

# Toxické neuropatie

**MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., MUDr. Daniel Baumgartner, MUDr. Veronika Potočková**

Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Toxické neuropatie jsou významnou součástí diferenciální diagnostiky idiopatických neuropatií v dospělém věku. Neuropatické symptomy a jejich elektromyografická charakteristika se neliší od drtivé většiny jiných, získaných i hereditárních, neuropatií. Diagnostický algoritmus se opírá hlavně o cílenou anamnézu pracovní a farmakologickou s průkazem relevantní expozice toxické látky či medikaci a o celkové vyšetření pacienta, včetně dalších orgánových systémů. Důležitá je speciální laboratorní diagnostika k průkazu toxických látek nebo jejich metabolitů v krvi a moči. Nezbytná je spolupráce s experty v oblasti průmyslové neurotoxikologie. Ve většině případů ukončení neurotoxické medikace, podpora eliminace toxické látky či vyřazení pracovníka z toxického prostředí, doplněné symptomatickou léčbou, vede ke zlepšení neuropatie. Znalost toxického účinku léků či průmyslových neurotoxinů je zásadní pro účinnou prevenci vzniku toxických neuropatií.

**Klíčová slova:** toxické neuropatie, neurotoxita, polékové neuropatie, těžké kovy.

## Toxic neuropathies

Toxic neuropathies play an important part of differential diagnosis in idiopathic neuropathies in adults. Unfortunately, neuropathic symptoms and electromyographic findings resembling other acquired or inherited neuropathies. The careful medical history, including detailed occupational and drug history with relevant data, related to neurotoxic exposure and general physical examination, plays a key role in their diagnostic algorithm. Very important are special laboratory examinations confirmed toxic agents or their metabolites in blood and urine. The cooperation with the experts in industrial neurotoxicology is recommended. The correct considerations regarding interruption toxic treatment or finish exposure to toxic environment with further symptomatic treatment are leading to improvement of peripheral neuropathy. Our knowledge about toxic drugs or industrial toxins constitute a good background for effective prevention of toxic neuropathies.

**Key words:** toxic neuropathies, neurotoxicity, drug induced neuropathies, heavy metals.

## Úvod

V klinické praxi se většina neurologů setkává s periferními neuropatiemi, které nemají jasnou příčinu a jsou tzv. idiopatické. Jejich prevalence stoupá s věkem a postihují hlavně seniory. Po vyloučení diabetické nebo zánětlivé neuropatie přicházejí v úvahu i neuropatie toxické. Jejich diagnostika je však obtížná, protože se většinou svým klinickým ani elektrofyzilogickým obrazem ničím výjimečným neliší od většiny distálních symetrických periferních polyneuropatií a toxická příčina se odhalí se zpožděním a na základě pečlivé pracovní, epidemiologické nebo lékové anamnézy, celkového vyšetření

a laboratorních testů. Za uplynulých 20 let se situace v oblasti neurotoxikologie změnila k lepšímu ve smyslu zlepšení pracovních podmínek v průmyslu, kde platí přísnější hygienické normy a více se dodržují. Na druhé straně přibývá léčivých přípravků, zejména v onkologii a revmatologii, kde je neurotoxický efekt častým vedlejším nežádoucím účinkem efektivní léčby a může vést i k její limitaci. Samostatnou kapitolu pak představuje v rozvojových i rozvinutých zemích periferní neuropatie vyvolaná nadměrnou konzumací alkoholu. V populaci seniorů se setkáváme stále častěji s potenciací např. diabetické či zánětlivé neuropatie působením některých

léků, které senioři obvykle v hojné míře užívají. Dalším faktorem, který hraje v posledních letech roli, je i turistika, neboť stále více našich občanů vyhledává exotické destinace v Asii či Africe a ochutnávají exotická jídla s různými druhy koření, mořských plodů, které mohou být neurotoxické. Můžeme konstatovat, že na toxické neuropatie bychom měli myslet vždy, když není jasná příčina neuropatie.

## Obecná charakteristika toxických neuropatií

Toxické neuropatie vznikají obvykle přímým toxickým vlivem dané látky na axon



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., radim.mazanec@email.cz  
Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole  
V Úvalu 86, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(1): 20–24  
Článek přijat redakcí: 5. 10. 2016  
Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2016

**Tab. 1.** Obecná kritéria toxického původu nemoci (Bradford Hill Criteria) (Hill, 1965; Ehler, 2010)

Začátek nemoci má souvislost s expozicí toxické látky (časový vztah)
Charakter klinické poruchy je v souladu s biologickou toxicitou látky (biologický efekt)
Existuje vztah mezi dávkou toxinu a klinickým nálezem (biologický gradient)
Odstranění toxické látky má vést ke zlepšení klinického nálezu či alespoň k zástavě progresu (koherence)
Existuje experimentální zvířecí model
Jsou k dispozici epidemiologické studie či kazuistická sdělení
Byly vyloučeny jiné příčiny klinické poruchy (diferenciální diagnostika)

a axoplazmatický transport. Kromě těchto základních patogenetických mechanismů se na vzniku poruchy mohou podílet i poruchy mitochondrií a poškození DNA (cytostatika) či blokáda sodíkových iontových kanálů (tetrodotoxin, saxitoxin). Postiženy mohou být míšní neurony, neurony ve spinálních gangliích, míšní kořeny, nervové plexy i periferní nervy. Častější jsou axonální polyneuropatie, ale mohou se vyskytovat i primárně demyelinizační formy (organická rozpustidla, léky), které vykazují distální symetrickou senzitivní nebo senzitivně motorickou distribuci. Postižení nervových vláken má charakter závislosti na délce nervového vlákna („length-dependent neuropathy“ nebo „dying back neuropathy“) s primárním postižením distálních částí dolních končetin. Existují však i toxické neuropatie s primárními projevy na horních končetinách (např. otrava olovem). Kromě objektivního neurologického nálezu je zásadním testem elektromyografické vyšetření (EMG), které umožní stanovit přesný rozsah a charakter postižení např. převážně motorické (arsen, sirovodík, N-hexan, amiodaron, perhexilin) nebo převážně senzitivní neuropatie či neuronopatie (metronidazol, furantoin, etylalkohol, pyridoxin, thalium). Méně často se můžeme setkat s obrazem asymetrického postižení či multifokální léze (trichloretylén, olovo, L-tryptofan). EMG ve většině případů umožní rozpoznat léze neuronální, axonální nebo demyelinizační podle charakteru kondukční abnormality.

## Kdy myslet na toxickou neuropatii?

Posoudit kauzální vztah mezi existující neuropatií a toxickou látkou, jak to nabízí klasická „Bradford Hill Criteria“ z r. 1965 (tabulka 1), je obtížné, protože většina pacientů nevykazuje další projevy intoxikace např. Meesovy linie nebo kožní změny v iniciálním stadiu neuropatie.

**Rychlost, s jakou se periferní neuropatie vyvine, závisí na několika faktorech, jako je typ toxické látky, velikost dávky, délka expozice a na stavu exponovaného organismu.** Průběh může být subakutní s přechodem do chronické

poruchy, obvykle je problémem spíše dlouhá expozice toxické látky, obtížné určení souvislosti mezi velikostí dávky a stupněm postižení periferních nervů a jediným průkazem může být zlepšení či stabilizace neuropatie po ukončení expozice toxické látky či léku. Určitým východiskem je skutečnost, že periferní neurotoxiny jsou také systémové jedy a je možné najít podporu pro toxickou etiologii při celkovém vyšetření pacienta (kožní, gastrointestinální, autonomní příznaky) a v laboratorních testech (krev, moč). Pokud je neuropatie indukovaná jinými léky než cytostatiky, označuje se jako **drug induced peripheral neuropathy (DIPN)**, pokud je neuropatie indukovaná cytostatiky, označuje se jako **chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN)** a zabývá se jí samostatná kapitola v tomto čísle.

## Diagnostika toxických neuropatií

Odhalit souvislost mezi existující neuropatií a neurotoxinem je často obtížné a vyžaduje zkušenost na straně vyšetřujícího. Jednodušší je situace u neuropatií indukovaných toxiny z pracovního nebo životního prostředí. Klíčovou roli má správně odebraná anamnéza. Pečlivý rozbor zahrnuje podrobnou pracovní anamnézu s pokud možno přesnými údaji o pracovním prostředí a pracovních návycích, o expozici potenciálním neurotoxinem a to nejen v zaměstnání. Velký význam mají informace o domácím prostředí (zdroj pitné vody, dílny, sklady v okolí bydliště, práce na zahradě – organická rozpustidla, organofosfáty). V současné době se stále více setkáváme s řadou rekreačních drog nebo návykových látek užívaných perorálně nebo nazálně. Při nadměrném užití často vedou k emergentním stavům s poruchou vě-

domí, k pozičním traumatům periferních nervů i k neuropatiím, které se mohou rozvinout během několika dnů až týdnů (kokain, crack, amfetaminy, extáze, heroin, LSD). Nezbytný je podrobný retrospektivní i aktuální přehled medikace, vitaminů či dalších potravinových doplňků, včetně denních dávek léků a jejich změn. V rámci diferenciální diagnostiky je nutné zvažovat senzitivní neuronopatie (ganglionopatie) zánětlivé či paraneoplastické nebo spinální poruchy např. myelitidy.

Objektivní vyšetření vyžaduje komplexní posouzení celkového zdravotního stavu s důrazem nejen na poruchy somatických nervů, ale i na zhodnocení autonomní dysfunkce. U toxických neuropatií se obvykle setkáváme s typickým vývojem neuropatických symptomů, které se často projeví senzitivními poruchami, nejprve na prstech nohou s pozvolnou ascendentní progresí. Senzitivní neuropatické symptomy jsou jak negativní při postižení silných a dobře myelinizovaných vláken Aβ (znecitlivění a otupělost prstů nohou i rukou, nebolestivé parestezie), tak pozitivní při postižení tenkých vláken Aδ C (pálivé, palčivé bolesti, dysestezie či allodynie a hyperalgezie) v typické punčochové a rukavicové distribuci. Mohou vést k syndromu neklinických nohou či k poruchám stability v souvislosti s poruchami propriocepce (senzitivní ataxií). Motorické symptomy zahrnují únavu a slabost nohou či bolestivé krampe. Výjimečně čistě motorické symptomy dominují např. amiodaron, sirouhlík (Bleecker, 1994). Důležité je, že se některé intoxikace vymykají z obvyklého obrazu polyneuropatického syndromu např. při otravě olovem dochází k oslabení hlavně extenzorů ruky a prstů, které může být asymetrické. Další neuropatické symptomy pramení z autonomní dysfunkce např. hyper či hypohidróza, průjem či zácpa, poruchy močové kontinence a sexuální dysfunkce, ortostatická hypotenze a palpitace. Příznaky autonomní dysfunkce se objevují později než senzitivní symptomy a jsou

**Tab. 2.** Přehled nejčastějších neuropatických symptomů u toxických neuropatií

Poruchy čití punčochové a rukavicové distribuce – pozitivní i negativní neuropatické symptomy
Neuropatická bolest, bolestivé křeče a fascikulace
Ascendentní progresse neuropatických symptomů, včetně trupu a obličeje
Porucha stability při poruše propriocepce (senzitivní nervy, spinální ganglia, zadní provazce míšní)
Časná a symetrická ztráta šlachookosticových reflexů L5/S2
Oslabená plantární a dorzální flexe nohou spojená s peroneální chůzí
Autonomní dysfunkce – hypo či hyperhidróza, průjem či obstrukce, erektilní dysfunkce, močová inkontinence či retence, ortostatická hypotenze, tachykardie

**Tab. 3.** Toxické neuropatie vyvolané průmyslovými chemickými látkami (Ehler, 2010)

Toxická látka	Typ neuropatie	Komentář
Akrylamid monomer	S>M, A	Ataxie stoje, encefalopatie
Sírouhlík (rozpuštědlo)	S>M, A	Senzitivní příznaky, axonální léze
Hexakarbony (rozpuštědla)	SM, A i D	Inhalace, „coasting“ 2–4 měsíce
Organofosfáty	M>S, A	Vznik neuropatie po 10–20 dnech
Etylén oxid (sterilizace)	SM, A	Inhalace, příznaky rychle mizí po ukončení expozice

S – senzitivní; M – motorické; A – axonální; D – demyelinizační

**Tab. 4.** Toxické neuropatie na podkladě poškození kovy a jejich sloučeninami (Ehler, 2010)

Toxická látka	Typ neuropatie	Komentář
Arzén (insekticid, suicidální či homocidní případy)	SM, A, ale i akutní D	Bolestivé senzitivní příznaky, pak parézy, Meesovy linie, anémie, změny kůže a nehtů
Thalium (rodenticid)	S>M, A	Bolestivá senzitivní neuropatie, alopecie, GI příznaky, anémie
Olovo (baterie, barvy)	M či M>S, A	Motorická neuropatie, více na HK (wrist drop), GI, příznaky, anémie
Rtuť (kovová, páry)	M>S, A	Převážně motorická neuropatie, častá encefalopatie – labilita, tremor

S – senzitivní; M – motorické; A – axonální; D – demyelinizační

často opomíjené (Erdem, 2001). Součástí objektivního vyšetření je hodnocení „kompozitní funkce“, tj. hodnocení šikovnosti, obratnosti a rychlostí pohybových schopností – mobility. Nejčastěji se k jejímu hodnocení užívá modifikované Rankinovy škály nebo indexu Barthelové (England et Asbury, 2004). Kromě neuropatických symptomů je třeba komplexní zhodnocení i dalších orgánových systémů, které mohou být postiženy intoxikací (poruchy gastrointestinální, kožní, kardiovaskulární či renální). Obtížná situace je v časných stádiích intoxikace, kdy další orgánové poruchy, kromě periferní či autonomní neuropatie, nemusí být vyjádřeny. V souvislosti s prognózou vývoje toxické neuropatie je nutné připomenout tzv. **coasting efekt** (progrese neuropatie i po vysazení toxického léku), který je typický zejména pro léčbu cytostatiky např. preparáty platiny (viz další článek věnovaný této problematice).

## Elektromyografické vyšetření

Elektromyografické vyšetření (EMG) představuje „zlatý standard“ v diagnostice poruch periferních nervů, včetně toxických neuropatií. Hraje klíčovou roli nejen pro potvrzení periferní neuropatie, ale odhalí i dosud subklinické léze periferních nervů. Nezbytné je provedení nejen kondukčních studií (testy vodivosti motorickými i senzitivními vlákny), ale i jehlové EMG. Výjimku představuje pouze neuropatie tenkých vláken (NTV), kterou nelze pomocí konvenčních EMG metod prokázat. Zatímco kondukční studie definují typ, distribuci a stupeň poškození periferních nervů, jehlová EMG

prokáže především axonální lézi motorických vláken. Kromě toho jehlová EMG poskytne informaci o aktivitě neurogenní léze (přítomnost částečného nebo úplného denervačního syndromu ve svalech končetin), o reinnervačních změnách akčních potenciálů motorických jednotek (MUP), které vykazují vysokou amplitudu a prodloužené trvání. Toxické neuropatie jsou často axonální a postihují senzitivní i motorická vlákna, což se projevuje hlavně poklesem amplitudy sumačního svalového potenciálu (CMAP) a senzitivního nervového akčního potenciálu (SNAP) při zachované rychlosti vedení motorickými resp. senzitivními vlákny. Postižení je obvykle symetrické s maximem v distálních segmentech (princip „dying back neuropathy“). Převážně motorické poruchy, bez snížené rychlosti vedení, byly popsány např. při intoxikaci arzémem, sirovočím, olovem, amiodaronem, N-hexanem či suraminem. Převážně senzitivní poruchy, bez snížené rychlosti vedení, souvisí s intoxikací např. metronidazolem, nitrofurantoinem, thalidomidem či pyridoxinem. Poruchy nervů typu multifokální mononeuropatie jsou u toxických neuropatií vzácné (např. otrava olovem, trichlorethylenem), stejně jako primárně demyelinizační neuropatie např. intoxikace organickými rozpustidly. **Strategie EMG vyšetření je zásadně vedena tak, že u lehkých neuropatických symptomů vyšetřujeme hlavně symptomatické nervy, naopak u těžkých forem si musíme vybrat méně postižené nervy, abychom vůbec získali nějaké další informace než jen nevybavnost odpovědí na stimuly.** Součástí neurofyziologické diagnostiky

mohou být somatosenzorické potenciály (SEP) nebo motorické evokované potenciály (MEP), které mohou prokázat nejen poruchu funkce periferních nervů, ale i centrálních nervových struktur, zejména míšních drah. Pro zhodnocení autonomní dysfunkce je možné využít jednoduché testy např. sympatické kožní odpovědi (SSR) nebo analýzu variability srdeční frekvence při testech kardiovaskulárních autonomních reflexů (variabilita R-R intervalu).

## Laboratorní diagnostika

Obecně lze laboratorní diagnostiku u toxických neuropatií rozdělit do dvou oblastí. První oblast zahrnuje laboratorní testy, které vyloučí nebo potvrdí jinou příčinu periferní neuropatie např. metabolickou, karenní, zánětlivou, hereditární. Druhá oblast zahrnuje řadu vyšetření krve a moči, které prokazují přítomnost toxických látek či jejich metabolitů v porovnání s normálními hodnotami. Jejich výběr závisí na celé řadě faktorů např. na konkrétním podezřelém neurotoxinu, na vstupu toxinu do organismu (orální–inhalací–kožní), délce expozice (akutní–chronická), poškození jiných orgánů (tyroidea, játra, ledviny, pojivová tkáň, cévy), schopnosti toxinu indukovat další metabolické poruchy či karenní stavy. Cíleně se těmito testy zabývá průmyslová neurotoxikologie či neurofarmakologie, obvykle ve vztahu k jednotlivým toxickým látkám. Klinické studie, které by hodnotily případné synergistické působení toxinů v organismu však chybí (Windbank et Grisold, 2008). Existují další specifické laboratorní testy, které potvrzují různé typy poškození periferních nervů např. funkční (kvantitativní senzitivní testování – QST) či morfologické metody (kožní biopsie, nervová biopsie).

## Vybrané toxické neuropatie dle příčiny

Přehled nejčastějších léků a chemických látek, které se užívají v průmyslových provozech s potenciálem indukovat periferní neuropatii podávají tabulky 3, 4 a 5. Podrobné informace k jednotlivým typům toxických neuropatií přesahují rámec článku a jsou dobře dostupné v literatuře (Ambler, 2013; Erdem, 2001; Lewis, 2003; Umaphathi, 2005; Diezi, 2013). Samostatný článek tohoto čísla pojednává o neuropatiích indukovaných cytostatiky.

**Tab. 5.** Přehled vybraných polékových toxických neuropatií (volně dle Amblera, 2013)

Léky	Typ neuropatie	Komentář
<b>Antimikrobiální</b>		
Chlorochin	SM, DA	myopatie
Dapson	M, DA	atrofie optiku
Isoniazid	SM, DA	pyridoxinový antagonist
Metronidazol	S, DA	
Nitrofurantoin	SM, DA	
<b>Antivirotika (NRTI)</b>		
Didanosin (ddI)	SM, DA	
Fialuridin (FIAU)	S, DA	ireverzibilní neuropatie, také myopatie
Zalcitabin (ddC)	SM, DA	jeden z nejtoxičtějších NRTI
<b>Kardiovaskulární</b>		
Amiodaron	SM, SD	lysosomální lamelární inkluze, myopatie
Hydralazin	SM, DA	pyridoxinový antagonist
Perhexilin	SM, SD	tukové inkluze
<b>Ostatní</b>		
Kolchicin	SM, DA	neuro-myopatie, zvýšená CK
Disulfiram	SM, DA	
NO (oxid dusíku)	S, DA	
Pyridoxin	S, SN, DA	dávky >250 mg/d

DA – distální axonopatie; M – motorická; SN – senzitivní neuronopatie; NRTI – inhibitor reverzní transkriptázy na bázi nukleosidových analogů; S – senzitivní; SD – segmentální demyelinizace; SM – senzitivně motorická neuropatie

## Alkoholová neuropatie

Prevalence periferní neuropatie u chronických alkoholiků se pouze odhaduje mezi 25–66 % a postihuje častěji ženy (Ambler, 2013). Za nejvýznamnější faktor se považuje délka konzumace a celková dávka alkoholu. Kromě periferní neuropatie dochází po mnohaleté konzumaci alkoholu k poškození mozku (epileptické záchvaty, Wernickeova encefalopatie), jaterní lézi (cirhóza), nízké hmotnosti s hypalbuminemií. V patogenezi se uplatňuje více než přímý toxický vliv alkoholu na axon i nutriční a vitaminová deficeience a porucha utilizace, především thiaminu. Etanol snižuje jeho resorbci ze střeva, snižuje jeho zásoby v játrech a brání jeho fosforylaci, která ho konvertuje na aktivní formu (Ambler, 2013). Rozlišují se dvě základní formy alkoholové neuropatie – **bez deficeience thiaminu** (senzitivní a bolestivá distální neuropatie s poruchou tenkých vlá-

ken) a **s deficeincí thiaminu** (senzitivní i motorické příznaky s postižením tenkých i silných vláken). Obvykle se neuropatie manifestuje nejprve senzitivními symptomy na nohách, které splňují kritéria pro neuropatickou bolest (pálivé, palčivé, píchavé, bodavé atd.). Další progresi při pokračující konzumaci alkoholu zahrnuje i postižení silných senzitivních vláken s rozvojem senzitivní ataxie, která se může kombinovat i s ataxií spinální při současné karenci vitaminu B<sub>12</sub>. Motorický deficit je méně nápadný než senzitivní symptomy a je výrazný u plně rozvinutých forem s obrazem chabé paraparézy dolních končetin. Alkoholová neuropatie je často provázená výraznými sudomotorickými poruchami (hyperhidróza) na horních i dolních končetinách v rámci postižení autonomních vláken (vlhké a studené nohy i ruce). Z laboratorních testů nacházíme v běžném biochemickém vyšetření elevaci

transamináz, zejména gama-glutamyltransferázy (GGT), hypalbuminémii a v krevním oběhu často zvětšenou velikost erytrocytu (při deficitu B<sub>12</sub>). V některých laboratořích lze vyšetřit karbohydrát-deficitentní transferin (CDT), který dává informaci o konzumaci etylalkoholu přibližně tři týdny nazpět. EMG typicky prokazuje distální symetrickou axonální senzitivní a motorickou neuropatii. Likvorové vyšetření je normální. Léčba je podmíněná abstinencí a zahrnuje dostatečnou suplementaci thiaminem (obvykle dle stupně poruchy nejprve 100 mg i.v. 1–2 týdny a pak 100 mg/den per os) a dostatečný přísun proteinů. Prognóza je příznivá s tím, že zlepšení neuropatie nastává po mnoha měsících a může být pouze částečné i při dodržování dobré životosprávy, samozřejmě bez alkoholu.

Toxické neuropatie představují nedílnou součást diferenciální diagnostiky idiopatických neuropatií u dospělých pacientů. Hygienicko-epidemiologické regulace a systematická činnost expertů v oboru pracovního lékařství a v sekci průmyslové neurologie a neurotoxikologie ČNS sice přispěla ke snížení rizikových expozic v průmyslu, na druhé straně dochází k nárůstu toxických neuropatií indukovaných léky, což je pro neurology na různých úrovních zdravotní péče aktuální. Připomenout tuto problematiku je hlavním smyslem článku.

### Doporučení pro klinickou praxi při podezření na toxickou neuropatii

Anamnéza – pracovní prostředí, užívané léky, alkohol, zdroj pitné vody, životní prostředí
Průběh neuropatie – časová vazba na expozici toxických látkám či medikaci
Laboratorní testy – vyloučení jiných příčin neuropatie, EMG, speciální testy krve a moče ve spolupráci s experty v oboru Průmyslové neurologie a neurotoxikologie (Sekce ČNS)
Efekt ukončení expozice – vyřazení pracovníka z toxické expozice, ukončení medikace vede ke zlepšení neuropatických symptomů

## LITERATURA

1. Albers JW, Teener JW. Toxic neuropathies. In: Kimura J. (ed) Peripheral nerve diseases. Edinburgh: Elsevier 2006: 669–694.
2. Ambler Z. Poruchy periferních nervů. Triton 2013: 467.
3. Bleeker ML (ed). Occupational and clinical neurotoxicology. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994: 387.
4. Diezi M, Buclin T, Kunzer T. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and

- management. Curr Opin Neurol 2013; 6: 481–488.
5. Ehler E, Latta J. Toxické neuropatie. Neurol. praxi 2010; 11(4): 224–227.
6. Erdem S, Kissel JT, Mendell JR. Toxic neuropathies: drugs, metals and alcohol. In: Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR (eds). Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. Oxford: Oxford Press 2001: 297–343.
7. Hill BA. The environment and disease: association or causa-

tion? Proceedings of the Royal Society of Medicine 1965; 58: 295–300.

8. Lewis RA. Toxic and deficiency neuropathies. Continuum 2003; 9(6): 160–181.
9. Umaphathi T, Chaundry V. Toxic neuropathy. Curr Opin Neurol 2005; 18: 574–580.
10. Windenbank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. JPN 2008; 13: 27–46.