	RM [9]	NBL IV	MEC	Auto	10
12	SzP [16]	NHL B	Bu/Mel	Auto	10
13	FS [12]	ALL	TBI,VP	HLA ID SIB	12
14	MD [14]	CML	Bu/Cy/ATG	MUD	13

SAA – anemia aplastyczna, ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka mieloblastyczna, CML – przewlekła białaczka mielocytarna, CGL – przewlekła białaczka granulocytarna, NHL-B – chłoniak niezłazniczy typu B, NBL (neuroblastoma) – nerwiak zarodkowy
Cy – cyklofosfamid; ATG – przeciwciała pc-limfocytarne; Bu – busulfan; Mel – melfalan; TBI – radioterapia całego ciała; VP – etopozyd; BEAM – karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyni; BCNU – karmustyna; TT – thiotepa; MEC – melfalan, etopozyd, karboplatyna; HLA ID SIB – przeszczep szpiku od rodzeństwa; AUTO – autoprzeszczep szpiku kostnego; MUD – przeszczep komórek progenitorowych od osób nie spokrewnionych

pnia mózgu (*Auditory Brainstem Responses* – ABR) stosując aparat Sapphire 4NE firmy Medelec. U każdego pacjenta z grupy drugiej, w której oceniano skutki odległe, oprócz badań słuchu, przeprowadzono badanie statoposturograficzne za pomocą posturografu PE 62 Model 04. Badanie to przeprowadzono podczas stania pacjenta na platformie statoposturograficznej na dwóch stopach. W każdym przypadku wykonano trzy testy, każdy po 30 sekund – dwa statyczne z oczami otwartymi i zamkniętymi oraz badanie polegające na obserwowaniu przez pacjenta na ekranie monitora punktu świetlnego obrazującego aktualne położenie jego środka ciężkości ciała i wykonywaniu drobnych ruchów ciała korygujących jego położenie (sprzężenie zwrotne). W zapisach statokinezyjogramów do analizy wybrano takie parametry jak pole powierzchni rozwiniętej (mm^2), oznaczające pole jakie zakreśla wędrujący środek ciężkości oraz średnią prędkość wychyleń środka ciężkości ciała pacjenta. Uzyskane wyniki odniesiono do wystandaryzowanych w pracowni Kliniki parametrów posturograficznych u osób zdrowych, w analogicznym do grupy badanej wieku. Wynik badania posturograficznego w grupie badanej uznawano za nieprawidłowy, jeżeli przynajmniej w dwóch wykonywanych testach, w odniesieniu do przynajmniej jednego ocenianego parametru uzyskano podwyższenie parametrów stabilogramów.

WYNIKI

Skutki wczesne

W grupie pierwszej u żadnego z badanych dzieci nie stwierdzono odchyłań od normy w przedmiotowym badaniu laryngologicznym przed i po przeszczepie szpiku. Przed leczeniem żaden z badanych pacjentów nie zgłaszał objawów ze strony narządu słuchu i układu równowagi, jednakże u dwojga dzieci stwierdzono niewielkie obustronne upośledzenie słuchu w badaniu behawioralnym słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (6-8kHz) oraz brak DPOAE w tych częstotliwościach. Po przeszczepie szpiku u obojga tych dzieci w audiometrii tonalnej progowej stwierdzono pogłębienie niedosłuchu odbiorczego (obustronny niedosłuch rzędu 50-60 dB powyżej 3 kHz). Otrzymywały one duże dawki karboplatyny w chemioterapii przed przeszczepem.

W badaniu tympanometrycznym nie stwierdzono odchyłań od normy w zakresie ciśnienie w uchu środkowym oraz podatności układu przewodzącego u żadnego z badanych dzieci, natomiast u 6 dzieci stwierdzono brak odruchów kontralateralnych z mięśnia strzemiączkowego. Cztero spośród tych pacjentów, dwoje z ALL i jedna osoba z CML, leczone cyklofosfamidem i busulfanem (Cy/Bu) w dużych dawkach oraz jedna osoba z ALL leczona Bu/VP16/Cy, prezentowała obustronny brak odruchów kontralateralnych przy prawidłowych odruchach ipsilateralnych. U 2 dzieci stwierdzono jednostron-

ny brak odruchów strzemiączkowych kontralateralnych: jedna osoba leczona z powodu NHL karmustyną (Car), etopozydem (Vp-16), arabinozydem cytozyny (Ara-C) i melfalanem (Mel), a druga leczona była z powodu ALL – Bu/Cy.

W badaniu DPOAE stwierdzono brak otoemisji w zakresie wysokich częstotliwości u 4 pacjentów: u dwojga dzieci, u których stwierdzano brak DPOAE przed przeszczepem szpiku oraz u dwóch osób z prawidłową emisją otoakustyczną przed przeszczepem: jednej dziewczynki leczonej z powodu *Yolk sac tumor*, drugiej – z powodu neuroblastoma. U obojga tych dzieci stosowano duże dawki karboplatyny w chemioterapii poprzedzającej przeszczep szpiku kostnego. U wszystkich pacjentów brak otoemisji występował obustronnie w zakresie wysokich częstotliwości (powyżej 4 kHz), u dwóch z tych osób stwierdzano także upośledzenie słuchu w badaniu audiometrii tonalnej.

Spśród 43 badanych dzieci zaburzenia w badaniu ABR stwierdzono u 9 dzieci (21%). U 3 dzieci występowało wydłużenie latencji załamka I z prawidłowymi latencjami załamków III i V oraz skróceniem interwałów interlatencyjnych I-V: jedno z nich leczono karboplatyną dwoje – Cy/Bu przed przeszczepem szpiku. U trojga dzieci: 1 dziewczynka leczona karboplatyną oraz 2 chłopców otrzymujących Cy/Bu stwierdzono wydłużenie latencji załamka I i III, ze skróceniem latencji międzyzałamkowej I-V. U 3 dzieci po megachemioterapii Bu/VP-16/Cy stwierdzano opóźnienie latencji załamka III z wydłużeniem odstępu I-III. W 4 przypadkach stwierdzono zaburzenia morfologii zapisu.

Skutki odległe

W drugiej grupie pacjentów, w której oceniano odległe skutki leczenia i ich wpływ na narząd słuchu i równowagi, nieprawidłowości w zakresie narządu słuchu stwierdzono u 4 spośród 14 osób. Żaden z pacjentów nie zgłaszał dolegliwości subiektywnych dotyczących słuchu i równowagi. Nie stwierdzano również zmian w badaniu klinicznym. W audiometrii tonalnej progowej obserwowano niedosłuch odbiorczy w zakresie wysokich częstotliwości u trzech osób: jednej z nich leczonej z powodu nerwiaka zarodkowego m.in. karboplatyną – RM, drugiej – SA leczonej z powodu przewlekłej białaczki szpikowej busulfanem, cyklofosfamidem, trzeciej – BJ leczonej busulfanem i melfalanem z powodu ostrej białaczki szpikowej. Niedosłuch u pacjentów nie otrzymujących związków platyny był jednouszny, niewielki rzędu 20 i 30 dB i dotyczył częstotliwości 8 kHz, natomiast u pacjenta RM leczonego m.in. dużymi dawkami karboplatyny, stwierdzono niedosłuch obustronny rzędu 30-40 dB dla 6-8 kHz; u tego pacjenta stwierdzono również wydłużenie latencji załamka I i III w uchu lewym w badaniu ABR.

U 4 pacjentów obserwowano nieprawidłowości w zapisie emisji otoakustycznych: troje z nich to pacjenci, u których stwierdzano zaburzenia w audiogramie, a brak otoemisji dotyczył tych samych częstotliwości. U chłopca RK leczonego przeszczepem szpiku od rodzeństwa z powodu anemii aplastycznej obserwowano brak otoemisji w zakresie niskich częstotliwości (poniżej 2 kHz) w lewym uchu. U chłopca tego stwierdzono również w tym samym uchu opóźnienie latencji załamka I i III w badaniu ABR ze skróceniem interwałów I-V i III-V oraz brak odruchów ipsilateralnych i kontralateralnych przy stymulacji ucha lewego w tympanometrii – zmiany mogące świadczyć o subklinicznym uszkodzeniu części ślimaka i nerwu słuchowego (tab. III).

W zapisach statokinezyjogramów u 11 osób wartości ocenianych parametrów posturograficznych pozostawały w granicach normy. U 4 chorych stwierdzono podwyższone parametry stabilogramów; w 2 przypadkach zarówno w odniesieniu do wartości pola powierzchni rozwiniętej, jak i średniej prędkości wychyleń środka ciężkości: pacjentka PK z ALL leczona BCNU/TT, pacjent BJ z AML leczony Bu/Mel; w 1 przypadku – pacjent SzP leczony z powodu NHL busulfanem i melfalanem jedynie w odniesieniu do wartości pola powierzchni rozwiniętej oraz w 1 przypadku w odniesieniu do średniej prędkości wychyleń środka ciężkości – pacjent RM z nerwiakiem zarodkowym leczony MEC (tab. IV).

Tabela III. Zaburzenia w badaniu słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu u pacjentów z grupy pierwszej (skutki wczesne)

Nr	Pacjent	Rozpoznanie	Leczenie	ABR
1	PM	YST	Mel, Vp-16, karboplatyna	Wydłużenie latencji załamka I
2	CM	ALL	Bu, Vp-16, Cy	Zaburzenie morfologii zapisu, wydłużenie latencji załamka III
3	CM	ALL	Bu, Vp-16, Cy	Wydłużenie latencji załamka III
4	DB	NB	Mel, Vp-16, karboplatyna	Wydłużenie latencji załamka I
5	SS	NHL	Car, Vp-16, Ara-c, Mel	Zaburzenia morfologii zapisu, wydłużenie latencji załamek I i III
6	ZS	ALL	Bu, Cy	Wydłużenie latencji załamka III
7	JR	CML	Bu, Cy	Zaburzenia morfologii zapisu, wydłużenie latencji załamek I i III
8	BT	ALL	Bu, Vp-16, Cy	Zaburzenia morfologii zapisu, wydłużenie latencji załamek I i III
9	MD	NB	Cy, Mel, Vp-16, karboplatyna	Wydłużenie latencji załamka I

YST – *Yolk sac tumor*, ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, CML – przewlekła białaczka mielocytarna, NB – neuroblastoma, NHL – chłoniak nieziarniczy
 Bu – busulfan, Cy – cyklofosfamid, Mel – melfalan, Vp-16 – etopozyd, Car – karmustyna, Ara-C – arabinozyd cytozyny
 ABR – słuchowe potencjały wywołane pnia mózgu

Tabela IV. Zaburzenia słuchu i równowagi u pacjentów z grupy drugiej (skutki odległe)

Nr	Pacjent	Rozpoznanie	Audiometria	DPOAE	ABR	Posturografia	
						Pole pow. rozw.	Średnia prędk. wych.
1	RK	SAA	p	UL – brak <2 kHz	UL – niepr. I, III załamek	p	p
2	SzA	CML	UL – HFHL	UL – brak > 8 kHz	p	p	p
3	PK	ALL	p	P	p	n	n
4	BJ	AML	UL – HFHL	UL – brak > 8 kHz	p	n	n
5	RM	NBL IV	UP, UL – HFHL	UP i UL – brak >6 kHz	UL – niepr. I, III załamek	p	n
6	SzP	NHLB	p	p	p	n	p

SAA – anemia aplastyczna, ALL – ostra białaczka limfatyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, CML – przewlekła białaczka szpikowa, NHL B – chłoniak nieziarniczy typu B, NBL – neuroblastoma
 HFHL – niedosłuch czuciowo-nerwowy w zakresie wysokich częstotliwości
 p – parametry audiometryczne i/lub stabilogramów prawidłowe
 n – parametry audiometryczne i/lub stabilogramów nieprawidłowe
 UL – ucho lewe; UP – ucho prawe; DPOAE – emisje otoakustyczne produktów zniekształceń nieliniowych; ABR – słuchowe potencjały wywołane pnia mózgu

DYSKUSJA

Upośledzenie funkcji ucha wewnętrznego w zakresie wysokich częstotliwości obserwowano u dzieci leczonych z powodu nowotworów standardowymi dawkami cisplatyny lub karboplatyny [9]. W naszych badaniach obserwowaliśmy upośledzenie słuchu typu odbiorczego (w audiometrii i w badaniu emisji otoakustycznych) u 2 dzieci przed przeszczepem szpiku. Jedno z nich leczone było uprzednio z powodu nerwiaka zarodkowego karboplatyną, drugie leczone z powodu ALL otrzymywało wcześniej inne leki ototoksyczne (m.in. amikin i furosemid). U jednego z dzieci obserwowano pogłębienie się uszkodzenia ucha wewnętrznego po megachemioterapii zawierającej karboplatynę. Dane literaturowe wskazują, że uszkodzenie słuchu w zakresie częstotliwości pasma mowy dotyczy 14-80% dzieci leczonych wysokimi dawkami cisplatyny lub karboplatyny z powodu nerwiaka zarodkowego lub guzów CUN [4,10,11]. Wielu autorów obserwowało nasilenie efektu toksycznego chemioterapii przez radioterapię [7,9,12]. W grupie badanych przez nas dzieci, u których nie stwierdziliśmy żadnych zmian w badaniu przed przeszczepem szpiku, obserwowaliśmy zmiany w badaniu otoemisji akustycznych (DPOAE), potencjałów wywołanych z pnia mózgu oraz w badaniu odruchu strzemiączkowego, powstałe po chemioterapii dużymi dawkami leków, zarówno karboplatyny, jak i cyklofosfamidu, etopozydu, busulfanu

i karmustyny. Obserwowany jest również efekt ototoksyczny wysokich dawek Bu/Cy stosowanych przed przeszczepem szpiku [8], mimo że standardowe dawki oxazosforyn nie mają działania ototoksycznego [13]. Punnet i wsp. stwierdzali nieprawidłowości w audiometrii tonalnej progowej, jak i w badaniu emisji otoakustycznych u 44% dzieci po chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków, największe ubytki słuchu występowały u pacjentów leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego, którzy otrzymywali karboplatinę w leczeniu kondycjonującym [14]. W naszych badaniach stwierdzaliśmy zarówno brak DPOAE oraz wydłużenie latencji załamka I w badaniu słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu związane z ototoksycznością związków platyny, jak i nieprawidłowe latencje załamka III związane najprawdopodobniej z neurotoksycznością leków alkilujących; tak więc obserwowano cechy uszkodzenia ucha wewnętrznego oraz neuropatię słuchową [15]. Brak odruchów kontralateralnych odruchu strzemiączkowego może być również efektem neurotoksycznego działania leków alkilujących na poziomie pnia mózgu. U naszych pacjentów powyższe zmiany były subkliniczne i stwierdzaliśmy je u dzieci we wczesnym okresie po leczeniu, jak i w odległym czasie po przeszczepie szpiku, co może świadczyć o nieodwracalności tych uszkodzeń.

Obserwowane przez innych autorów kliniczne zaburzenia równowagi u osób leczonych lekami ototok-

sycznymi miały charakter łagodnego napadowego zawrotu głowy [16].

Zaburzenia narządu równowagi obserwowane w badaniach posturograficznych w naszych badaniach we wszystkich przypadkach przebiegały w sposób subkliniczny. Charakter stwierdzanych odchyśleń może odzwierciedlać obecność neuropatii u badanych dzieci [10,12].

WNIOSKI

1. Leczenie megachemioterapią z następowym przeszczepem szpiku kostnego nie powoduje znacznych uszkodzeń w zakresie narządu słuchu i układu równowagi u większości pacjentów, a obserwowane zaburzenia mają przeważnie charakter subkliniczny i wydają się nie powodować istotnego pogorszenia jakości życia badanych pacjentów.
2. Nasilanie się zaburzeń słuchu istniejących przed leczeniem oraz pojawienie się uszkodzenia przewodzenia w drodze słuchowej narzucają konieczność monitorowania pacjentów leczonych dużymi dawkami leków przeciwnowotworowych zwłaszcza, że często towarzyszy temu leczeniu konieczność stosowania innych leków oto- i neurotoksycznych (antybiotyki, środki moczopędne).

Piśmiennictwo

1. Berg AL, Spitzer JB, Garvin JH Jr. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope* 1999; 109: 1806-1814.
2. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton R, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 295-300.
3. Fausti S.A., Schechter MA, Rappaport BZ, Frey RH, Mass RE. Early detection of cisplatin ototoxicity. *Cancer* 1984; 53: 224-231.
4. Freilich RJ, Kraus DH, Budnick AS, Bayer LA, Finlay JL. Hearing loss in children with brain tumors treated with cisplatin and carboplatin-based high-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 95-100.
5. Parson SK, Neault MW, Lehmann LE, Bremnnan LL, Eickoff CE, Kretschmar CS, Diller LR. Severe ototoxicity following carboplatin-containing conditioning regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 669-674.
6. Burger PC, Kamenar E, Schold C, Fay JW, Phillips GL, Herzig GP. Encephalomyelopathy following high-dose BCNU therapy. *Cancer* 1981; 48: 1318-1327.
7. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre J-Y. Neurological complication of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 1998; 245: 695-708.
8. Liesner RJ, Lieper AD, Hann IM, Chessells JM. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* 1994; 12(5): 916-924.
9. Shulman A. The cochleovestibular system ototoxicity clinical Issues. *Ann NY Acad Sci* 1999; 28(884): 433-436.
10. Manfredini L, Garaventa A, Barra S, De Caro E, Picco P, Faraci M i wsp. Health status of long term survivors after myeloablative therapy and bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 2): 163-164.
11. Miettinen S, Laurikainen R, Johansson R, Minn H, Laurell G. Radiotherapy enhanced ototoxicity of cisplatin in children. *Acta Otolaryngol [Stockh]* 1997; 529 (suppl): 90-94.
12. Korinthenberg R, Igel B. Prospective neurophysiological study in children treated for acute lymphoblastic leukemia: serial EEG during treatment and long-term follow up with evoked potentials. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 127-131.
13. Bajwa RPS, Price L, Roberts A, Skinner R. Letter to editor: Auditory function is unaffected by treatment with ifosfamide in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 156.
14. Punnet A, Bliss B, Dupuis LL, Abdolell M, Doyle J, Sung L. Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Pediatric Blood & Cancer*. Wiley-Liss, Inc 2004; 42; 7: 598-603.
15. Marco J, Morant A, Orts M, Pitarch MI, Garcia J. Auditory neuropathy in children. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 201-204.
16. Black FO, Pesznecker SC, Momer L, Stallings V. Benign paroxysmal positional nystagmus in hospitalized subject receiving ototoxic medications. *Otol Neurotol* 2004; 25(3): 353-358.