



TIS-Klinika pracovního lékařství  
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze  
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA Univerzity Karlovy

Neurologické následky akutní intoxikace metanolem

# Způsobuje akutní intoxikace metanolem periferní polyneuropatii?

MUDr. Kateřina Kotíková

MUDr. Petr Klepiš

doc. MUDr. Sergej Zacharov, Ph.D.



# Hromadné otravy metanolem

- Metanol se přidává do lihovin jako levná náhrada etanolu
- V roce 1981 v indickém Bengalúru (308 mrtvých)
- V roce 1991 bangladéšském Narsingdi (113 mrtvých)
- V roce 2000 v keňském Nairobi (137 mrtvých)
- V roce 2001 v Pernovském kraji v Estonsku (190 intoxikovaných, 68 mrtvých)
- V roce 2002 v Norsku (59 intoxikovaných, 17 mrtvých)
- V Tunisku (2003), Číně (2004), Indii (2009) nebo Turecku (2011)

**Během let 2000-2012 se ve světě odehrálo více než 50 hromadných otrav metanolem, postiženo bylo více než 5000 osob a nejméně 2000 lidí zemřelo**



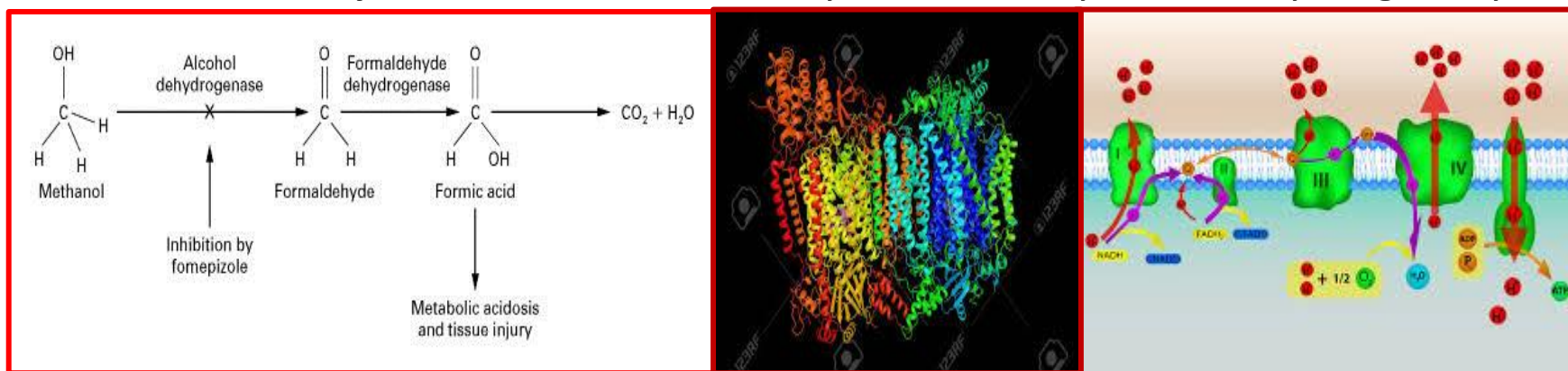
# Metanolová aféra v ČR

- **2012-2015**
- **138** případů intoxikace
- **108** hospitalizovaných pacientů
- **84** pacientů otravu přežilo
- **24** zemřelo v nemocnici
- **30** zemřelo mimo nemocnici
- **15** tisíc litrů závadného alkoholu v oběhu



# Toxicita metanolu

- Metanol je **oxidován** v játrech enzymem **alkohol dehydrogenázou (ADH)**  $\longrightarrow$  **formaldehyd**, dále **aldehyd dehydrogenázou (ALDH)**  $\longrightarrow$  **kyselinu mravenčí**. Přeměna formaldehydu na kyselinu mravenčí je velmi rychlá, formadehyd se nekumuluje.
- Za přítomnosti koenzymu **tetrahydrofolátu (THF)** je **kyselina mravenčí** dále oxidována  $\longrightarrow$  **oxid uhličitý a vodu**. Rychlost oxidace kyseliny mravenčí závisí na zásobě THF v játrech a na aktivitě enzymu 10-formyl-THF-dehydrogenázy.



**Kyselina mravenčí** -inhibice cytochrom c oxidázy v mitochondriích  $\longrightarrow$

hypoxie (laktát) + pokles ATP v buňkách

Kumulace kyseliny mravenčí a kyseliny mléčné  $\longrightarrow$  **těžká metabolická acidóza**

# Následky akutní intoxikace metanolem

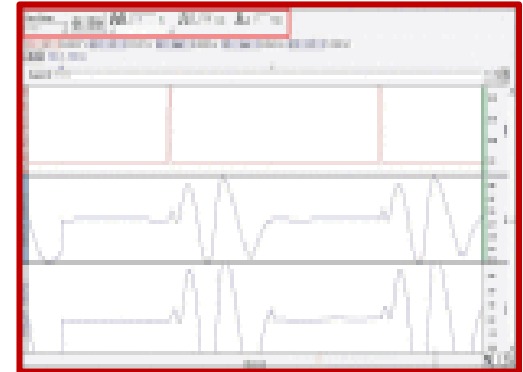
- Metanol cytotoxickým působením kyseliny mravenčí poškozuje

**neurony oční sítnice, axony zrakového nervu a neurony bazálních ganglií mozku, zejména putamen.**

- **ALE ZPŮSUBUJE TAKÉ PERIFERNÍ POLYNEUROPATII ?**

# Metanol a periferní polyneuropatie v literatuře

- Popsány jen **jednotlivé případy**
- **Etiologie** ne vždy zcela jasná (směs obsahující metanol)
- Studie jen **na laboratorních zvířatech**- EMG 24 hod.po intoxikaci



- **Způsobuje akutní intoxikace metanolem periferní polyneuropatii u člověka?**

# Z literature

Case Report

## Methanol poisoning induced acute onset parkinsonism, optic neuritis and peripheral neuropathy in a patient

[Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord](#), 2004 Sep;5(3):188-91.

### Motor neuron disease and optic neuropathy after acute exposure to a methanol-containing solvent mixture.

[Chiò A<sup>1</sup>](#), [Herrero Hernandez E](#), [Mora G](#), [Valentini C](#), [Discalzi G](#), [Pira E](#).

⊕ [Author information](#)

Abstract

Methanol poisoning is a rare, but potentially life-threatening condition. It can result in significant neurological toxicities such as optic neuritis, encephalopathy, ataxia, polyneuropathy and parkinsonism. Concomitant presence of optic neuritis, parkinsonism and peripheral neuropathy in a patient of methanol intoxication has been very rarely reported in the literature. We report a case of a young male who developed acute onset parkinsonism, optic neuritis and peripheral neuropathy with evidence of putaminal necrosis following methanol poisoning. Early therapy can salvage a patient as well as minimize potentially catastrophic complications. Despite adequate management, a significant proportion of patients do develop devastating neurological deficits, which plague them for the rest of their lives.

anol poisoning, optic neuritis, parkinsonism, peripheral neuropathy, is

ON

is a serious health hazard. This can prove fatal if appropriate therapy is not initiated. Many serious neurological deficits can develop as a result of methanol poisoning leading to a variable degree of visual loss is commonly seen among conditions such as encephalopathy, polyneuropathy, ataxia and peripheral sensory neuropathy attributed to methanol intoxication.<sup>[1]</sup> Rare cases of rapid onset parkinsonism poisoning have also been reported.<sup>[2]</sup> There is a recent reported case where the patient had optic neuritis, putaminal necrosis and polyneuropathy following methanol poisoning, which is a characteristic finding in cases of methanol intoxication.<sup>[3]</sup> Clustering of all these symptoms in a patient has very rarely been described.

F

a manual laborer, presented to our tertiary care teaching hospital with the symptoms of vomiting and blurring of vision for last 1 day. Patient had a history of alcohol intake 1 day back. The above symptoms started 6-8 h after the alcohol intake. There was no history of jaundice, fever associated with the symptoms. There was no history of

## Neuromuscular Functions on Experimental Acute Methanol Intoxication

[Ali Reşat Moral](#), [İlkin Çankayalı](#), [Demet Sergin](#), and [Özden Boyacılar](#)

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

### Abstract

Go to:

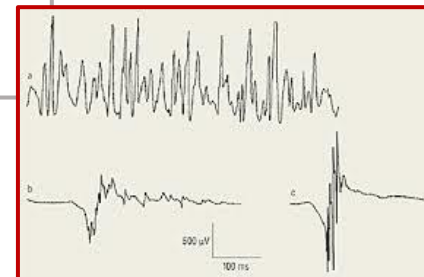
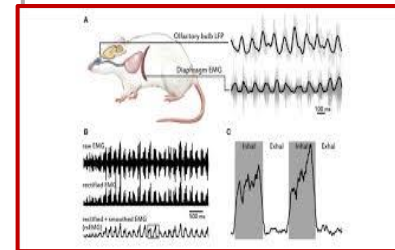
### Objective

The incidence of accidental or suicidal ingestion of methyl alcohol is high and methyl alcohol intoxication has high mortality. Methyl alcohol intoxication causes severe neurological sequelae and appears to be a significant problem. Methyl alcohol causes acute metabolic acidosis, optic neuropathy leading to permanent blindness, respiratory failure, circulatory failure and death. It is metabolised in the liver, and its metabolite formic acid has direct toxic effects, causing oxidative stress, mitochondrial damage and increased lipid peroxidation associated with the mechanism of neurotoxicity. Methanol is known to cause acute toxicity of the central nervous system; however, the effects on peripheral neuromuscular transmission are unknown. In our study, we aimed to investigate the electrophysiological effects of experimentally induced acute methanol intoxication on neuromuscular transmission in the early period (first 24 h).

[J Emerg Trauma Shock](#), 2012 Oct;5(4):356-9. doi: 10.4103/0974-2700.102413.

### Rare combination of bilateral putaminal necrosis, optic neuritis, and polyneuropathy in a case of acute methanol intoxication among patients met with hooch tragedy in Gujarat, India.

[Jarwani BS<sup>1</sup>](#), [Motiani P](#), [Divetia R](#), [Thakkar G](#).





# Cíl studie a soubor pacientů

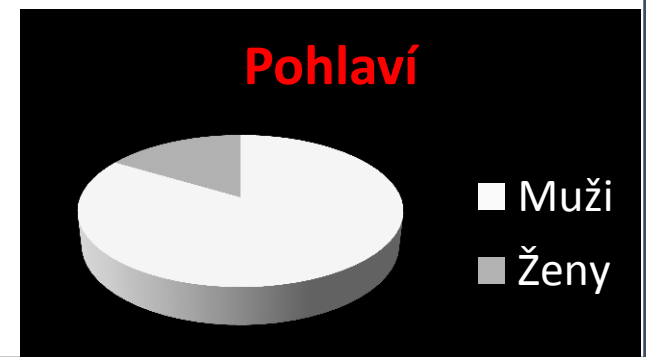
## Cíl studie

Zjistit, zda akutní intoxikace metanolem způsobuje periferní polyneuropatii

## Soubor pacientů

55 pacientů,

- kteří byli hospitalizováni s dg. **AKUTNÍ OTRAVA METANOLEM** v době metanolové aféry v ČR a
- kteří souhlasili s účastí v prospektivní studii dlouhodobých následků akutní intoxikace metanolem.
- **46 mužů a 9 žen**
- Průměrný věk pacientů při vstupu do studie **47,9 ± 3,6 let**
- **5 pacientů v průběhu studie zemřelo a**
- **5 do ní nově vstoupilo**



# Studie

- Pacienti ze sledovaného souboru byli vyšetřeni celkem
- **4krát za 6 let sledování**
- V 1.polovině r. **2013** (4-8 měsíců po otravě)
- V letech **2014/15, 2016/17, 2018/19**
- **Elektromyografické vyšetření (EMG)**- n. peroneus bilat., n. tibialis bilat., n. suralis bilat., n. medianus bilat.
- **Biochemické vyšetření a vyšetření krevního obrazu**
- **Posouzení zrakových a CNS následků metanolové intoxikace**
- **Analýza propouštěcích zpráv pacientů s výsledky laboratorních toxikologických a biochemických vyšetření, neurologických a očních vyšetření**
- **Analýza anamnestického dotazníku**

# Výsledky

- Celkem bylo vyšetřeno **55 pacientů**
- Na základě provedeného vyšetření jsme zjistili, že
  - **20 (36%) pacientů** vykazovalo na EMG známky polyneuropatie (PNP)
  - Lehká axonální senzomotorická PNP ve většině případů, méně často axonální senzitivní PNP
- **35 (64%) pacientů** nevykazovalo na EMG známky polyneuropatie
- **Způsobuje akutní intoxikace metanolem periferní polyneuropatii?**

# Analýza anamnestických, laboratorních, klinických a zobrazovacích vyšetření

- **Věk a pohlaví**
- **Možné jiné příčiny polyneuropatie**
- **Chronický alkoholismus** (propouštěcí zprávy, dotazník, hepatopatie, karbohydrát deficientní transferin-CDT)
- **Stav výživy** (prealbumin, thiamin-B1, cyanokobalamin-B12, makrocytární anémie)
- **Diabetes mellitus** (glukóza-G a glykosylovaný hemoglobin- HbA1c)
- **Hypotyreóza** (thyreotropní hormon-TSH)
- **Zrakové a CNS následky akutní intoxikace metanolem** (porovnání výsledků vyšetření zraku (RNFL, VEP), vyšetření CNS (NMR) a výsledků EMG)
- **Závažnost intoxikace** (arteriální pH, MetOH a EtOH při přijetí do nemocnice)
- **Klinické příznaky polyneuropatie** (z anamnestického dotazníku)

# Výsledky- porovnání obou skupin

V ČEM SE OBĚ SKUPINY LIŠILY

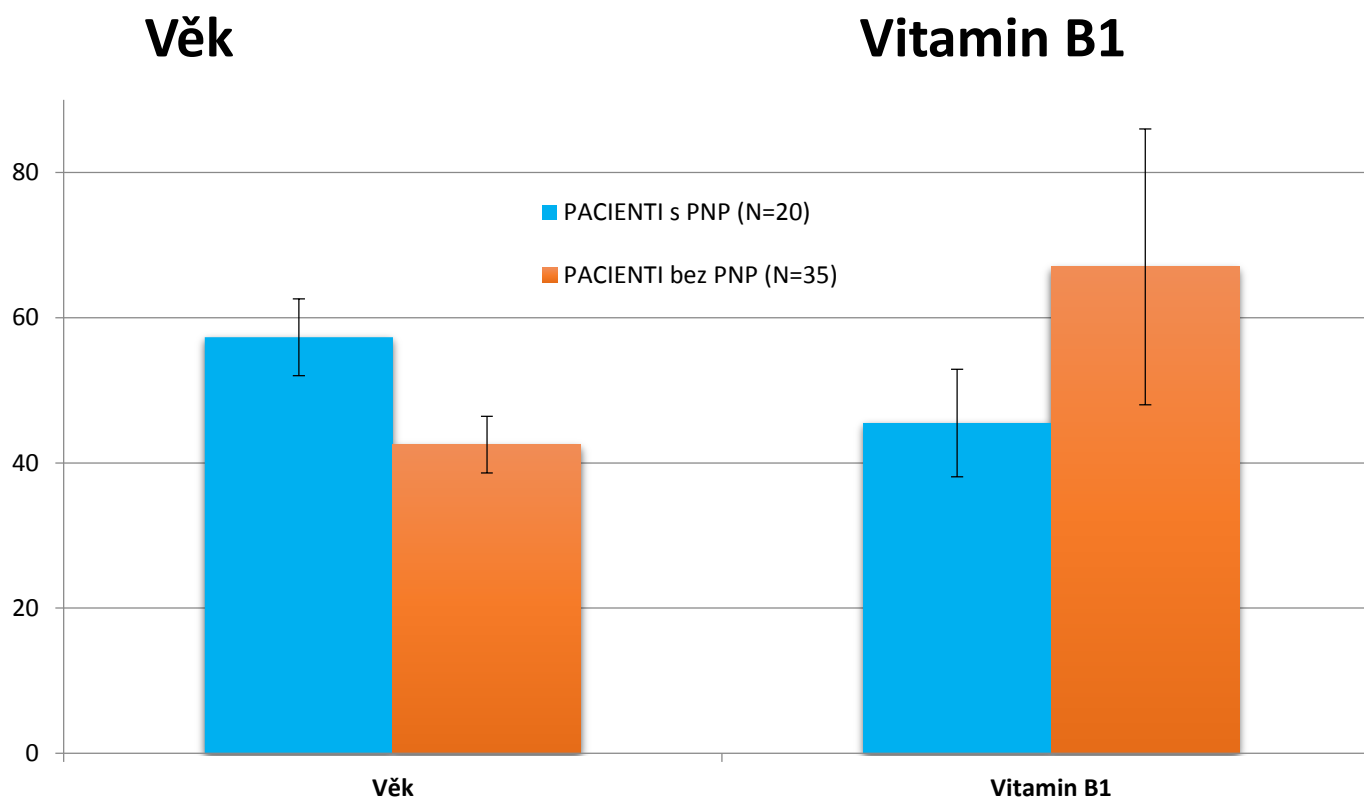
	Věk	Chronický alkoholismus Ano 1 Ne 0	CDT%	Glukóza mmol/l	Vitamin B1 ug/l
<b>PACIENTI S PNP n=20</b>	57,3±5,3	0,9±0,14	4,3±3	5,93±0,97	45,5±7,7
<b>PACIENTI BEZ PNP n=35</b>	42,5±3,9	0,54±0,17	2,9±1,5	4,81±0,32	67±19
<b>p</b>	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	<b>0,375</b>	<b>0,035</b>	<b>0,040</b>

# Výsledky- porovnání obou skupin

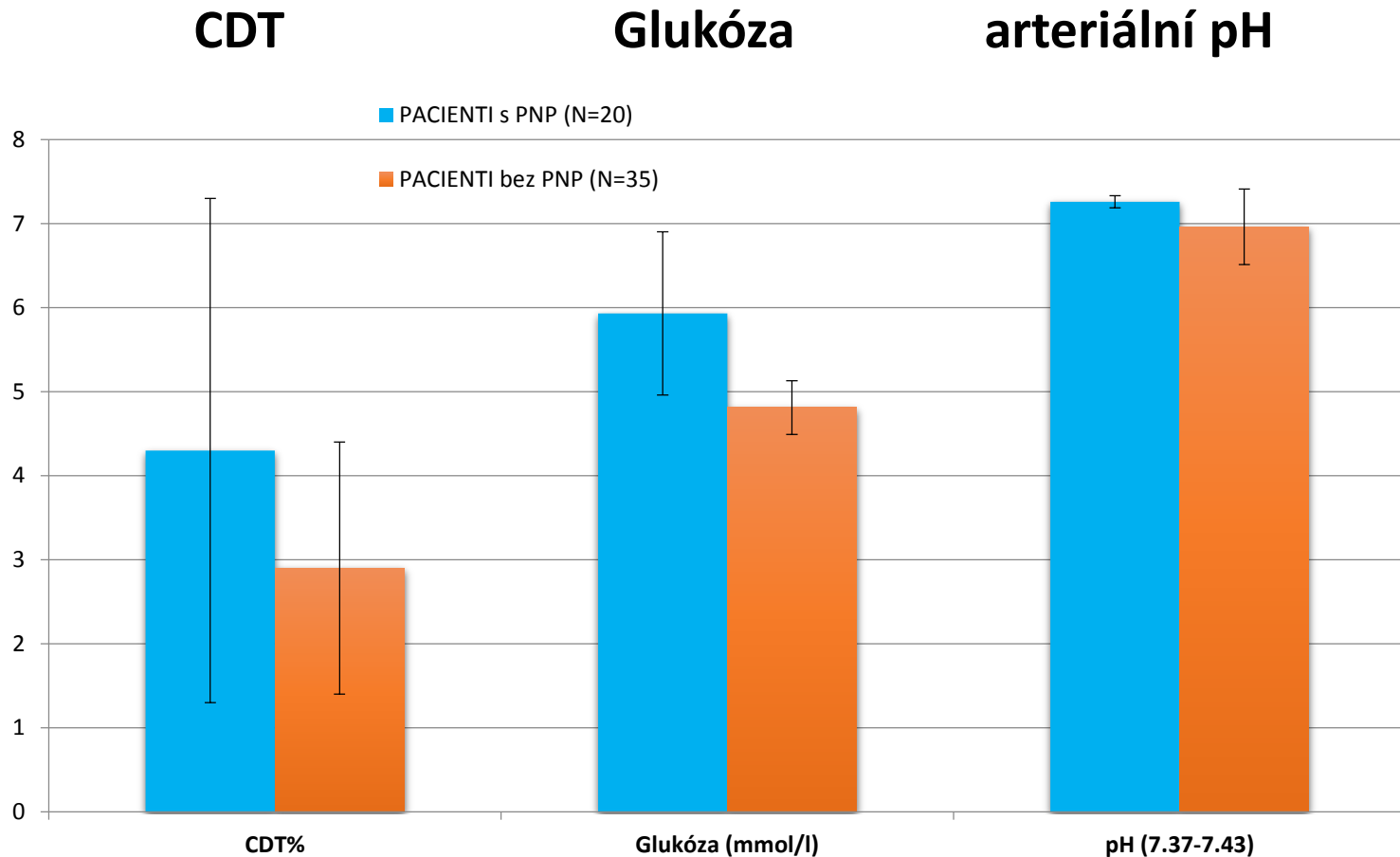
V ČEM SE OBĚ SKUPINY NELIŠILY

	Art. pH 7,37-7,43	MetOH mg/l	EtOH mg/l	Zrakové následky Ano 1 Ne 0	CNS následky Ano 1 Ne 0
PACIENTI S PNP n=20	7,258±0,073	1320±700	460±560	0,45±0,24	0,43±0,17
PACIENTI BEZ PNP n=35	6,96±0,45	1430±510	340±230	0,34±0,17	0,43±0,17
<b>p</b>	<b>0,198</b>	<b>0,813</b>	<b>0,675</b>	<b>0,449</b>	<b>0,882</b>

# Výsledky- porovnání obou skupin



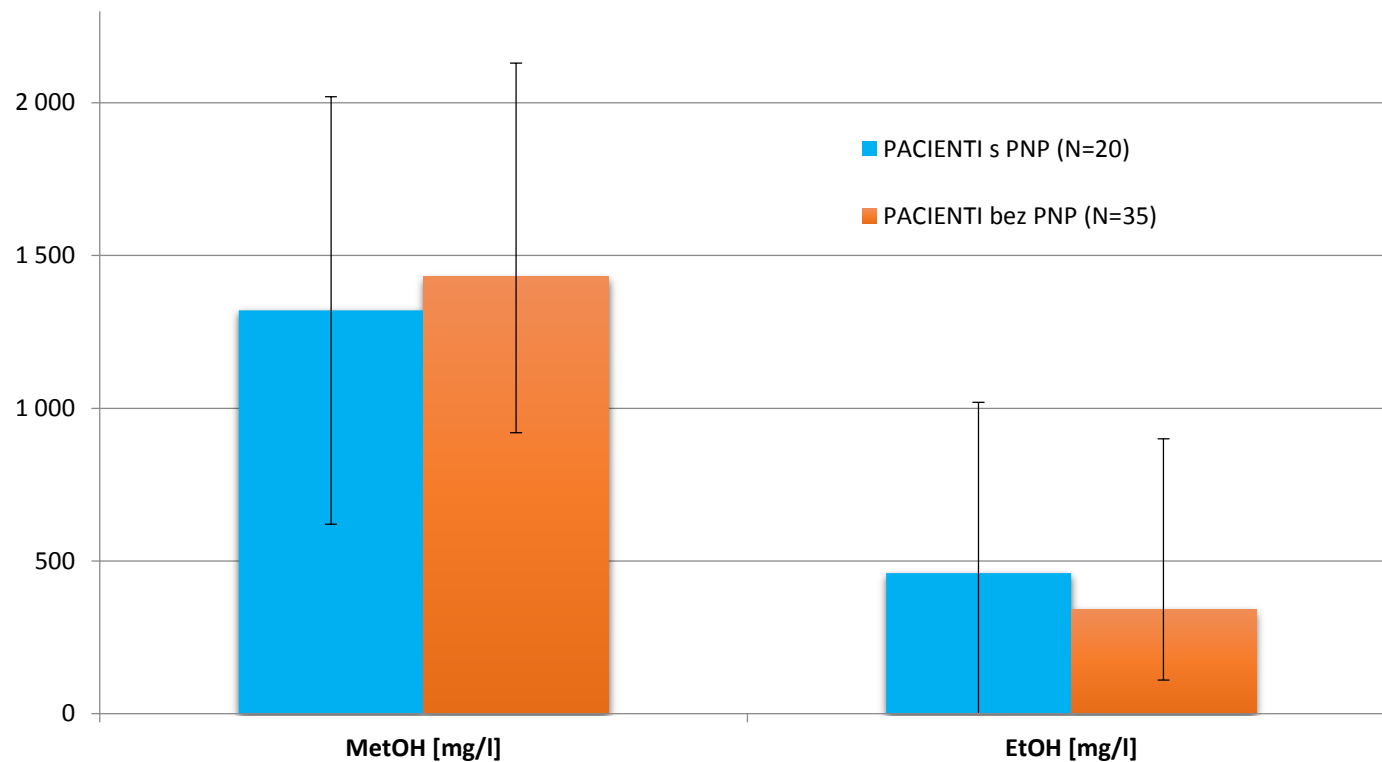
# Výsledky- porovnání obou skupin





# Výsledky- porovnání obou skupin

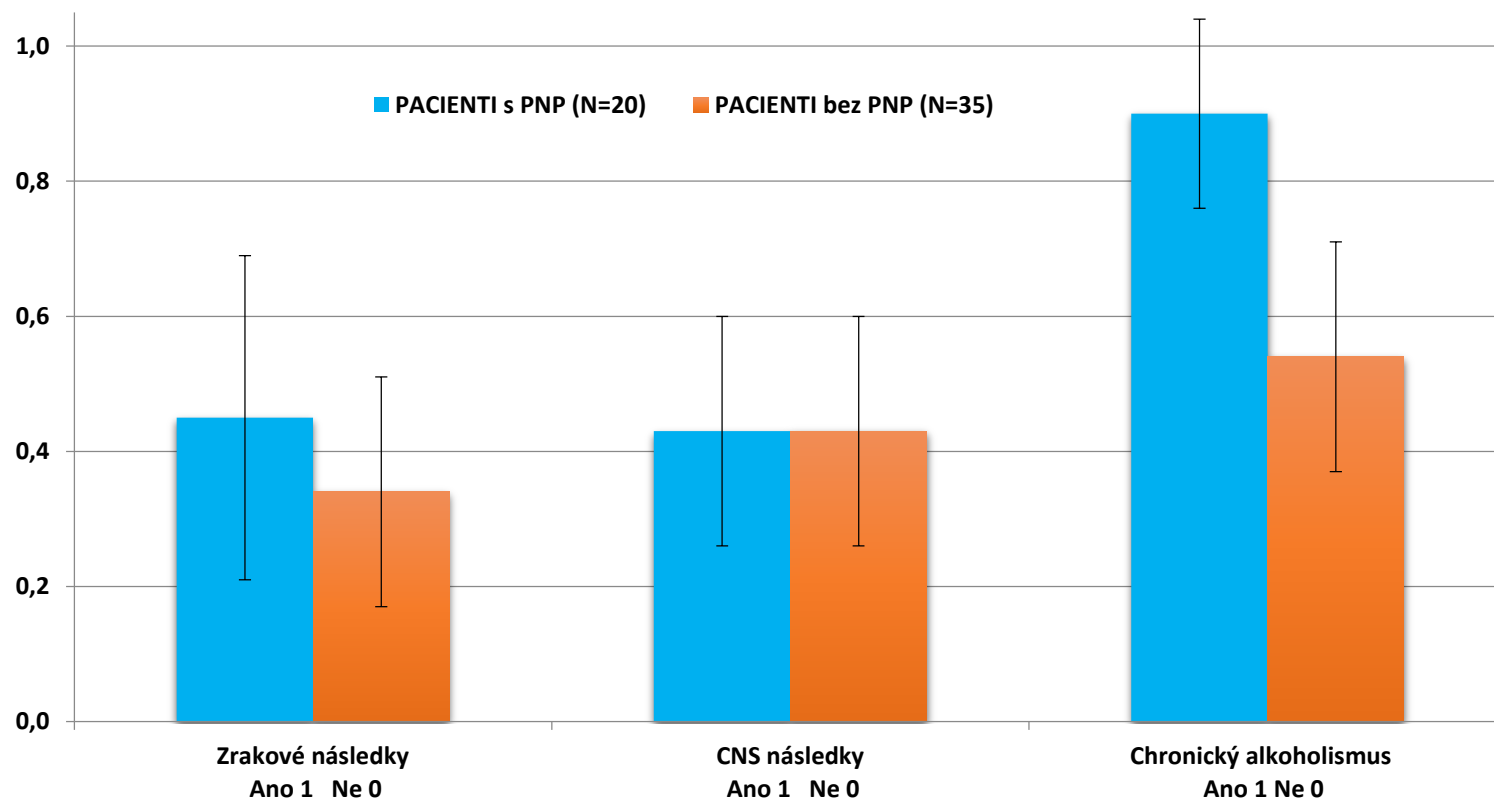
## Hladina metanolu a etanolu při přijetí



# Výsledky- porovnání obou skupin

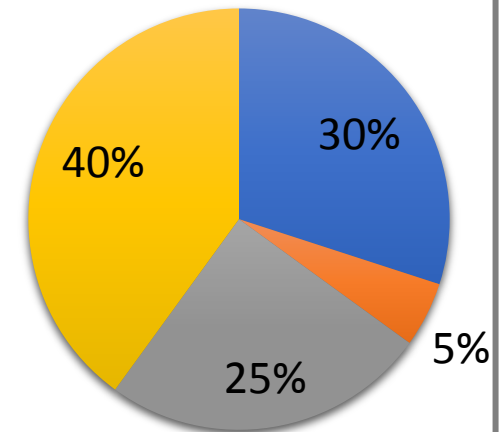
## Zrakové a CNS následky

## Chronický alkoholismus



# Pacienti s polyneuropatií

- **6 (30%) pacientů bez nálezu PNP na EMG v roce 2013**
  - 4 pacienti, alk., hepatopatie, velmi vysoké CDT
  - 2 pacienti, alk., hepatopatie, CDT nezvýšeno
- **5 (25%) pacientů s nedostatečně kompenzovaným DM (G,HbA1c)**
  - 3 pacienti bez progresse na EMG**
  - 1 pacient s progresí nálezu- DM+ alk. (CDT 5,78%, hepatopatií)**
  - 1 pacient zemřel
- **1 (5%) pacient s nedostatečně kompenzovanou hypotyreózou (TSH) + závažným klinickým stavem**
  - při hospitalizaci v r. 2012 (PNP kriticky nemocných)
  - Nález na EMG bez progresse**



**8 (40%) pacientů s abúzem alkoholu** (bez komorbidit významných z hlediska PNP)

# Pacienti s PNP a abúzem alkoholu

## bez komorbidit významných z hlediska PNP

- **1 pacientka s progresí nálezu na EMG**

PNP na EMG od 1997, hepatopatie, chronická pankreatitida, zemřela v průběhu studie

- **4 pacienti bez progresu EMG nálezu**

Hepatopatie, abúzus alkoholu dle dotazníku,  
3/4 vysoké CDT% i po intoxikaci, 1/4 CDT při našem vyš. nezvýšeno

- **1 pacientka se zlepšeným nálezem na EMG po abstinenci**

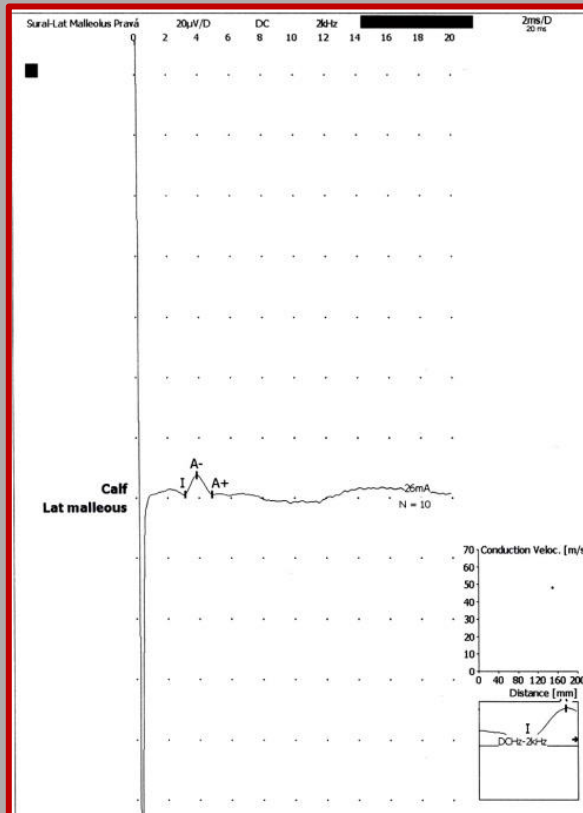
- **2 pacienti zemřeli** – abúzus alkoholu dle dotazníku

1./2 hepatopatie, akutní pankreatitida v anamnéze, korová atrofie na NMR

2./2 hepatopatie, vysoké CDT, nízký vit.B1, neměl zrakové ani CNS následky

# EMG nález abstínující alkoholičky

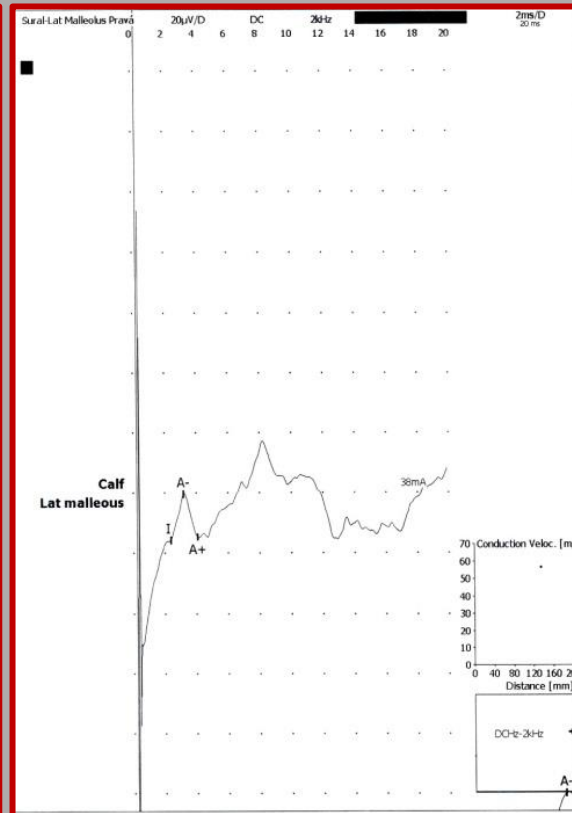
## NERVUS SURALIS



Pravá - Track table					
Position	Onset [ms]	Duration [ms]	Amp. Peak [µV]	Area [µV*ms]	Peak Lat. [ms]
Lat malleous	3,1	1,7	6,4	5,8	3,8

Pravá - Segment table					
Segment	Ref	Distance [mm]	Amp Decr. [%]	CV [m/s]	Comp. Lat. [ms]
Calf - Lat malleous		150	--	48	--

2015



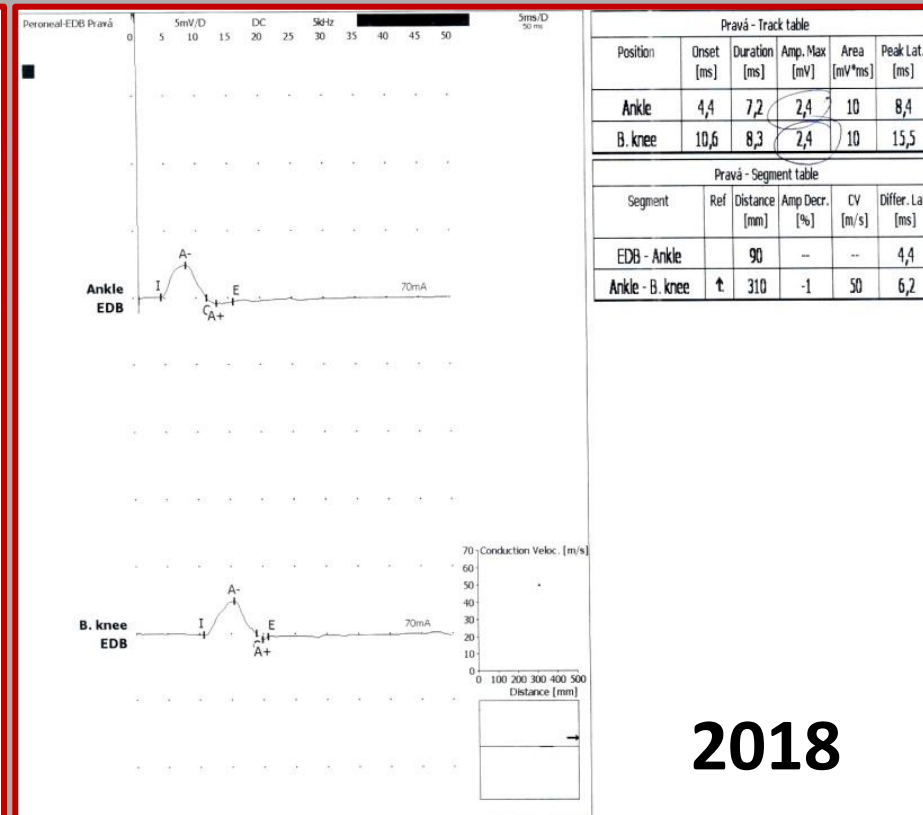
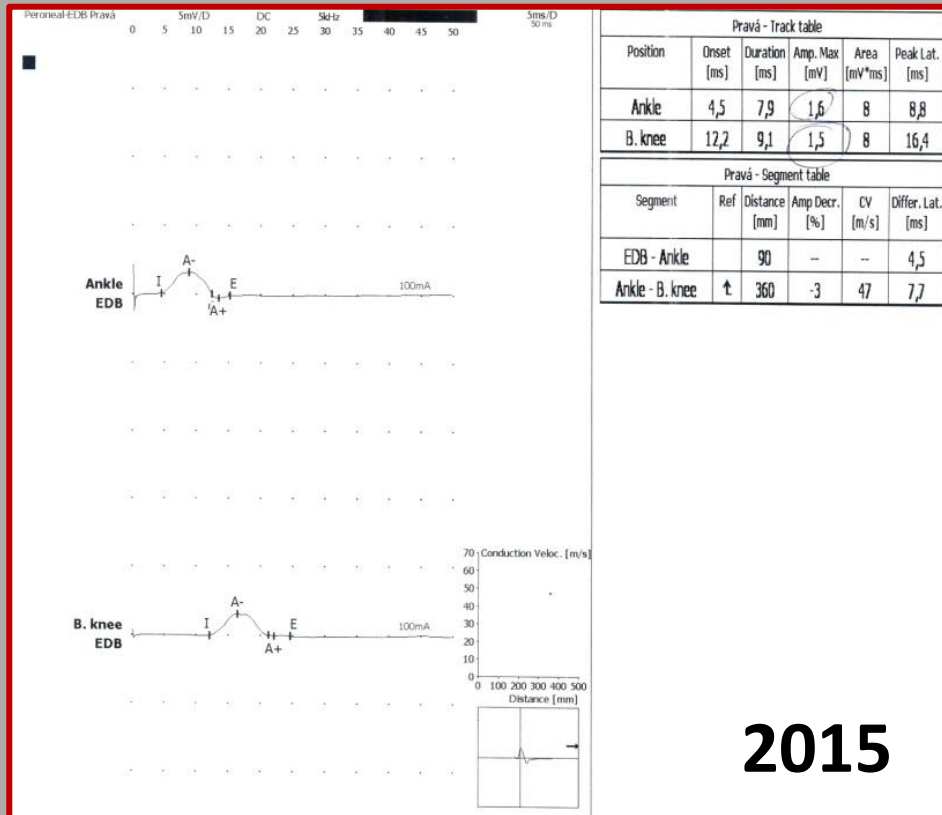
Pravá - Track table					
Position	Onset [ms]	Duration [ms]	Amp. Peak [µV]	Area [µV*ms]	Peak Lat. [ms]
Lat malleous	2,4	1,7	14,6	12,5	3,2

Pravá - Segment table					
Segment	Ref	Distance [mm]	Amp Decr. [%]	CV [m/s]	Comp. Lat. [ms]
Calf - Lat malleous		135	--	56	--

2018

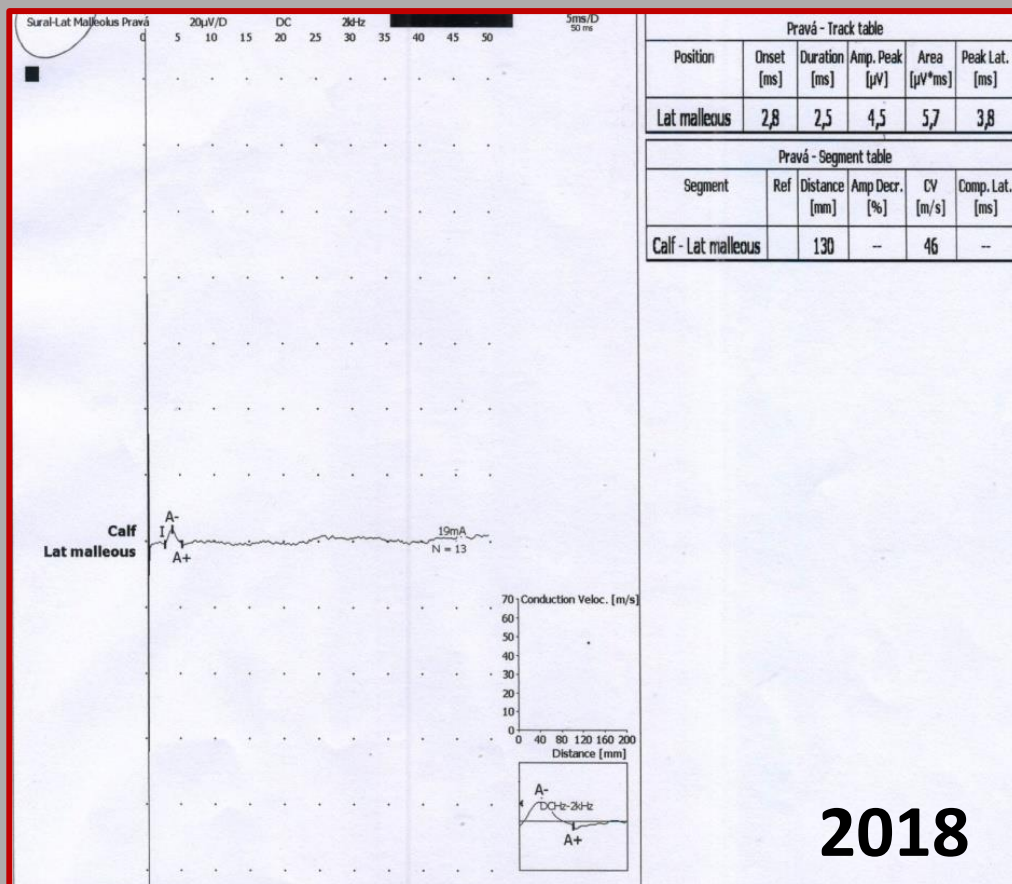
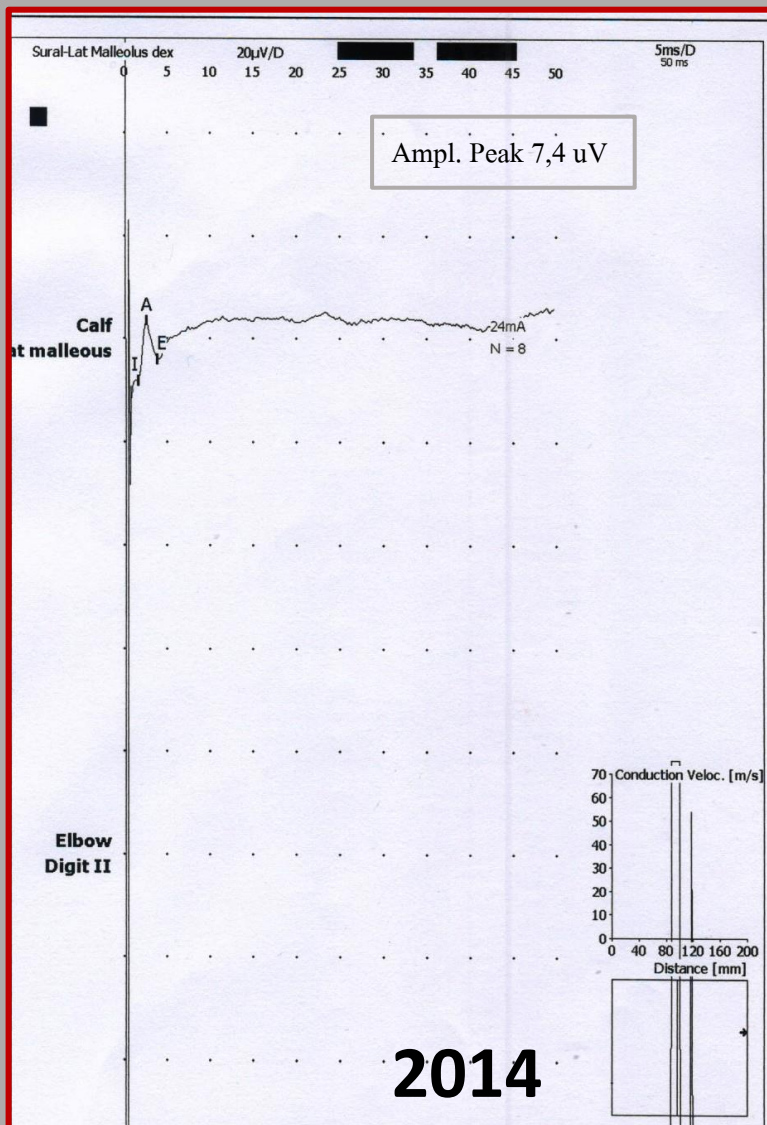
# EMG nález abstínující alkoholičky

## NERVUS PERONEUS



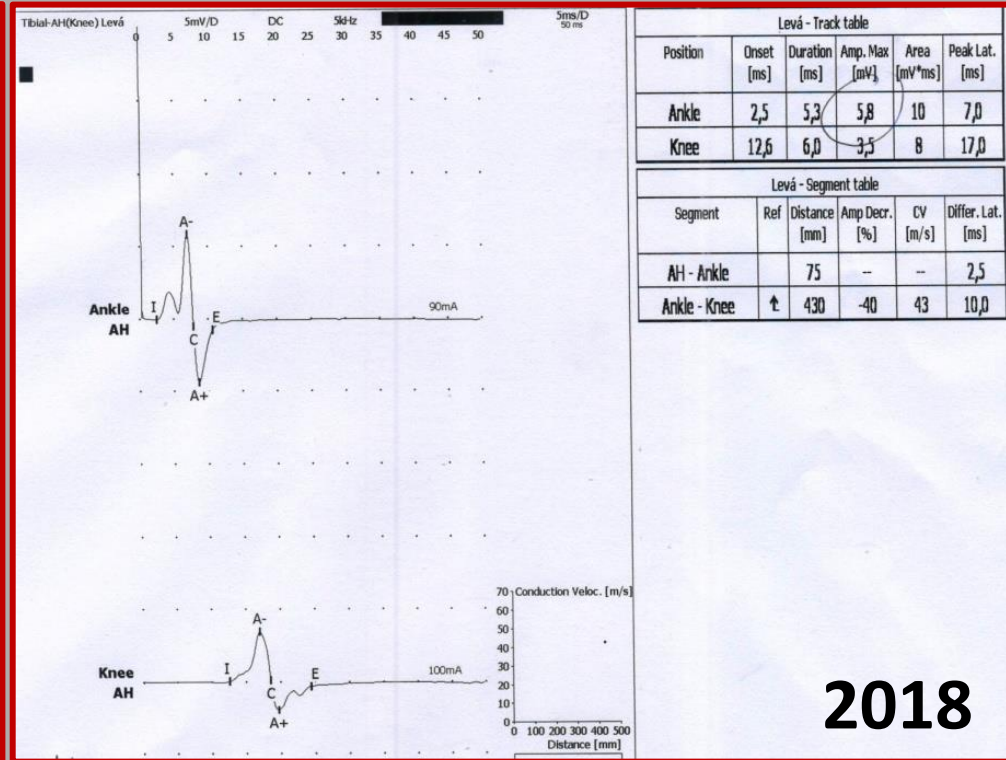
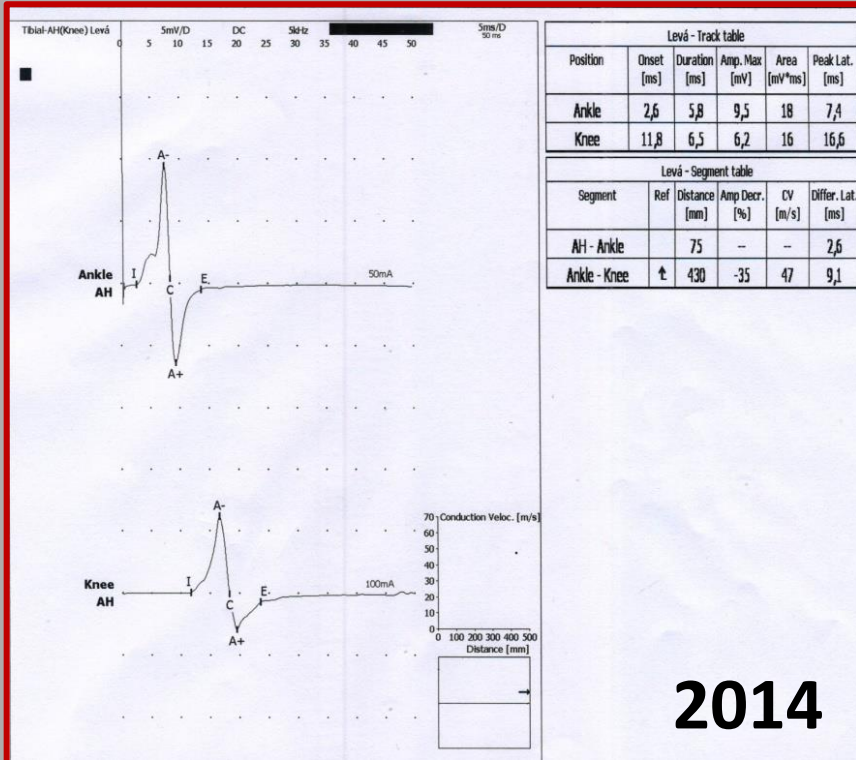
# Progredující EMG nálezn u chronického alkoholika

## NERVUS SURALIS



# Progredující EMG nález u chronického alkoholika

## NERVUS TIBIALIS





# Alkoholická polyneuropatie



Prevalence u chronických alkoholiků **25-66%**

- Nejvýznamnější faktor: **délka konzumace a celková dávka alkoholu**
- V patogenezi se uplatňuje:
- **přímý toxický vliv etanolu** na axon a
- **nutriční a vitaminová deficience a porucha utilizace**, především vitamínu B1 (thiaminu)-etanol snižuje jeho resorpci ze střeva, snižuje jeho zásoby v játrech a brání jeho fosforylaci, která ho konvertuje na aktivní formu

## **Chronická intoxikace alkoholem**

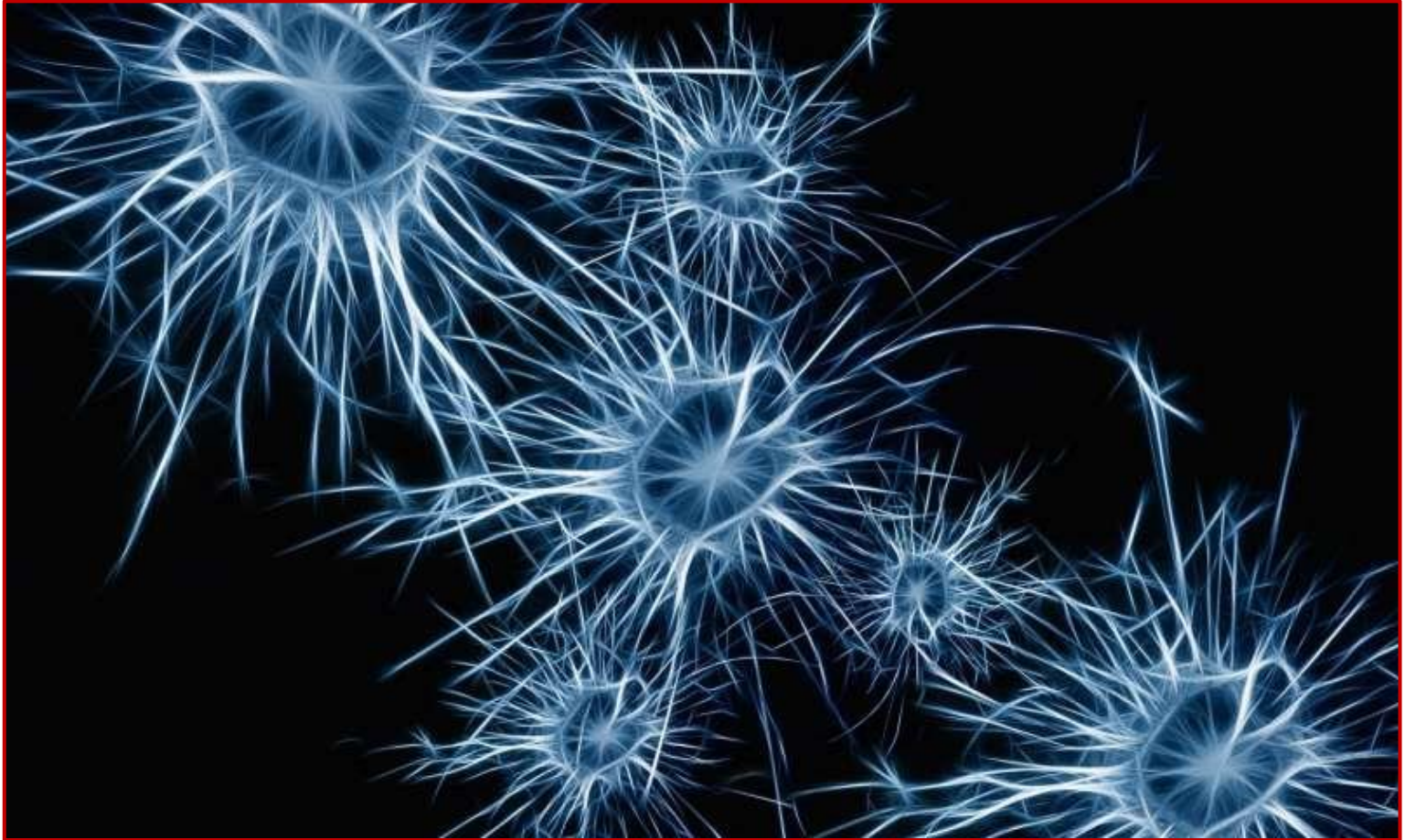
MUDr. Jana Junkerová, MUDr. Daniel Czerný  
Neurologická klinika FN Ostrava Poruba  
Radiodiagnostický ústav FN Ostrava

Práce předkládá případ 50leté ženy se zhruba tři roky trvajícím utajovaným pitím alkoholu. Stav při akutním lékařskému o pro rozvinutou Wernickeovu encefalopatii, cerebelární degeneraci a těžkou alkoholickou polyneuropatii, vše následk intoxikace alkoholem. Diagnóza je podpořena nálezy z laboratorních, elektrofyziologických a zobrazovacích vyšetřovací pacientce je poskytnuta substituční léčba a rehabilitace, striktně abstinuje. Zmírňuje se stupeň psychických změn a zlepšuje samostatného života. Porucha chůze, způsobená kombinací neurologického deficitu, je však nevratná.

• *Jedná se o symetrickou senzomotorickou axonální lézi, postižena jsou zejména tenká nemyelinizovaná a málo myelinizovaná vlákna (Ammendola et al., 2001)*

# Závěr

- **Akutní intoxikace metanolem nezpůsobuje periferní polyneuropatii**
- Příčinou většiny nálezů periferní PNP v našem souboru je **chronický alkoholismus**
- U alkoholické PNP dominuje v EMG vyšetření postižení axonálního typu, čemuž odpovídají nálezy na EMG v našem souboru
- Druhou nejčastější příčinou periferní PNP v našem souboru je **diabetická polyneuropatie**, kde v EMG obraze také převažuje axonální postižení
- Pokud nehodnotíme pacienty, kteří neměli PNP v roce 2013 a pacienty, kteří zemřeli, u většiny pacientů byl nález na EMG stacionární, u 2 pacientů byla zjištěna progrese nálezů a u jedné pacientky zlepšení nálezů.



**Děkuju za vaši pozornost**