

MONITORIZAÇÃO AUDITIVA EM CRIANÇAS PORTADORAS DE RETINOBLASTOMA: RELATO DE DOIS CASOS

Auditory Monitoring in children with retinoblastoma: report of two cases

PATRICIA HELENA P. LIBERMAN¹ ; CHRISTIANE SCHULTZ² ; MARIA ELISABETE B. PEDALINI³;
MARIA VALÉRIA S. G. GOMEZ⁴; CÉLIA B. G. ANTONELI⁵

O retinoblastoma é o tumor ocular maligno mais frequente na infância (0 – 4 anos) podendo afetar um ou ambos os olhos. Os meios terapêuticos empregados são enucleação, radioterapia externa, fotocoagulação, quimioterapia, crioterapia e braquiterapia. Entre os quimioterápicos mais usados no tratamento desses tumores, a carboplatina e a cisplatina fazem parte do arsenal terapêutico. Tais drogas apresentam como um dos efeitos colaterais mais frequentes, a ototoxicidade. Esta produz lesões na cóclea resultando em perda auditiva. O objetivo deste trabalho é demonstrar a importância da monitorização auditiva no tratamento quimioterápico e a confiabilidade do exame das Emissões Otoacústicas na monitorização auditiva. São apresentados dois casos de crianças portadoras de retinoblastoma tratadas respectivamente com carboplatina e cisplatina. A pesquisa das emissões otoacústicas transientes evocadas foi usada no acompanhamento auditivo com o programa ILO 88, antes, durante e após a quimioterapia. Observou-se ausência das Emissões Otoacústicas Transientes Evocadas após o tratamento com cisplatina. Levando-se em consideração que as crianças portadoras de retinoblastoma podem adquirir um déficit visual total, uma perda auditiva é altamente prejudicial, por determinar duas deficiências na fase de aquisição de linguagem e desenvolvimento neuro-psico-motor. A detecção precoce da perda auditiva é fundamental para evitar a progressão da surdez e permitir ao fonoaudiólogo, como membro da equipe multidisciplinar, uma orientação adequada à família e à escola.

Unitermos: Emissões otoacústicas, Retinoblastoma, Ototoxicidade

Keywords: Otoacoustic emissions, Retinoblastoma, Ototoxicity

Introdução

Trabalho realizado:

1 - Fonoaudióloga do Setor de Audiologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo.

2 - Estagiária do Setor de Audiologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo.

3 - Fonoaudióloga do Setor de Audiologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo.

4 - Fonoaudióloga da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Fonoaudióloga do Setor de Audiologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo.

Fonoaudióloga da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Doutora em Ciências dos Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo.

5 - Titular do Departamento de Pediatria do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo.

Endereço para correspondência: Patricia Helena Pecora Liberman.

Hospital do Câncer – A.C. Camargo – Serviço de Audiologia.

R: Professor Antonio Prudente, 211 – Aclimação

CEP : 01509-010

O retinoblastoma é o tumor ocular maligno mais frequente na infância, originário de células neurais embrionárias da retina. Sua expressão clínica ocorre predominantemente em crianças muito jovens (de 0 a 4 anos), afetando um ou ambos os olhos²⁴. Pode ocorrer esporadicamente ou apresentar caráter hereditário ou germinal⁴. Os meios terapêuticos empregados no tratamento desses tumores são: enucleação, radioterapia externa, fotocoagulação, quimiorredução, crioterapia e braquiterapia¹⁸ na dependência do tamanho e localização do tumor. Atualmente os pacientes portadores de tumor intra-ocular apresentam altas taxas de cura, enquanto os portadores de tumores extra-oculares, apresentam uma sobrevida ao redor de 60%.

A cisplatina (CDDP) é um antineoplásico muito utilizado no tratamento de diferentes tumores pediátricos¹⁴. Seus efeitos colaterais incluem: náusea, vômitos¹⁰, mielossupressão⁵, nefrotoxicidade¹⁷, neuropatias centrais e periféricas²⁰ e ototoxicidade³. Quando utilizada em doses cumulativas acima de 360mg/m²²¹ pode causar ototoxicidade. A ototoxicidade pela cisplatina produz lesões na cóclea, inicialmente na estria vascular e nas células ciliadas externas do giro basal, resultando em perda auditiva nas frequências agudas. Seu uso contínuo pode vir a acometer também as frequências graves¹³.

A carboplatina é uma droga análoga à cisplatina, com toxicidade menor, também utilizada com sucesso no tratamento de tumores malignos. Embora a ototoxicidade da carboplatina seja referida como menor do que a ototoxicidade da cisplatina, uma grande porcentagem dos pacientes que foram tratados com tais drogas, apresentam perda auditiva em frequências agudas. Quando usada em doses elevadas (2g/m² como dose total) causa perda auditiva tanto em frequências agudas quanto em frequências graves⁶.

Considerando que o retinoblastoma potencialmente leva à cegueira, uma perda auditiva nessas crianças é altamente prejudicial, por determinar duas deficiências em fase de aquisição de linguagem e de desenvolvimento neuro-psicomotor.

As emissões otoacústicas, primeiramente descritas por KEMP⁹ são sinais gerados pelas células ciliadas externas na cóclea, propagados através dos ossículos da orelha média e medidos no conduto auditivo externo por um microfone sensível. As emissões otoacústicas evocadas estão presentes na maioria dos sujeitos com limiares auditivos normais e podem apresentar respostas reduzidas ou ausentes em pacientes com perda auditiva neurossensorial¹⁻⁷.

Uma das formas de se evitar a perda de audição é a detecção e a monitorização da ototoxicidade, de modo a permitir a intervenção de medidas preventivas. Para a monitorização da audição em crianças pequenas, tem sido recomendada a pesquisa das Emissões Otoacústicas²³ por ser um teste rápido, objetivo e não invasivo.

A descrição dos dois casos neste artigo tem como objetivo demonstrar:

1. a importância da monitorização auditiva no tratamento quimioterápico;
2. a confiabilidade do exame considerando que as avaliações ocorram nos três momentos do tratamento quimioterápico (pré, durante e pós).

Método

Ambas as crianças foram submetidas à pesquisa das Emissões Otoacústicas Transientes Evocadas e timpanometria antes do início do tratamento, durante e ao final do tratamento com CDDP e Carboplatina.

Timpanometria - o aparelho utilizado foi o imitânciômetro da marca Madsen, modelo Zodiac 901. Realizada para afastar alterações de orelha média que viessem a interferir na obtenção das emissões otoacústicas.

Emissões Otoacústicas Transientes Evocadas - o registro das emissões otoacústicas transientes foi obtido através do fornecimento de clicks, com duração de 80mseg e pressão sonora de

80dBNS. O aparelho utilizado para obtenção dessas respostas foi o Otodynamics, modelo ILO88, versão 3.92. Utilizou-se o modo de teste Quickscreen em ambiente silencioso, sem tratamento acústico.

Crítérios de interpretação

A timpanometria foi considerada normal (tipo A), quando o pico de complacência máxima estava entre -100daPa e +100daPa. O critério de alteração nesse exame foi ausência de pico de complacência máxima (curva B)¹².

As emissões otoacústicas transientes foram consideradas presentes quando, para cada banda de frequência a resposta mostrava reprodutibilidade superior a 50%⁶ e a amplitude da mesma manifestava-se 3dB acima do nível do ruído observado para esta frequência¹⁹. A resposta na faixa de 800Hz não foi analisada, considerando-se que a resposta nesta frequência sofre grande influência de ruídos internos e de movimentação da criança durante o exame. O critério de variação entre um exame e outro foi o desaparecimento de resposta em qualquer banda frequência, estando esta presente na avaliação inicial¹⁴.

A audiometria tonal condicionada pôde ser realizada na criança 2 devido à sua idade, o que não ocorreu com a criança 1, que ainda não tem idade suficiente para colaborar no condicionamento das respostas dos limiares auditivos.

Pacientes

Caso 1 A.K.F., sexo feminino, 11 meses, portadora de retinoblastoma bilateral intra-ocular, estadiamento Reese Ellsworth V (tumor ocupando mais de 50% da retina).¹⁵ Foi submetida a tratamento com 6 ciclos de carboplatina com dose total recebida de 109.5 mg/Kg ou 3285mg/m² e tratamento oftalmológico local. A paciente realizou Emissões Otoacústicas e timpanometria pré-quimioterapia, durante e ao final do tratamento.

O paciente apresentou timpanometria normal (tipo A) em todas as avaliações. A tabela 1 mostra presença de Emissões Otoacústicas em todas as avaliações, apresentando função coclear normal nas frequências testadas bilateralmente, mesmo após quimioterapia com carboplatina.

Tabela 1. Resultado da pesquisa das Emissões Otoacústicas em cada orelha, a amplitude das respostas em dB por bandas de frequências pré-quimioterapia, durante e ao final do tratamento.

A.K.F	Ruído		Estímulo		1.0kHz		2.4kHz		3.2kHz		4.0kHz	
	(dB)		(dB)									
	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE
Pré QT	38	36	80	81	0	4	15	13	23	12	24	7
Após 3º ciclo	35	37	76	82	4	8	16	17	24	17	19	21
Após 6º ciclo	31	29	82	80	22	15	26	32	36	31	29	29

Caso 2. M.S.S., sexo masculino, 2 anos, portador de retinoblastoma unilateral à direita, extra-ocular, estadiamento II de acordo com a classificação do CCG-962²² (nervo óptico comprometido ao nível do corte). Foi submetido a 23 sessões de radioterapia externa em órbita direita com dose total de 4600cGy. E a tratamento quimioterápico sendo a dose total de cisplatina recebida de 20,4 mg/Kg ou 612mg/m².

Após a "indução" com 3 ciclos de Ifofosfamida e VP16,, preconizou-se um rodízio de drogas a cada 3 semanas. A primeira avaliação foi antes de receber a combinação de CDDP e Vm26. A segunda e a terceira avaliação, após o recebimento de tais drogas e a quarta, ao término do tratamento. O paciente apresentou timpanometria normal (tipo A) em todas as avaliações e a tabela 2 mostra a presença de Emissões Otoacústicas Evocadas na primeira, segunda e terceira avaliações, apresentando função coclear normal em todas as bandas de frequências testadas. Na quarta avaliação, ao término do tratamento, observamos ausência de Emissões Otoacústicas nas bandas de frequências de 3.2 e 4.0KHz em ambas as orelhas, sugerindo perda auditiva neurossensorial nestas frequências. A perda auditiva pode ser confirmada com a audiometria tonal condicionada (figura 1).

Tabela 2. Resultado da pesquisa das Emissões Otoacústicas em cada orelha, a amplitude das respostas em dB por bandas de frequências pré-quimioterapia, pós primeiro ciclo, após segundo ciclo, e ao final do tratamento.

A.K.F	Ruído (dB)		Estímulo (dB)		1.0kHz		2.4kHz		3.2kHz		4.0kHz	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1ª avaliação	37	35	82	85	06	07	14	22	00	18	03	09
2ª avaliação	28	31	78	78	18	12	18	19	19	22	14	22
3ª avaliação	34	36	81	81	13	07	22	09	29	16	18	13
Final tratamento	38	36	81	80	14	11	15	11	00	00	00	00

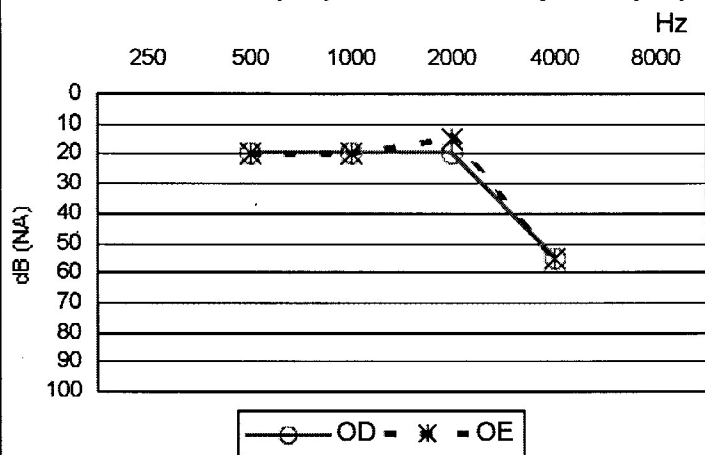
Discussão

As emissões otoacústicas (EOA) são utilizadas na avaliação do Sistema Auditivo Periférico, sendo altamente específicas na detecção de perdas acima de 30dBNA. É um exame realizado como triagem auditiva neonatal e para monitorização auditiva de indivíduos em utilização de drogas com efeito ototóxico ou expostos a níveis de ruído elevados. Na triagem clínica, 90% dos indivíduos com audição normal possuem EOA presentes. Estas variam de um indivíduo para o outro, porém são constantes para cada um deles²³.

ZOROWKA et al.²³ demonstraram uma redução da amplitude de respostas no seguimento de pacientes que receberam cisplatina. Esta redução ocorreu após o primeiro ciclo e se recuperou após o final do tratamento. Isto foi interpretado como uma disfunção coclear. Em nossos casos observamos tanto o aumento como a redução da amplitude da resposta durante a monitorização, não podendo ser interpretado como uma disfunção coclear. Por esse motivo, usamos o critério proposto por BENSADON³, que considerou como sinal de disfunção coclear o desaparecimento das respostas das emissões otoacústicas em determinadas frequências, estando estas presentes na avaliação inicial. Isto ocorreu com maior frequência após o primeiro ciclo.

RYBAK¹⁶ em estudo das emissões otoacústicas transientes evocadas em pacientes pediátricos, correlacionou os achados das emissões otoacústicas com os limiares de tom puro. Além disso, concluiu que a carboplatina apesar de ser menos nefrotóxica e ototóxica, quando administrada em altas doses (2g/m²) é bastante tóxica, principalmente em crianças com tratamento prévio com platina e outros agentes tóxicos. Outros autores também consideram a ototoxicidade induzida pelo uso de altas doses cumulativas de cisplatina (acima de 360mg/m²) como sendo maior do que a ototoxicidade induzida pelo uso da carboplatina¹⁵. ASLAN et al.² referem que a toxicidade da cisplatina é potencializada quando administrada concomitantemente à radioterapia craniana. No caso 2, tanto pode ter ocorrido perda auditiva pela potencialização da irradiação como a cisplatina mostrar maior efeito ototóxico do que a carboplatina usada no tratamento da criança do caso 1. De fato, também ILVESKOSKI et al.⁸⁾

Figura 1. Audiometria tonal liminar, limiar de recepção de fala (SRT) e reflexoestapedianos da orelha direita (OD) e da orelha esquerda (OE).



SRT		Reflexo Estapediano			
		500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
OD	20 dB	OD 90 dB	90 dB	95 dB	120 dB
OE	20 dB	OE 95 dB	90 dB	110 dB	Ø

observaram que os fatores de risco para perda auditiva são: idade, dose cumulativa de cisplatina e prejuízo da função renal. Na presença de um desses fatores, o risco para perda auditiva é superior a 50%.

A audiometria tonal pôde ser realizada na paciente do caso 2 devido à sua idade, o que não ocorreu com o paciente do caso 1, que ainda não têm idade suficiente para colaborar no condicionamento das respostas dos limiares auditivos. Nesses casos é que se faz absolutamente necessária a realização da pesquisa das Emissões Otoacústicas Transientes Evocadas pois é o método mais confiável para crianças em idades onde não obtemos a atenção necessária para a realização de testes subjetivos.

LITTMAN et al.¹¹ realizaram monitorização auditiva com Emissões Otoacústicas Produto de Distorção e Audiometria Tonal, em uma criança portadora de meduloblastoma tratada com cisplatina, radioterapia, etoposide no primeiro ciclo e ciclofosfamida e vincristina, no segundo ciclo. Na avaliação após o primeiro ciclo observaram ausência de respostas das emissões otoacústicas a partir de 2kHz com limiares auditivos normais. Na avaliação seguinte a

criança apresentou audiometria com limiares auditivos rebaixados a partir de 2kHz, confirmando os resultados apontados pelas emissões na avaliação anterior. Os autores confirmam que a pesquisa das emissões otoacústicas representa um instrumento confiável para a detecção precoce de perda auditiva induzida por ototoxicidade.

Vimos através dessas considerações colocar a importância da monitorização auditiva para maiores esclarecimentos quanto ao efeito ototóxico das drogas quimioterápicas utilizadas no tratamento dos tumores, como uma terapêutica única ou combinada.

Conclusão

O teste de emissões otoacústicas é um teste adequado para monitorar a audição de crianças portadoras de câncer, desde que o paciente tenha presença de emissões otoacústicas na primeira avaliação e seja acompanhado sucessivamente durante o tratamento.

Através desses dois casos podemos observar que a cisplatina mesmo sendo administrada em menor quantidade sugere maior ototoxicidade que a carboplatina.

Abstract

Retinoblastoma is the most common malignant tumor in childhood (0 - 4 years old) occurring unilaterally or bilaterally. The therapeutical means used are enucleation, external beam radiation, photocoagulation, chemotherapy, cryotherapy and Cobalt 60 plaque radiotherapy according to ophthalmologic evaluation. Among the chemotherapeutic drugs, carboplatin and the cisplatin (CDDP) are used. Ototoxicity is one of the most frequently side effects caused by these drugs resulting in cochlea lesions, leading to hearing loss. The importance of auditory monitoring during the chemotherapy treatment and the reliability of Otoacoustic Emissions (OAE) were the objectives of this study.

Two cases of retinoblastoma are presented. One treated with carboplatin and the other with cisplatin. Auditory monitoring was performed by the measure of transient evoked otoacoustic emission with ILO 88 program, before, during and after the chemotherapy. The absence of transient evoked otoacoustic emission was observed in the child who received CDDP. Considering the fact that children with retinoblastoma may present a total vision deficit, the hearing loss is highly hazardous due to the phase of the language acquisition they are going through, and due to their neuro-psycho-motor development. The early detection of the hearing loss is essential to avoid the progression of deafness and to enable the speech therapist to advise the school and the family more adequately.

Referências Bibliográficas

- Allen GC, Tiu C, Koike K, Ritchey AK, Kurs-Lasky M, Wax MK. Transient-evoked otoacoustic emissions children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:584-8.
- Arslan E, Orzan E, Santarelli R. Global problem of drug induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884:1-15.
- Bensadon RL. Estudo Clínico e Audiológico da ototoxicidade da Cisplatina comparação entre os exames de audimetria tonal convencional, audiometria de altas frequências e emissões otoacústicas. São Paulo; 1998. [Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina da USP]
- Donaldson SS, Egbert PR, Newsham I, Cavene WK. Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.699-716.
- Hainsworth JD, Burnett LS, Jones HW, Grosh WW, Johnson DH, Greco FA. High-dose Cis-platin combination chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1990; 8:502-8.
- Hurley RM, Musiek FE. Effectiveness of transient-evoked otoacoustic emissions (TEOAE) in predicting hearing level. *J Am Acad Audiol* 1994; 5:195-203.
- Hussain DM, Gorga MP, Neely ST, Keefe DH, Peters J. Transient evoked otoacoustic emissions in patients with normal hearing and in patients with hearing loss. *Ear Hear* 1998; 19:434-49.
- Ilveskoski I, Saarinen UM., Wiklund T, et al. Ototoxicity in children with malignant brain tumor treated with the "8 in 1" chemotherapy protocol. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27:26-31.
- Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978; 64:1386-91.
- Kobayashi H, Ohashi N, Watanabe Y, Mizukoshi K. Clinical features of cis-platin vestibulo toxicity and hearing loss. *Otorhinolaryngology* 1987; 49:67-72.
- Littman TA, Magruder A, Strother DR. Monitoring and predicting ototoxic damage using distortion-product otoacoustic emissions: pediatric case study. *J Am Acad Audiol* 1998; 9:257-62.
- Margolis RH, Shanks JE. Tympanometry. In: Katz J, editor. *Tratado de audiologia clinica*. São Paulo: Manole, 1989. p.444-82.

13. Oliveira JAA. Ototoxicidade. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JA, editores. *Otorrinolaringologia*. Porto Alegre: Artes Medicas Sul; 1994. p.215-21.
14. Pasic RT, Dobie RA. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991; 101:985-91.
15. Reese AB, Illsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Ophthalmol Otolaryngol* 1963; 67:164-72.
16. Rybak LP. Ototoxicity and antineoplastic drugs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 7:239-43.
17. Schweitzer VG, Hawkin, JE, Lilly DJ, et al. Ototoxic and nephrotoxic effects of combined treatment with cis-diamminedichloroplatinum and canamycin in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 92:38-49.
18. Shields CL, Shields JA. Recent development in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36:80-8.
19. Vohr BR, White KR, Maxon AB, Johnson MJ. Factors affecting the interpretation of transient evoked otoacoustic emission results in neonatal hearing screening. *Semin Hear* 1993; 14:57-72.
20. Walsh TJ, Clark AW, Parhad IM, Green WR. Neurotoxic effects of cisplatin therapy. *Arch Neurol* 1982; 39:719-20.
21. Weatherly RA, Owens JJ, Catlin FI, Mahoney DH. Cis-Platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991; 101:917-24.
22. Wolff JA, Boesel C, Ellsworth R, et al. Extraocular retinoblastoma. New York: 1978. (Childrens Cancer Study Group Protocol CCSG – 962).
23. Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emission and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 25:73-80.
24. Yasbeck A, Santos FRG, Antoneli CG, Erwenne CM. Retinoblastoma: correlação clínico epidemiológica em 451 casos brasileiros. *Acta Oncol Bras* 2000; 20:153-8