

Neuropatie způsobené etanolem

MUDr. Václav Boček, prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc.

Neurologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FNKV, Praha

Chronický abúzus alkoholu postihuje kromě jiných orgánů také periferní nervový systém. Navzdory vysoké prevalenci mezi alkoholiky zůstává toto postižení často opomíjené. Postižení se týká všech typů nervových vláken včetně tenkých nemyelinizovaných vláken, která vedou bolest. Abúzus alkoholu může způsobit mononeuropatie i polyneuropatie, a to akutně i chronicky. Mechanismus účinku je v zásadě dvojitý: 1) přímé toxické působení etanolu a jeho metabolitu acetaldehydu, 2) interakce alkoholu s metabolismem tiaminu, která vyústí v kareční neuropatii. Dominantní je axonální typ léze nervových vláken, což lze objektivně prokázat pomocí EMG. Léčba je substituční s dodáním tiaminu. Je třeba dbát na dostatečnou nutriční. Pacient by měl mít úplnou abstinenci alkoholu a podstoupit odvykací léčbu pod dohledem psychiatra.

Klíčová slova: abúzus alkoholu, etanol, axonální neuropatie, deficit tiaminu.

Neuropathies due to ethanol abuse

Chronic alcohol abuse may affect among the others also peripheral nervous system. Although high prevalence among alcoholics this group of diseases remains often neglected. Alcohol abuse affects all types of nerve fibers including thin unmyelinated ones mediating pain. The range of damage rise from mono – to polyneuropathies and the disease course may fluctuate from acute to chronic one. Alcohol neuropathy is caused by two dominant pathophysiological mechanisms: 1) direct toxicity of ethanol and its metabolite of acetaldehyde, 2) alcohol interaction with thiamine metabolism resulting in nutritional neuropathy. Axonal damage is the dominant hallmark of neuropathy detectable on EMG. The treatment is substitutional by thiamine administration, dietary and also behavioral (by abstinence often requiring the care of psychiatrist).

Key words: alcohol abuse, ethanol, axonal neuropathy, thiamine deficiency.

Úvod

Poruchy periferních nervů představují ve skupině pravidelných uživatelů alkoholu známý a obvyklý, leč často opomíjený jev. Vyskytují se asi u 2/3 těchto pacientů (Ammendola et al., 2001), častěji jsou postiženy ženy (Ambler, 2013). Jelikož je postižení dáno změnou metabolických nároků na periferní nerv, mohou se etanolem způsobené neuropatie manifestovat v různém rozsahu. Problémy alkoholiků tak mohou fluktuovat od mononeuropatií po difúzní postižení nervů, s rozdílnou rychlostí rozvoje příznaků od akutního po chronický a s postižením různého typu vláken (senzitivní x motorická x autonomní; silná x tenká; myelinizovaná x nemyelinizovaná).

Mechanismus účinku etanolu na periferní nerv

Obecně se předpokládá, že rozvoj onemocnění spojeného s abúzem alkoholu je ze 40–60% dán genetickou dispozicí, zbytek určuje interakce prostředí a genomu (Schuckit, 2009). Rizikovým faktorem pro manifestaci alkoholové neuropatie je spotřeba více než 15 kg alkoholu na kilogram tělesné váhy v průběhu života (Mellion et al., 2011).

Nabízí se v zásadě dva mechanismy účinku alkoholu. První z popisovaných je dán interakcí alkoholu s metabolismem vitamínu B₁, **tiaminu**. Tiamin se účastní řady oxidačně redukčních reakcí a hraje důležitou roli v metabolismu, a to nejen periferního nervu. Ústřední rolí tiaminu

je účast v pyruvátdehydrogenázovém a α-ketoglutarázovém komplexu v mitochondriích. Pyruvátdehydrogenáza katalyzuje přeměnu pyruvátu na acetylkoenzym-A, který následně může být využit v Krebsově cyklu. α-ketoglutarát je součástí Krebsova cyklu samotného. Z toho vyplývá nezbytnost tiaminu v oxidačním metabolismu celého těla, zejména pak v energeticky náročném nervovém systému. Selhávající oxidační fosforylace má za následek hromadění kyslíkových radikálů nejen v mitochondriích ale i v buňce a vede k oxidačnímu stresu (Abdou et Hazel, 2015). Pro centrální a zčásti i periferní nervový systém je tiamin také důležitým kofaktorem v syntéze acetylcholinu a kyseliny γ-aminomáselné (Pácal et al., 2014). Dále umožňuje



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Václav Boček, vaclav.bocek@centrum.cz

Neurologická klinika 3. LF UK a FN KV, Ruská 87, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(3): 172–174

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 21. 1. 2018

aldolázové a ketolázové reakce pentózového cyklu, potřebné pro syntézu nukleových kyselin a lipidů. V neposlední řadě je kofaktorem v přeměnách větvených aminokyselin (Abdou et Hazel, 2015). Alkohol brání absorpci tiaminu v gastrointestinálním traktu, jeho utilizaci v jednotlivých tkáních a skladování v játrech; zároveň také snižuje dostupnost aktivního tiaminu tím, že blokuje jeho fosforylaci na aktivní formu tiamindifosfát. Tímto mechanismem však nejsou uspokojivě vysvětlitelné všechny alkoholové neuropatie (Chopra et Tiwari, 2012).

Již klinici v 19. století viděli příčinu rozvoje polyneuropatie v **toxickém účinku** alkoholu a jeho metabolitů na buňky periferního nervového systému. Oxidací etanolu vzniká acetaldehyd, přičemž oběma je připisován neurotoxický účinek (Mellion et al., 2011; Chopra et Tiwari, 2012). Disulfiram jako inhibitor acetaldehyddehydrogenázy, enzymu zodpovědného za odbourávání acetaldehydu na acetát, může blokadou výše zmíněné dráhy takto způsobovat neuropatickou bolest. Mechanismů toxického účinku se nabízí několik – aktivace míšních mikroglie, poškození glutamatergických a opioidních receptorů, aktivace prozánětlivých cytokinů, apod. To vše může vést k fragmentaci DNA a spuštění programované buněčné smrti – apoptózy (Zeng et al., 2017).

Postižení jednotlivých vláken

Jak již bylo řečeno v úvodu, alkoholem mohou být postiženy všechny typy nervových vláken. Poškození **silných myelinizovaných vláken (A β)** je nejčastěji spojováno s nutričními vlivy a deficitem tiaminu (Zeng et al., 2017). Klinicky se projevuje areflexií, ztrátou vibračního a taktilního citu. Typickým nálezem u alkoholové neuropatie je **axonální postižení**, jehož stupeň lze objektivně prokázat pomocí kondukční a jehlové EMG studie. Při vyšetření vodivosti nervovými vlákny se nachází výrazné snížení amplitudy senzitivních a motorických sumačních akčních potenciálů (SNAP, CMAP) a při jehlové EMG je patrná patologická spontánní aktivita (denervační projevy – fibrilace a pozitivní ostré vlny) nejčastěji při vyšetření akrálních svalů dolních končetin. Kromě léze axonů bylo i na zvířecích modelech prokázáno poškození Schwannových buněk (Melion et al., 2014).

U velké části alkoholiků se v časně fázi polyneuropatie objevují pálivé a bolestivé vjemy s převahou v dolních končetinách. Ty jsou způ-

sobeny poškozením **tenkých myelinizovaných vláken A δ a tenkých nemyelinizovaných C**. Tato vlákna jsou nejvíce poškožována přímým toxickým vlivem alkoholu a acetaldehydu (Mellion et al., 2014).

Autonomní dysfunkce se u pacientů s abúzem alkoholu vyskytují ve zvýšené míře (Nicolosi et al., 2005). K dysautonomním projevům můžeme řadit poruchu motility střev (průjem, zácpa), snížené nebo zvýšené pocení, změny krevního tlaku, apod. Postižení je zprostředkováno nejen toxickým efektem alkoholu na autonomní nervy, ale i přímým poškozením hladké svaloviny střev (Di Ciaula et al., 2016). K posouzení míry postižení autonomního nervového systému lze z neurofyziologických metod použít test sympatické kožní odpovědi (sympathetic skin response – SSR), což je jednoduché vyšetření sudomotorických funkcí, a dále test měření variability srdeční frekvence pomocí RR intervalu. U alkoholiků byla ve zvýšené míře zjištěna alterace SSR (Di Ciaula et al., 2016).

Mononeuropatie

Velmi časté jsou různé „opilecké“ obrny (anglická literatura pro ně má výstižný název „saturday night palsy“) způsobené dlouhodobým otlakem nervu v ebrietě (typicky n. radialis, ale i thoracicus longus při usnutí v hlubokém křesle, nebo n. ischiadicus u pacientů, kteří stráví noc ve strnulé pozici vsedě na záchodové míse). Vyskytují se však i parézy dané přímým toxickým účinkem alkoholu či deficitem tiaminu. Alkoholici jsou tak častěji ohroženi parézou n. ulnaris (Zambelis et al., 2016), referováno bylo i bilaterální postižení n. suralis (Guerrero-Solano et Pardal-Fernandez, 2013). Vyšší spotřeba alkoholu může zhoršit běžné úzinové mononeuropatie, například syndrom karpálního tunelu (Nathan et al., 1996).

Polyneuropatie

Obecně je prevalence polyneuropatií 1–7%, s jasným nárůstem ve stáří. Abúzus alkoholu představuje vedle diabetes mellitus a cytostatické léčby jednu z jejich hlavních příčin (Hanewinkel et al., 2016). Polyneuropatie jsou literárně klasickým příkladem nežádoucího účinku alkoholu na periferní nervový systém. Podle délky rozvoje obtíží rozlišujeme polyneuropatie s akutním začátkem a chronicky probíhající.

Polyneuropatie s akutním začátkem

Alkoholové polyneuropatie s akutním začátkem představují diferenciatně diagnostický problém pro možné riziko záměny s Guillainovým-Barrého syndromem (GBS), zejména jeho axonálními variantami AMAN a AMSAN. Tyto stavy jsou prakticky bezvýhradně způsobeny karentně, tedy nedostatkem tiaminu. Existuje několik vodítek, jež mohou být nápomocná v rozlišení alkoholové polyneuropatie a GBS. V anamnéze bychom se měli zaměřit na abúzus alkoholu a další faktory vedoucí k malnutrici (např. stav po gastrektomii, stav po bariatrické operaci, dále rapidní váhový úbytek či zvracení). Začátek onemocnění se může podobat GBS se zestupnou slabostí končetin, areflexií, dysautonomními příznaky (tachykardií). Na rozdíl od něj však nejsou postiženy hlavové nervy a nebývá respirační insuficience vyžadující ventilační podporu. Likvorologické vyšetření je normální a chybí proteino-cytologická disociace; v krevním obraze může napovědět makrocytóza. Nízké hladiny prealbuminu v séru svědčí pro malnutrici. EMG prokazuje v kondukčních studiích axonální postižení motorických a senzitivních vláken (nízké SNAP, CMAP); při jehlovém vyšetření je u některých pacientů zjištěna abnormální spontánní aktivita v akrálních svalectech, charakteru parciálních denervačních změn (Hamel et Logigian, 2017).

Chronická alkoholová polyneuropatie

Chronické alkoholové polyneuropatie lze rozlišit na alkoholové polyneuropatie s deficitem tiaminu (ALN-TD) a bez něj (ALN) (Koike et al., 2001). Ve skupině ALN (bez deficitu tiaminu) byly u všech pacientů iniciálním příznakem pálivé bolesti v dolních končetinách. Objektivně dominovalo postižení senzitivních nervů se sníženým taktilním citím, ale s relativně malým postižením hybnosti. Samostatné chůze bylo schopno 75 % pacientů. EMG prokázalo pokles amplitudy senzitivních odpovědí s relativně dobře zachovanou amplitudou motorických odpovědí. Biopsie nervu prokázala postižení zejména tenkých nemyelinizovaných vláken. Pacienti s alkoholovou polyneuropatií s deficitem tiaminu (ALN-TD) měli méně dysestezií, postiženi měli i horní končetiny a u všech chyběl reflex Achillovy šlachy. Tito pacienti

Tab. 1. Motorický neurogram naší pacientky. Amplitudy motorických odpovědí jsou nápadně nízké s parciálními bloky vedení, jsou přítomné normální rychlosti vedení n. ulnaris a n. peroneus vlevo, v ostatních nervech je rychlost vedení zpomalená do 20 %; latence F vln jsou v normě

Motorické vedení				
Nerv (snímání)	Distální latence (s)	Amplituda dist./proxim. (mV)	Rychlost vedení (m/s)	F-vlna průměr (ms)
N. ulnaris I. sin. (ADM)	2,45	7,7/ 4,9	45,5	29,2
N. peroneus I. dx. (EDB)	3,85	1,6/ 0,9	37,5	51,3
N. peroneus I. sin. (EDB)	3,70	1,4/ 1,2	47,6	50,8
N. tibialis I. dx. (AH)	3,80	7,8/ 2,8	32,8	54,5
N. tibialis I. sin. (AH)	3,00	10,6/ 4,3	38,6	52,5

ADM – m. abductor digiti minimi; EDB – m. extensor digitorum brevis; AH – m. abductor hallucis

Tab. 2. Senzitivní neurogram u naší pacientky. Nízké amplitudy SNAP (sensory nerve action potential) a jen lehce zpomalené rychlosti vedení svědčí pro převážně axonální neuropatii. H-reflex n. tibialis je oboustranně nevýbavný

Senzitivní vedení		
Nerv (snímání)	Amplituda (mV)	Rychlost vedení (m/s)
N. ulnaris I. sin. (V. prst)	6,8	43,1
N. suralis I. dx. (laterální kotník)	4,0	42,9
N. suralis I. sin. (laterální kotník)	1,7	43,3

Tab. 3. Jehlová EMG u naší pacientky. Zachyceny pouze ojedinělé fascikulace v m. tibialis anterior vlevo

Jehlová EMG						
Sval	Spontánní aktivita				Nábor	
	Inzerční aktivita	Fibrilace	Pozitivní ostré vlny	Fascikulace	Křivka	Časová sumace
M. tibialis anterior I. dx.	Normální	0	0	Nenalezeny	Plná	Ne
M. tibialis anterior I. sin.	Normální	0	0	Ojediněle	Plná	Ne

měli postižena myelinizovaná i nemyelinizovaná vlákna. Naopak pacienti s kareční polyneuropatií způsobenou pouze deficitem tiaminu (bez abúzu alkoholu), měli dominantně postižena pouze silná vlákna (Koike et al., 2001).

Terapie

Substituce tiaminu představuje základní léčebnou metodu. Doporučuje se 100 mg

tiaminu i.v. denně po dobu 1–2 týdnů a poté perorálně (Ambler, 2013). Dalším opatřením je dostatečná strava, např. vysokokalorická dieta. Nezbytná je abstinence alkoholu, případně s dlouhodobou odvykávací léčbou. Kareční neuropatie má tendenci se po zahájení substituce zlepšovat, i když ne ve všech svých aspektech. Samostatnou kapitolu představuje léčba neuropatické bolesti, která se řídí běžnými zvyklostmi.

LITERATURA

1. Abdou E, Hazell AS. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations. *Neurochem Res.* 2015; 40(2): 353–361.
2. Ambler Z. Poruchy periferních nervů. Praha: Triton 2013: 375–376.
3. Ammendola A, Tata MR, Aurilio C, Ciccone G, Gemini D, Ammendola E, Argenzio F. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol Alcohol* 2001; 36(3): 271–275.
4. Di Ciaula A, Grattagliano I, Portincasa P. Chronic alcoholics retain dyspeptic symptoms, pan-enteric dysmotility, and autonomic neuropathy before and after abstinence. *J Dig Dis*, 2016; 17(11): 735–746.
5. Guerrero-Solano JL, Pardal-Fernandez JM. Symmetrical bilateral sural nerve mononeuropathy in an alcoholic patient. *Rev Neurol* 2013; 56(6): 349–350.
6. Hamel J, Logigian EL. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57(1): 33–39.
7. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016; 31(1): 5–20.
8. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(3): 348–362.
9. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology* 2001; 56(12): 1727–1732.
10. Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve* 2011; 43(3): 309–316.
11. Mellion ML, Silbermann E, Gilchrist JM, Machan JT, Leggio L, de la Monte S. Small-fiber degeneration in alcohol-related peripheral neuropathy. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38(7): 1965–1972.
12. Nathan PA, Keniston RC, Lockwood RS, Meadows KD. Tobacco, caffeine, alcohol, and carpal tunnel syndrome in American industry. A cross-sectional study of 1464 workers. *J Occup Environ Med* 1996; 38(3): 290–298.

Kazuistika

Na závěr připojujeme kazuistiku pacientky s chronickým abúzem alkoholu, u které došlo k náhlému zhoršení periferního nálezu.

Žena, 37 let, s anamnézou chronického abúzu alkoholu byla přivezena na neurologickou ambulanci pro dva týdny trvající pocit znecitlivění horních končetin od zápěstí distálně a dolních končetin od kolen distálně. Objektivnímu nálezu dominovala dystaxie horních i dolních končetin bez výrazné intenzivní složky, areflexie dolních končetin, zkrácení ladičky akrálně na všech končetinách. V laboratoři stála za povšimnutí vstupní alkoholémie 3,10 g/l a elevace gamaglutaryltransferázy na 15,74 µkat/l. Vzhledem k akutnímu nástupu obtíží bylo v diferenciální diagnóze pomýšlelo i na akutní polyradikuloneuritidu (GBS).

Provedli jsme vyšetření mozkomíšního moku s normálním nálezem, bez přítomnosti proteiny-cytologické disociace (celková bílkovina 0,16 g/l, 2 monocyty v komůrce). EMG prokázalo dominantně axonální neuropatii (viz tabulky 1–3).

Po třech dnech abstinence a dalších režimových opatřeních se stav pacientky spontánně zlepšil a na negativní revers opustila o vlastní vůli naše pracoviště s reziduální poruchou taxy, mírnější proti nálezu při přijetí.

Jednalo se o zhoršení alkoholové polyneuropatie s akutním excesem jeho abúzu. V diferenciální diagnóze zvažovaný GBS je vzhledem k negativnímu likvorologickému nálezu a jasnému klinickému zlepšení při abstinenci alkoholu nepravděpodobný. Je třeba však na tuto diagnózu pomýšlet a doplnit kromě EMG i podrobné likvorologické vyšetření.

Podpořeno Výzkumným projektem Karlovy Univerzity Progres Q35 a 260388/SVV/2018.

13. Nicolosi C, Di Leo R, Girlanda P, Messina C, Vita G. Is there a relationship between somatic and autonomic neuropathies in chronic alcoholics? *J Neurol Sci* 2005; 228(1): 15–19.
14. Pácal L, Kuricová K, Kaňková K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes* 2014; 5(3): 288–295.
15. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373(9662): 492–501.
16. Zambelis T, Kanelli S, Tzavellas E, Paparrigopoulos T, Karandreas N. Ulnar neuropathy at the elbow in chronic alcohol-dependent subjects. *J Clin Neuromuscul Dis* 2016; 18(1): 28–33.
17. Zeng L, Alongkronrussmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res* 2017; 10: 219–228.