

Toxické neuropatie

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., MUDr. Jan Latta

Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a.s.

Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

Došlo ke snížení výskytu toxických neuropatií v průmyslu a přitom se zvýšil počet neuropatií na podkladě neurotoxického působení léků. Toxická neuropatie je nejčastěji axonální s maximem postižení dlouhých vláken. V klinickém obraze převažuje postižení senzitivních vláken nad motorickými příznaky i projevy autonomní dysfunkce. V diagnostice je důležitá cílená anamnéza, klinický nález, neurofyziologické vyšetření, laboratorní odběry. V případech průmyslových škodlivin je nezbytná kooperace s centrem pracovního lékařství. Vysazení neurotoxického léku či ukončení toxické expozice je doplněno cílenou (jen u části toxických látek) a vždy symptomatickou terapií. Základním přístupem však zůstává prevence rozvoje toxické neuropatie.

Klíčová slova: neurotoxická, průmyslové škodliviny, těžké kovy, léky, toxické neuropatie.

Toxic neuropathy

We have detected the 2 major trends in toxic neuropathies in our sample-set: i) professional toxic neuropathies incidence has decreased and ii) the number of drug-induced neuropathies has increased. It was proven that the axonal toxic neuropathies are the most frequent and long nerves are affected most severely. In clinical findings the lesion of sensory fibers prevails above the motor fibers lesion and above the signs of autonomic nerve dysfunction. The most important steps in the diagnostic process are the goal adhered history, the clinical picture, the neurophysiological investigation and blood and urine analysis. If the exposition to the industrial toxin occurred and is confirmed with the diagnostic process, the cooperation with Centre for occupational medicine is unavoidable. Symptomatic therapy is always prescribed, with the possible addition of targeted therapy in some toxic neuropathies, to terminate the neurotoxic medication or stopping the toxic exposition. The basic approach in toxic neuropathies is always the prevention.

Key words: neurotoxicity, industrial toxins, heavy metals, medicaments, toxic neuropathies.

Neurol. pro praxi 2010; 11(4): 224–227

Seznam zkratek

CMAP – sumační svalový akční potenciál

EMG – elektromyografie

MEP – motorický evokovaný potenciál

MUP – akční potenciál svalové jednotky

SEP – somatosenzorický evokovaný potenciál

SNAP – senzitivní nervový akční potenciál

Úvod

Toxické neuropatie jsou důsledkem toxického působení chemických látek – v průmyslu, ze zevního prostředí či ve formě léků. V minulých dvaceti letech došlo k výraznému zlepšení pracovních podmínek v průmyslu, zprůmyslnění hygienických norem a k jejich důslednému dodržování, což vedlo k podstatnému úbytku toxických neuropatií profesionálního původu (Bleecker, 1994). Často jsou nyní diagnostikovány toxické neuropatie způsobené léky a tyto neuropatie bývají limitujícím faktorem léčebného použití některých léků (např. protinádorových) (Schaumburg a Albers, 2008). Výrazné periferní neuropatie téměř pravidelně provázejí chemoterapii nádorových onemocnění. Byly zavedeny i další velmi účinné léky do terapie infekčních, zánětlivých, revmatických i nervových chorob, u kterých se pak ve značném podílu objevují periferní neuropatie (Windebank a Grisold,

2008). S prodlužujícím se věkem přibývá chorob, pro které je starší nemocný léčen, a také léků, kterými své choroby zvládá. A u těchto polymorbidních nemocných se pak snadno rozvine toxická neuropatie, která navíc může nasedat na předchozí neuropatii (např. metabolickou – diabetickou či zánětlivou – postinfekční, autoimunitní). I v potravě se nalézají toxické látky, které jsou příčinou toxické neuropatie poměrně ve značném procentu. Bývají to pokrmy z různých oblastí Ásie (např. indonéská kuchyně s různými druhy koření a přísad), Afriky či nedostatečně zpracované a chybně připravené mořské ryby a měkkýši. Toxický efekt na periferní nervový systém mají toxiny hadů, hmyzu, klíšťat, různých rostlin (Lewis, 2003). S rozvojem turistiky a stále častějšími výpravami do exotických oblastí se i v našich podmínkách zvyšuje výskyt

těchto typů toxických neuropatií. Problematika toxických neuropatií prodělává i u nás svůj vývoj a v mnoha oblastech nabývá na významu. Přehled jednotlivých skupin toxických neuropatií i nastínění současných vývojových trendů v této oblasti je pro neurology na všech stupních vysoce aktuální – a to je důvod publikace této přehledné práce.

Principy toxikologie – aplikace na periferní neuropatie

Při podezření na toxický původ poškození nervového systému by lékař měl situaci posoudit z toxikologického hlediska. Při posuzování možné toxické etiologie neuropatie však klasická kritéria („the Bradford Hill criteria“) (tabulka 1) nelze použít vzhledem k patofyziologii toxické neuropatie, různým mechanismům účinku

Tabulka 1. Kritéria toxického původu nemoci

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

toxinů, nedostatku experimentálních modelů. (Schaumburg a Albers, 2008).

Tyto obecné toxikologické principy je obtížné aplikovat na toxické poruchy periferních nervů, a to vzhledem k velmi dlouhé expoziční době, následně pak obtížným stanovením trvání expozice i vztahu dávky a závažnosti postižení. Při dlouhodobé medikamentózní léčbě jsou to často metabolity jednotlivých léků, které pak způsobují neuropatii. Další možností jsou změny enzymů, které mohou napodobovat deficitní stavy (např. isoniazid způsobuje deficit pyridoxinu). Často jediným průkazem toxického působení léku je zlepšení či alespoň stabilizace neuropatie po jeho vysazení (Lewis, 2003).

Stanovení diagnózy toxické neuropatie

V prvé řadě je nutno diagnostikovat periferní neuropatii. U většiny toxických neuropatií se jedná o symetrickou distální senzitivní či senzitivně motorickou polyneuropatii. Jsou nejprve postižena ta nejdelší vlákna („length-dependent neuropathy“, „dying-back neuropathy“). Podle typu a délky postižených vláken a charakteru poruchy (axonální, demyelinizační, smíšené, neuronopatie) se pak vyskytují subjektivní potíže a řídí se klinický nálezn (King, 2006).

Prvé potíže bývají **senzitivní** – a to zejména tupost, brnění či mravenčení na prstech a ploskách nohou. Teprve později se porucha čítí šíří na bérce ve formě ponožkovité hypestézie a při dosažení kolen se objeví i porucha na akru horních končetin. Při postupu poruchy do poloviny stehna se již objevuje trojúhelníkovitá hypestézie pod pupkem a v dalším průběhu i na čele a špičce nosu (Ludin a Tackmann, 1984). Spolu s deficitem čítí se mohou vyskytovat i hyperestézie či hyperalgie a různé formy neuropatické bolesti (včetně allodynie). Pro některé toxické neuropatie jsou charakteristické poruchy čítí v obličejí – např. brnění rtů a sliznice úst (při požití tetrodotoxinu – i správně připravené „puffer fish“ – tento pocit je oceňován japonskými gurmány) či chladem indukovaná akutní toxicita léků obsahujících platinu (tupost i bolesti v obličejí, vzniklé náhle a provokované chladovými podněty). Při postižení tenkých vláken se vyskytují bolesti a poruchy termické percepce. Při postižení silných vláken je v popředí senzitivní ataxie, areflexie, tremor i porucha koordinace (až pseudoatetotický ráz pohybů končetin). Při postižení senzitivních neuronů spinálních ganglií se může vyskytnout pruritus (např. při léčbě taxolem) (Windebank a Grisold, 2008).

Při poruše **motorických vláken** – a kromě senzitivně-motorického typu distální polyneuropatie se vyskytují i toxické neuropatie s převahou postižení motoriky a výjimečně i čisté motorické polyneuropatie (např. amiodaron či sírouhlík) (Bleecker, 1994). Prvé potíže bývají na akru dolních končetin – nejprve oslabení drobných svalů nohy (např. krátkých flexorů prstů či abdukce malíku), pak dorzální flexe nohy (noha „plácá“ při chůzi), pak plantární flexe (chybí odraz nohy). V této době se již objevuje oslabení drobných svalů ruky (vázne špetka, „kormidlo“ – lumbricales, ztrácí se šikovnost prstů a postupně síla prstů). Často se vyskytuje rovněž deformita akrální části DK – klenutá noha, kladívkovité prsty i atrofie drobných svalů nohy (plosky) či nápadně tenká lýtka. Důležitým příznakem postižení motorických vláken jsou křeče svalů (prstů nohou, lýtek, pak rovněž stehna a předloktí) i záškuby ve svaích (fascikulace). V dalším průběhu se objevují atrofie svalů i na rukou s postupem na předloktí (Amato a Russel, 2008).

Autonomní systém nebývá postižen u všech toxických neuropatií. I když se v literatuře popisují ortostatická hypotenze, zácpa, sexuální porucha i retence moči, přesto autonomní neuropatie často uniknou pozornosti. Autonomní příznaky se objevují později než příznaky senzitivní a přitom by působení na autonomní i senzitivní neurony v gangliích mělo být stejné. Rozdíl je nejspíše způsoben tím, že u senzitivních příznaků jsou iritační příznaky podstatně výraznější (parestézie, bolesti). U autonomních příznaků se jedná převážně až o poruchy zácnkové, které se pak logicky objevují až později (Erdem et al., 2001).

U neuropatií se hodnotí i kategorie „**kompozitní funkce**“ – je to mobilita, dovednost. Pro tyto složité, rychlé a přesně řízené pohyby je nutná dostatečná aferentní a eferentní kapacita drah a struktur periferního nervového systému i centrální integrace. Poruchy těchto komplexních funkcí je pak možno hodnotit např. pomocí modifikované Rankinovy škály či dle indexu Barthelové (England a Asbury, 2004).

Je nezbytné pátrat v širší **rodině** po známkách neuropatie. Z typických příznaků jsou to klenutá chodidla, kladívkovité prsty, vyhublá lýtka, ale také průvodné příznaky – kyfotická deformita páteře, porucha sluchu (Ehler, 2009). V rámci pátrání po možné toxické expozici je nutné zjistit veškerou **medikamentózní léčbu**, a to jak naordinovanou lékaři různých oborů, tak léky, které nemocný bere dle vlastního uvážení, tak i medikaci získanou od různých laických léčitelů. Po případných toxických je nutno posoudit profesionální expozici

i zvážit případný kontakt s **toxickými látkami** v rámci mimopracovní aktivity a koníčků.

Neurofyzilogické vyšetření

U nejčastější toxické senzitivně-motorické polyneuropatie **axonálního typu** se při motorické neurografii zjišťuje snížení amplitudy motorické odpovědi s prodlouženou distální motorickou latencí. Při senzitivní neurografii nalézáme nízký až nevýbavný senzitivní nervový akční potenciál (SNAP). V pokročilých stádiích axonálních neuropatií s výrazným úbytkem vláken (zejména těch silných, s rychlým vedením vzruchu) dochází k nevelkému snížení rychlosti vedení v senzitivních i motorických vláknech. Při jehlové EMG se nachází spontánní aktivita (fibrilace, pozitivní vlny) a v chronických stádiích jsou v popředí neurogenní změny akčních potenciálů motorických jednotek (MUP) – jsou vyšší, delší, polyfázické, kontrakční křivka je prořídla a dochází k rychlejší únavnosti se snížením frekvence „pálení motoneuronů“ (Oh, 1998).

Demyelinizační typ neuropatie toxického původu se vyskytuje podstatně méně často a tehdy se jedná o uniformní snížení rychlosti vedení v motorických i senzitivních vláknech i se snížením amplitudy motorické i senzitivní odpovědi. Nevyskytují se bloky vedení (Ehler a Štětkařová, 2008; Nodera a Kaji, 2006).

U **kombinovaného typu** toxické neuropatie dochází rovněž ke snížení amplitudy CMAP a SNAP. Tehdy se nejedná o uniformní snížení rychlosti vedení, protože podkladem bývá spíše multifokální léze.

U některých toxických neuropatií je možno s výhodou využít i **SEP či MEP**. Při diagnostice poruch autonomních vláken má svou důležitost i testování kardiovaskulární reaktivity (R-R variabilita) či kožní sympatický test (Kimura, 2006).

Laboratorní testy

Celá řada **vyšetření krve a moči** je zaměřena na přítomnost toxických látek, jejich metabolitů a kvantifikaci s porovnáním s normativy.

V tabulkách 2–9 jsou schematicky uvedeny toxické látky, pak typ poškození periferního nervového systému a další velmi stručná charakteristika. Situace však zdaleka není tak jednoduchá. Záleží nejen na přítomnosti toxinu, dávce toxinu, cestě vstupu do organismu (orální, inhalační, kůží, atd.), časové charakteristice (akutní – chronická expozice), ale také na mnoha dalších faktorech. Z ovlivňujících faktorů je nutno zdůraznit přítomnost dalších neurotoxických látek (např. chemické rozpouštědlo a alkohol), dysfunkce tělesných orgánů (jater, ledvin), sou-

Tabulka 2. Poškozené struktury periferního nervového systému

Míšní neurony (přední, laterální, zadní rohy)
Neurony ve spinálních gangliích a gangliích autonomního nervového systému (často)
Kořeny – přední, zadní
Míšní nervy (často)
Pleteně (cervikální, pažní, lumbosakrální)
Periferní nervy (kmen, distální větve) (často)

Tabulka 3. Jednotlivé typy lézí (rozišitelné neurofyzilogickým testováním, strukturálním vyšetřením při biopsii nervu)

Neuronální léze (motorické, senzitivní, autonomní)
Axonální léze (proximální – distální)
Léze myelinové pochvy (difuzní, distální, proximální, fokální)
Smíšené léze
Poruchy iontových kanálů (Na, K)

Tabulka 4. Patogenetické mechanismy vzniku toxických neuropatií (příklady)

Typ poškození	Toxické látky
Poškození ganglií (senzitivních, autonomních) – jsou mimo HEB (bariéru)	Protinádorové léky (s platinou)
Poškození axonálního transportu (mikrotubuly, mitochondrie – energie nutná pro axonální transport)	Cytostatika
Poškození DNA s následnou poruchou apoptózy	Cytostatika
Retrográdní transport s následným poškozením neuronů (?)	Olovo
Poškození SH skupin – porucha metabolismu pyrovátu	Arzén
Blokáda iontových kanálů (Na) – blok vedení vzruchů v periferním nervu	Tetrodotoxin, saxitoxin

Tabulka 5. Rozdělení toxických neuropatií na podkladě neurofyzilogického nálezu (Albers, 2003)

Čistě motorická neuropatie či motorické poškození je větší než senzitivní
■ se snížením rychlosti vedení motorických vláken
■ bez snížení rychlosti vedení motorickými vlákny
Čistě senzitivní neuropatie
Smíšená senzitivně-motorická neuropatie (senzitivní poškození větší než motorické)
■ se snížením rychlosti vedení
■ bez snížení rychlosti vedení
Mononeuritis multiplex či asymetrická polyneuropatie

Tabulka 6. Toxické neuropatie na podkladě průmyslových chemických látek

Toxická látka	Typ neuropatie	Poznámky
Akrylamid monomer	S > M, A	Ataxie stoje, encefalopatie
Sírouhlík (rozpouštědlo)	S > M, A	Nejprve senzitivní příznaky, axonální léze
Hexakarbony (rozpouštědla)	SM, A i D	Inhalace, „coasting“ 2–4 měsíce
Organofosfáty	M > S, A	Neuropatie se objeví po 10–20 dnech
Etylén oxid (sterilizace)	SM, A	Inhalace, příznaky rychle mizí po ukončení expozice
(S – senzitivní, M – motorické; A – axonální, D – demyelinizační)		

Tabulka 7. Toxické neuropatie na podkladě poškození kovy a jejich sloučeninami

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

časné karenční stavy (deficit vitaminů či bílkovin) (Umapathi a Chaundry, 2005).

Zatím nebyly provedeny randomizované studie, které by mohly posoudit případné synergistické působení různých neurotoxinů (Windebank a Grisold, 2008). Naproti tomu je prokázaným faktem, že předcházející poškození periferních nervů vede ke snadnějšímu rozvoji toxické neuropatii při expozici neurotoxické látky v průběhu dalších let. Bylo to prokázáno u nemocných po poliomyelitidě, po autoimunitní polyradikuloneuritidě i u nemocných se současně přítomnou diabetickou polyneuropatií. Také u nemocných s polyneuropatií (včetně toxické) se snáze rozvine kompresivní neuropatie či úžimový syndrom – syndrom karpálního tunelu, léze n. ulnaris v lokti (Stewart, 2000).

Toxické působení alkoholu na periferní nervový systém je příkladem mnoha různých forem toxického poškození. Sám alkohol způsobuje různě těžkou a bolestivou distální axonální polyneuropatii. Projevuje se bolestivými křečemi svalů (lýtky), s postupným oslabením svalové síly a rozvojem atrofií. Poruchy senzitivních vláken se zprvu manifestují jako pálivé či píchavé bolesti na akru DK. Postupně jsou postižena i silná senzitivní vlákna a rozvíjí se ataxie chůze a stoje. Významná je rovněž léze vegetativních vláken – zejména vlhké a studené ruce při stisku jsou velmi nápadné (zejména u lidí, u kterých by to vyšetřující lékař ani neočekával). U chronických alkoholiků se vyvíjí porucha funkce jater, ledvin a dalších orgánů a dochází k avitaminóze (B1, B6 – více pijáci tvrdého alkoholu), a ty se spolupodílejí na rozvoji různých forem neuropatie. Při akutní intoxikaci alkoholem, či při déletrvajících obdobích těžké konzumace alkoholu dochází nejen k rychlé akceleraci polyneuropatie, ale také k fokálním – kompresivním neuropatiím a rovněž k toxické alkoholem provokované myopatii (Kimura, 2006).

I když se snížila četnost toxických neuropatií na podkladě toxických látek v průmyslu, došlo k výraznému nárůstu neuropatií medikamentózního původu. V diferenciaci diagnostice neuropatií je nutno vždy zvažovat možnost neurotoxické vyvolávající látky a tímto směrem zaměřit pomocná vyšetření (laboratorní odběry, neurofyzilogická vyšetření). Průběh toxických neuropatií je většinou ovlivnitelný – ukončením léčby neurotoxickým lékem či vyřazením pracovníka z toxické expozice v průmyslu. K tomu je nutná dobrá znalost problematiky neuropatií, neurotoxického působení různých léků i efektivní mezioborová spolupráce.

Podpořeno grantem IGA NS 10324-3/2009.

Tabulka 8. Toxické neuropatie medikamentózního původu

Medikament	Typ neuropatie	Poznámky
Amiodaron (antiarytmikum)	SM, D i A	Výrazná demyelinizace, tremor, neuropatie optického nervu
Chlorochin (antimalarikum)	SM, A i D	Lehká demyelinizace, často toxická myopatie
Isoniazid (antituberkulotikum)	SM, A	Antagonista pyridoxinu, disponování jsou pomalí acetylátory
Platina (cisplatina – protinádorový lék)	S, A	Těžká senzitivní neuropatie s poškozením silných vláken; coasting – progres neuropatie 2–4 měsíce po vysazení léku
Suramin (antiparazitický a protinádorový lék)	M > S, D i A	Výrazná demyelinizace, napodobuje syndrom Guillain-Barré
Thalidomid (protizánětlivý, imunomodulační, sedativum)	S > M, A	Porucha čítí – pro dotyk i bolest
Vincristine (protinádorový)	S > M, A	Senzitivní příznaky více na rukou, při objevení paréz je nutno zastavit léčbu, výrazné autonomní příznaky (gastroparéza)
Zidovudine (protizánětlivý, HAART u HIV)	S či S > M, A	Rychlý nástup pálivých a projíždivých bolestí, poškození tenkých vláken
Taxany (taxol, paclitaxel, docetaxel)	S či S > M	Parestézie, hypestézie, neuropatické bolesti, závislé na dávce
Bortezomid (inhibitor proteasomu)	S	Poškození tenkých vláken, začátek distálně na DK, neuropatická bolest

Tabulka 9. Toxické neuropatie na podkladě zvířecích či rostlinných toxinů

Toxická látka	Typ neuropatie	Poznámky
Toxin klíštěte (samičky) („tick paralysis“)	SM, blokátor Na kanálu	Parestézie, ataxie a rozvoj slabosti 5 dnů po přisátí klíštěte
Toxin tropických žab	Blokátor Na kanálu	Toxin je na kůži žab, rychlý rozvoj parézy
Puffer fish (fugu), tetrodotoxin	Blokátor Na kanálu	Fugu sashimi – rybí delikatesa, brnění kolem úst, pak paralýza – asi 24 hodin
Saxitoxin (jed drobných mořských koryšů)	Blokátor Na kanálu	Po požití – brnění kolem úst, pak trupu, pak paralýza včetně diplopie; trvání dny i týdny; nutnost umělé ventilace
Cassava (kyanid) – tropická rostlina – zdroj kalorií	S > M	Chronická intoxikace kyanidy vede k rozvoji „tropické ataktické neuropatie“

Literatura

1. Amato AA, Russel JA (eds). Neuromuscular disorders. New York: McGraw Hill 2008: 775.
2. Bleecker ML (ed.) Occupational and clinical neurotoxicology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 387.
3. Ehler E. Periferní neuropatie v ambulantní praxi. Neurol. pro praxi 2009; 10(1): 32–36.
4. Ehler E, Štětkářová I. Patofyziologie bloku vedení u neuromuskulárních chorob. Česk Slov Neurol N 2008; 71(104): 93–101.
5. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. The Lancet 2004; 363: 2151–2161.
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. Kimura J. (ed) Peripheral nerve diseases. Edinburgh: Elsevier 2006: 972.
8. King RHM. The pathology of peripheral nerve diseases. ACNR 2006; 6: 16–18.
9. Lewis RA. Toxic and deficiency neuropathies. Continuum 2003; 9(6): 160–181.
10. Ludin HP, Tackmann W (eds). Polyneuropathien. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag 1984: 434.
11. Nodera H, Kaji R. Nerve excitability testing and its clinical application to neuromuscular diseases. Clinical Neurophysiology 2006; 117: 1902–1916.
12. Oh SJ (ed.). Principles of clinical electromyography. Case studies. Baltimore: Williams Wilkins 1998: 604.
13. Schaumburg H, Albers JW. Identification of neurotoxic disease. Continuum 2008; 14: 11–34.

14. Stewart JD (ed). Focal peripheral neuropathies. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2000: 580.
15. Umaphathi T, Chaundry V. Toxic neuropathy. Curr Opin Neurol 2005; 18: 574–580.
16. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. JPNs 2008; 13: 27–46.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika PKN, a. s.
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
edvard.ehler@nemocnice-pardubice.cz

