Аудиометрични изследвания при пациенти с β -таласемичен синдром

Audiological examination by patients with β -thalassemic syndrome

П. Ненчева¹, П. Руев¹, П. Димов¹, М. Рангелова², Д. Стоянова³

¹Клиника УНГ-болести, МБАЛ – Ст. Загора (Университетска)

²Сектор по таласемии, НЦХТ – София

³Кабинет по таласемия, СБАЛДБ – София

P. Nencheva, P. Rouev, P. Dimov, M. Rangelova, D. Stoyanova

Abstract

Introduction: As a reason for hearing disorders by patients with thalassemic syndromes are underlined the ototoxicity of deferoxamine in the therapy of the thalassemia.

Objective: The aim of the study is to establish the presence of hearing disorders by patients with thalassemic syndromes under regular haemotransfusions and chelating therapy.

Study design: Multicentre prospective research - ENT Clinic, Paediatric Clinic, Therapeutic Clinic, Medicine Faculty, Stara Zagora; 6-th Therapeutic Department, District Hospital "Prof. S. Kirkovich", Stara Zagora; Sector of Thalassemia, Paediatric Hospital, Sofia; Sector of Thalassemia, National Centre of Transfusiology, Sofia.

Material and Methods: 63 patients with β -thalassemia under regular haemotransfusions and chelating therapy were examined. For the assessment of the hearing function were used otoacoustic emissions, audiometry and brainstem evoked potentials.

Results: By 15 patients with thalassemic syndromes (23.81%) were registreted abnormal audiogram's – neurosensorial hearing disorder. By 4 of them the hearing disorder was combining.

Discussion: Our results by assessment of the hearing function are not so different of the results in the studies of many authors.

Key words: β -thalassemia, hearing disorders, chelating therapy

Резюме

Увод: Като причина за намаление на слуха при таласемични пациенти се изтъква ототоксичното действие на хелатиращия агент deferoxamine в хода на лечението.

Цел: Целта на настоящото проучване е да се установи наличието на слухови увреждания при пациенти с β -таласемичен синдром, подложени на редовна хемотрансфузионна и хелатираща терапия.

Въведение

Повечето проучвания на слуховите увреждания при пациенти с β -таласемия са от региони, в които честотата на таласемичните синдроми е по-висока от тази в България. По данни на лабораторията по молекулярна патология към Медицински университет – София пациентите с установен генетично β -таласемичен синдром в България са 214 [10]. Таласемичните синдроми са разпространени главно в районите на Средиземноморието, Северна Африка и Азия. Сравнително по-високата честота на таласемията се обяснява с устойчивостта на хетерозиготите за β -таласемия към маларията [7].

При повечето проучвания проследяването на слуховите увреждания при пациенти с β -таласемичен синдром е за различен период от време, като средно то варира между 3 и 5 години. Основно слуховите увреждания са невросензорни, и то във високочестотния диапазон. Честотата на слуховите увреждания варира в широки граници – от 1.95% до 66.7%, като средната честота на невросензорна слухова загуба при пациенти с β -таласемия е между 20-33% [2, 5].

Като основна причина за хипоакузис при изследваните пациенти с β -таласемия повечето автори изтъкват ототоксичното действие на хелатиращия агент deferoxamine, като във високи дози deferoxamine проявява ототоксичност, която при част от болните е

Дизайн на статията: Мултицентрово проспективно проучване от: Клиника ОРЛ, Клиника по педиатрия, Клиника по вътрешни болести, Медицински факултет, Стара Загора; VI Вътрешно отделение, МБАЛ “Проф. Ст. Киркович” - Стара Загора; Кабинет по таласемия, СБАЛДБ, София; Сектор по таласемии, НЦХТ, София.

Материал и методи: Изследвани са 63 пациенти с β -таласемичен синдром, подложени на редовна хемотрансфузионна и хелатираща терапия. За оценка на слуховата функция са използвани тимпанометрия, отоакустични емисии, прагова аудиометрия и слухови стволови евокирани потенциали.

Резултати: При 15 от изследваните от нас пациенти (23.81%) регистрирахме абнормни аудиограми – лекостепенна невро-сензорна слухова загуба. При 4 от тях се касаеше за комбинирано намален слух.

Обсъждане: Получените от нас резултати при изследването на слуховата функция на пациенти с таласемичен синдром не се отличават съществено от данните в достъпната литература.

Ключови думи: β -таласемичен синдром, намаление на слуха, хелатираща терапия, оценка на слуха.

обратима след оптимизиране на терапевтичната доза и схемата на лечение [2].

Цел

В настоящото проучване си поставихме за цел да изследваме проявата на слухови нарушения при пациенти с β -таласемия майор, подложени на редовна хемотрансфузионна и хелатираща терапия.

Материал и методи

Проспективното проучване се провежда в четири центъра на територията на България - Клиника ОРЛ, Клиника по педиатрия, Клиника по вътрешни болести, Медицински факултет, Стара Загора; VI Вътрешно отделение, МБАЛ “Проф. Ст. Киркович” – Стара Загора; Кабинет по таласемия, СБАЛДБ, София; Сектор по таласемии, НЦХТ, София.

В проучването участват 63 пациенти с β -таласемия, подложени на редовна хемотрансфузионна терапия веднъж на три седмици в зависимост от претрансфузионния хемоглобин и хелатираща терапия за пет дни в седмицата в доза съобразно телесното тегло. Популационните данни за групата пациенти са представени на Фиг. 1.

Фиг. 1. Разпределение на пациентите по пол и възраст

Основните клиничко-диагностични методи за изследване на слуховата функция при пациентите с таласемичен синдром са тонална прагова аудиометрия, отоакустични емисии и слухови стволови евокирани потенциали. За определяне характера и степента на намаления слух при изследваните от нас пациенти бе използвана тонална прагова аудиометрия, извършена с аудиометър – модел Grahnert Pracitronic GmbH, 2000. Използвана е Caldwell Excel за слухови стволови евокирани потенциали и DPOAE тест система – MAICO ERO SCAN Screener за регистриране на дисторзионни продукти на отоакустични емисии.

Резултати

Субективно намален слух регистрирахме само при един от изследваните 63 пациенти с β -таласемия (1.58%, $n = 63$). При него отчетохме намален минимален праг на слуха за въздушна проводимост на дясно ухо 50 dB за честотите 125÷1000 Hz, 35 dB за 2000 Hz, 40 dB за 4000÷6000 Hz и 45 dB за 8000 Hz. При този пациент въздушно-костният интервал беше със стойност над 30 dB при честоти 125÷1000 и 8000 Hz за дясното ухо и близък до 30 dB за честоти 2000 и 4000 Hz. Аудиометричният Weber латерализираше надясно. В случая се касаеше за хроничен серозен отит. Данните от праговата аудиометрия корелираха с обективното състояние на тъпанчевата мембрана

на дясното ухо. При други 15 пациенти (23.81%) регистрирахме абнормни аудиограми, като при 4 от тях се касаеше за комбинирано намаление на слуха. Регистрираната от нас средна стойност на въздушния праг на слуха за дясното ухо беше в границите 19.68÷22.17 dB, а тази за лявото ухо съответно 17.53÷19.12 dB. При изследването на костната проводимост отчетохме стойности за дясното ухо в границите 9.04÷11.11 dB, а за лявото – 7.53÷8.65 dB. Средните стойности за минимален праг на слуха за въздушната проводимост на дясното и лявото ухо варират, като тези на дясното ухо са над 20 dB, а тези на лявото ухо – под посочената стойност (Фиг. 2).

Фиг. 2. Диаграма на разпределението на основните статистически данни, касаещи минималния праг на слуха при съответните честоти за двете уши (d-дясно ухо; s-ляво ухо)

Намаление на минималния праг на слуха за дясното ухо над 25 dB за честота 125 Hz се отчете при 8 пациенти (12.69%); за 250 Hz при 7 пациенти (11.10 %); за 500 Hz при 11 пациенти (17.74%); за

1000 и 2000 Hz при 9 пациенти (14.28%); за 4000 Hz при 5 пациенти (7.92%); за 8000 Hz при 10 пациенти (15.85%) (Табл. 1).

Таблица 1. Основни статистически данни относно намалението на слуха в dB за въздушната проводимост на дясното ухо.

Hz	N	Mean	SD	Min	Max	Брой с намален слух над 25 dB	Брой с намален слух над 25 dB [%]
d125a	63	20,87302	7,101776	5,00	50,00	8	12,69
d250a	63	21,50794	7,050219	0,00	50,00	7	11,10
d500a	63	22,12698	6,685304	10,00	50,00	11	17,74
d1000a	63	22,17460	7,174191	10,00	50,00	9	14,28
d2000a	63	21,74603	5,619575	10,00	35,00	9	14,28
d4000a	63	19,68254	5,670596	5,00	40,00	5	7,92
d8000a	63	20,07937	7,322748	10,00	45,00	10	15,85

Стойности на минималния праг на слуха за костна проводимост на дясното ухо над 15 dB при честота 125 Hz бяха отчетени при 4 пациенти (6.44%), за 250 Hz при 7.92% (5 пациента); за 500 и 2000 Hz

при 7 пациенти (11.11%); за 1000 и 8000 Hz при 8 пациенти (12.96%) и за 4000 Hz при 3 пациенти (4.76%) (Табл. 2).

Таблица 2. Основни статистически данни относно намалението на слуха в dB за костната проводимост на дясното ухо

	N	Mean	SD	Min	Max	Брой с намален слух над 15 dB	Брой с намален слух над 15 dB [%]
d125b	63	9,90476	5,615975	0,00	30,00	4	6,44
d250b	63	10,85714	5,622125	0,00	30,00	5	7,92
d500b	63	10,87302	5,502176	0,00	30,00	7	11,11
d1000b	63	11,11111	5,421317	0,00	25,00	8	12,96
d2000b	63	10,87302	4,712687	0,00	20,00	7	11,11
d4000b	63	9,04762	4,477285	0,00	20,00	3	4,76
d8000b	63	9,60317	5,771285	0,00	25,00	7	12,96

Намаление на минималния праг на слуха за лявото ухо над 25 dB за честота 125 Hz се отчете при 2 пациенти (3.17%); за 250÷500 Hz при 1.58% или

1 пациент; за 1000 и 4000 Hz при 3.17% (2 пациенти); за 2000 Hz при 3 (4.76%); за 8000 Hz при 5 пациенти (7.92%) (Табл. 3).

Таблица 3. Основни статистически данни относно намалението на слуха в dB за въздушната проводимост на лявото ухо

Hz	N	Mean	SD	Min	Max	Брой с намален слух над 25 dB	Брой с намален слух над 25 dB [%]
s125a	63	18,57143	4,953703	10,00	30,00	2	3,17
s250a	63	18,88889	4,789475	10,00	30,00	1	1,58
s500a	63	19,12698	4,880812	5,00	30,00	1	1,58
s1000a	63	18,80952	5,366735	5,00	40,00	2	3,17
s2000a	63	18,41270	4,383381	10,00	30,00	3	4,76
s4000a	63	17,53968	4,989749	10,00	35,00	2	3,17
s8000a	63	18,33333	6,839166	5,00	40,00	5	7,92

Стойности на минималния праг на слуха за костна проводимост на лявото ухо над 15 dB при честота 125÷500 Hz не бяха отчетени при нито един от пациентите; за 1000 Hz при 1 пациент (1.58%); за 2000÷4000 Hz при 2 пациенти (3.17%) и за 8000 Hz при 5 пациенти (7.92%) (Табл. 4).

При всички 63 пациенти беше извършено обективно изследване на слуха чрез DPOAE. Прави впечатление фактът, че малка част от пациентите (8 за дясно ухо и 7 за ляво) са показали положителен отговор на скрининг-теста. При 34.92% за дясното

ухо и при 33.33% за лявото ухо скрининг-тестът не отчита положителна реакция. Отрицателните отговори са съответно 33 (52.38%) за дясното ухо и 35 (55.55%) за лявото ухо. Желателно е изследването за отоакустични емисии да бъде повторено съгласно протокола за изследване (Табл. 5, 6). При 11 пациенти (17.46%) бяха направени слухови стволови евокирани потенциали. При всички изследвани пациенти с изключение на един се регистрира V-вълна при 35 dB двустранно след click-стимулация.

Таблица 4. Основни статистически данни относно намалението на слуха в dB за костната проводимост на лявото ухо

Hz	N	Mean	SD	Min	Max	Брой с намален слух над 15 dB	Брой с намален слух над 15 dB [%]
S125b	63	7,85714	4,184677	0,00	15,00	0	0
S250b	63	8,65079	4,326060	0,00	15,00	0	0
S500b	63	8,63492	4,151570	0,00	15,00	0	0
s1000b	63	8,49206	4,272466	0,00	25,00	1	1,58
s2000b	63	8,49206	3,876617	0,00	20,00	2	3,17
s4000b	63	7,53968	4,478715	0,00	20,00	2	3,17
s8000b	63	8,17460	5,840735	0,00	25,00	5	7,92

Таблица 5. Разпределение на пациентите по признака DPOAE за дясното ухо

	Брой	% от общия брой	% с натрупване
pass	8	12,69841	12,6984
refer	33	52,38095	65,0794
noisy	22	34,92063	100,0000

Таблица 6. Разпределение на пациентите по признака DPOAE за лявото ухо

	Брой	% от общия брой	% с натрупване
Pass	7	11,11111	11,1111
Refer	35	55,55556	66,6667
Noisy	21	33,33333	100,0000

Обсъждане

Освен невросензорна слухова загуба при пациентите с β -таласемия се установява и звукопроводно намаление на слуха, дължащо се на тонзиларна хипертрофия, аденоидна вегетация, отити, тубарна дисфункция [8]. Cuda et al. описват аудиометрични резултати от изследване на 50 пациенти с хомозиготна β -таласемия, като определят честота на високочестотната слухова загуба в рамките на 14÷26%, като установяват корелация между нивата на Deferoxamine и степента на слуховата загуба [3]. Регистрираната от тях високочестотна слухова загуба е със 7-10% по-висока от честотата на този вид слухова загуба в общата популация. De Espana et al. изследват слуховата функция чрез прагова и високочестотна аудиометрия и евокирани слухови стволкови

потенциали на 20 пациенти, подложени на редовна хемотрансфузионна и хелатираща терапия с Deferoxamine и установяват невросензорна слухова загуба при 15% от пациентите [4]. Това дава основание авторите да заключат, че ототоксичният ефект на Deferoxamine съществува, макар и той да е минимален. Sacco et al. документират при пациенти с β -таласемия честота на невросензорната загуба на слуха в рамките на 19,4%, като според тях тя зависи от дозировката на Deferoxamine и серумното ниво на феритина [9]. Kontzoglou et al. мониторират 104 болни с β -таласемия, като при 20,2% те откриват невросензорна слухова загуба, уни- или билатерално [6]. Ambrosetti et al. установяват чрез отологичен преглед прагова аудиометрия и импедансметрия при 57 β -таласемично болни пациенти на редовна хелатираща терапия с

Deferoxamine в доза 30÷50 mg/kg/24h кондуктивна слухова загуба при 4 пациенти и сензоневрален високочестотен аудиторен дефицит при 22,8% от пациентите [1]. Ние установяваме при 15 от изследваните от нас 63 пациенти с β -таласемия (23,81%) абнормни аудиограми – лекостепенна невросензорна слухова загуба, а при 4 от тях се касае за комбинирано намаление на слуха.

Изводи

- Получените от нас резултати при изследването на слуховата функция на пациенти с таласемичен синдром не се отличават съществено от данните в достъпната ни литература. Регистрираният слухов дефицит е в границите на социално адекватния слух и не смущава социалната адаптация на пациентите.

Литература:

- Ambrosetti U, Donde E, Piatti G, Cappellini MD. Audiological evaluation in adult beta-thalassemia major patients under regular chelation treatment. *Pharmacol Res.* 2000; 42(5): 485-7.
- Cohen A, Martin M, Mizanin J, Konkle DF, Schwartz E. Vision and hearing during deferoxamine therapy. *J Pediatr.* 1990; 117(2 Pt 1): 326-30.
- Cuda D, De Benedetto M, Leante M, Corvaglia E. The prevalence and evolution of hypoaacusis in Cooley's disease *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1991; 11(5): 471-81.
- De Espana R, Biurrun O, Lorente J, Valls J, Orteu N, Traserra J. Otorotoxicity of deferoxamine. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 1992; 19(4): 341-7.
- De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, Vullo C. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr.* 1996; 155(5): 368-72.
- Kontzoglou G, Koussi A, Economou M, Tsatra I, Perifanis V, Noussios G, Athanassiou-Metaxa M. Long term audiological evaluation of beta-thalassemic patients. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2004; 58(2): 113-7.
- Luzzato L et al. Increased suckling of parasitized erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle-cell trait. *Lancet.* 1970; 1:319.
- Onerci M, Aslan S, Gumruk F, Aksoy S, Belgin E, Ozcelik T, Altay C. Audiologic and impedancemetric findings within thalassaemic patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994; 28(2-3): 167-72.
- Sacco M, Meleleo D, Tricarico N, Greco Miani A, Serra E, Parlatore L. Evaluation of desferrioxamine ototoxicity in thalassemic patients. Follow-up over a 5-year period and results. *Minerva Pediatr.* 1994; 46(5): 225-30.
- Лаборатория по молекулярна патология: β -таласемия (OMIM 141900), СБАЛАГ „Майчин дом“, Медицински университет – София; <http://www.lmpbg.org/lib/dd1.htm>.