

Toxické neuropatie

Edvard Ehler

P a r d u b i c e

Toxické neuropatie

- **Toxiny** – průmyslové, léky, jiné (zevní prostředí)
- **Vznik:** expozice – biologická toxicita – závislost na dávce (kumulace) – ukončení expozice – zlepšení
- **Experimentální model**
- **Epidemiologické studie**
- **Kazuistiky**

Heavy Metals

Arsenic

Lead

Mercury

Platinum

Thallium

Hexacarbons

N-hexane

Methyl n-butyl ketone

Methyl ethyl ketone may potentiate
n-hexane including "glue sniffing"

Acrylamide**Carbon Disulfide****Ethylene Glycol****Organophosphates**

Triorthocresyl phosphate

Alcohol**Ingested Neurotoxins**

Ciguatera

Paralytic shellfish poisoning—
saxitoxin

Puffer fish (fugu)—
tetrodotoxin

**Insect Bites, Animal Venoms,
and Toxins**

Tick paralysis

Tropical frog skin toxins

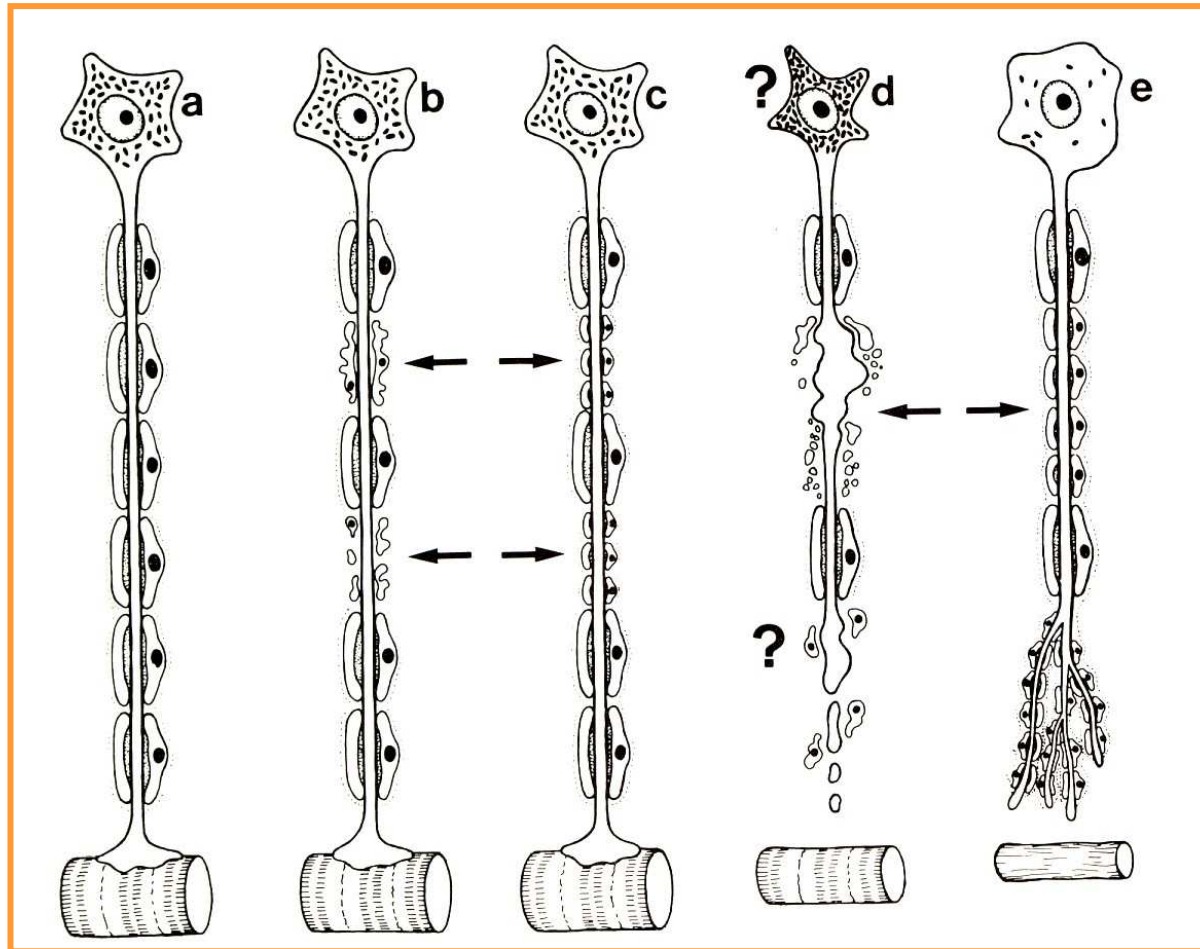
Neurotoxic Plants

Continuum: Peripheral neuropathy

Periferní neuropatie (PN)

- ✓ **PN= poruchy periferního nervového systému**
- ✓ **Postižení:** neuronů (motorických, senzitivních, autonomních), glie, cév
- ✓ **Lokalizace poruchy:** tělo neuronu (neuronopatie, ganglionopatie), vláken (proximální či distální neuropatie – „dying back“)

- **Prevalence vláken:** „small fibre neuropathy“ „large fibre neuropathy“ či všechna vlákna
- **Postižené struktury:** mícha, spinální ganglion, kořeny, plexy, nervové kmeny, terminální větve
- **Axonální léze – demyelinizační – smíšená - neuronální**
- **Typy neuropatie:** fokální – multifokální - difuzní
- **Akutní – subakutní – chronické neuropatie**
- **Průběh:** progredující - atakovitý

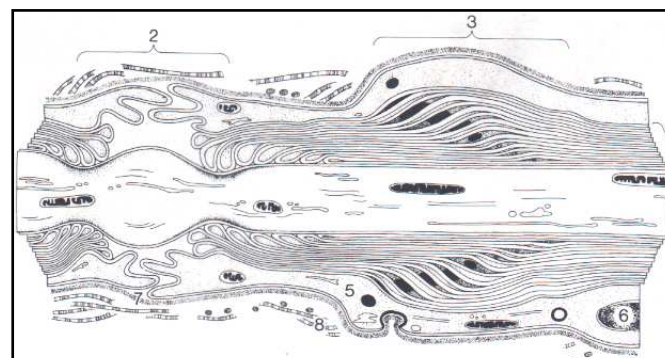
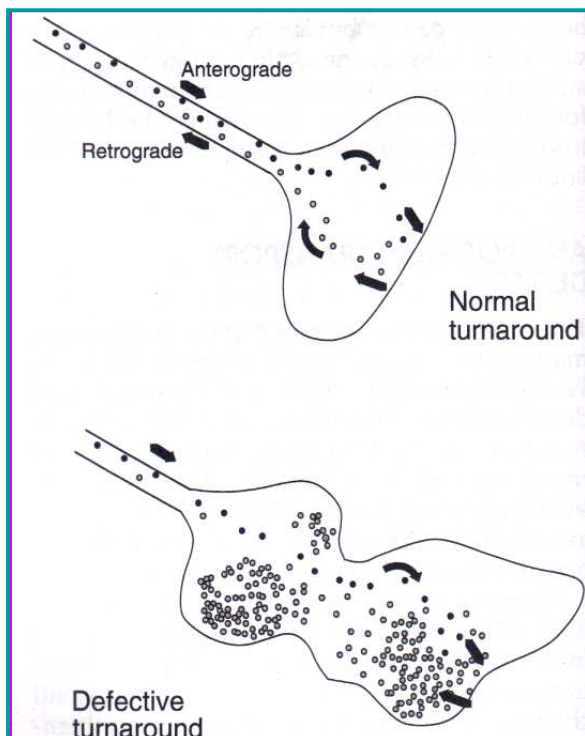


a – normální nález

b,c - segmentární demyelinizace s následnou remyelinizací

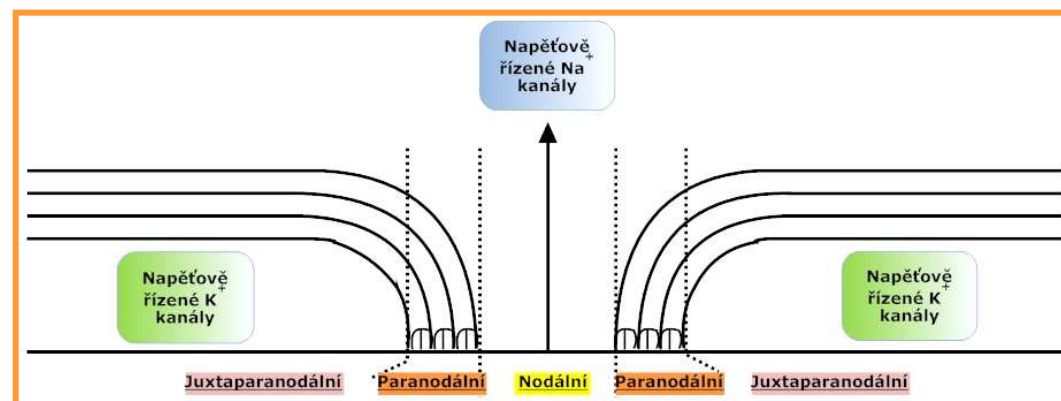
d – primární axonální léze – neuronální? distální axonopatie?

e – regenerace po axonální lézi – aktivace perikary, remyel., sproutings



Léze myelinové pochvy
nodální – paranodální – Na kanály

Axonální léze –
porucha axonálního
transportu (DPN)



Periferní neuropatie – příčiny

(E.Feldman, W. Grisold, 2005)

- **Metabolické** (DM, renální, dna)
- **Systemové choroby** (vaskulitis, amyloid.)
- **Nádory** (paraneoplastické, MND syndrom)
- **Infekční** (HIV, Hepatitis B, Lyme, Lepra)
- **Zánětlivé** (AIDP, CIDP, MMN)
- **Nutriční** (B12, postgastrektomická, B6, B1)
- **Hereditární** (CMT, HNPP)
- ✓ **Toxické** (průmyslové, kovy, drogy)

Chemotherapy-induced neuropathy(CIN)

(Windebank and Grisold, 2008)

Tkáně: střevo, krevní, lymfatická, PNS

Důvody:

- **Ganglia – mimo HE(N) bariéru (S,A)**
- **Dlouhá vlákna (mitochondrie >energie, axonální transport, mikrotubuly)**
- **Apoptóza – program v DNA (citlivý na chemoterapii)**

CIN - klinický náález

Časový průběh (progresivní rozvoj, kumulace dávky, vysazení, plateau)

❖ „**coasting**“ (platina – progrese až měsíce)

Senzitivní příznaky:

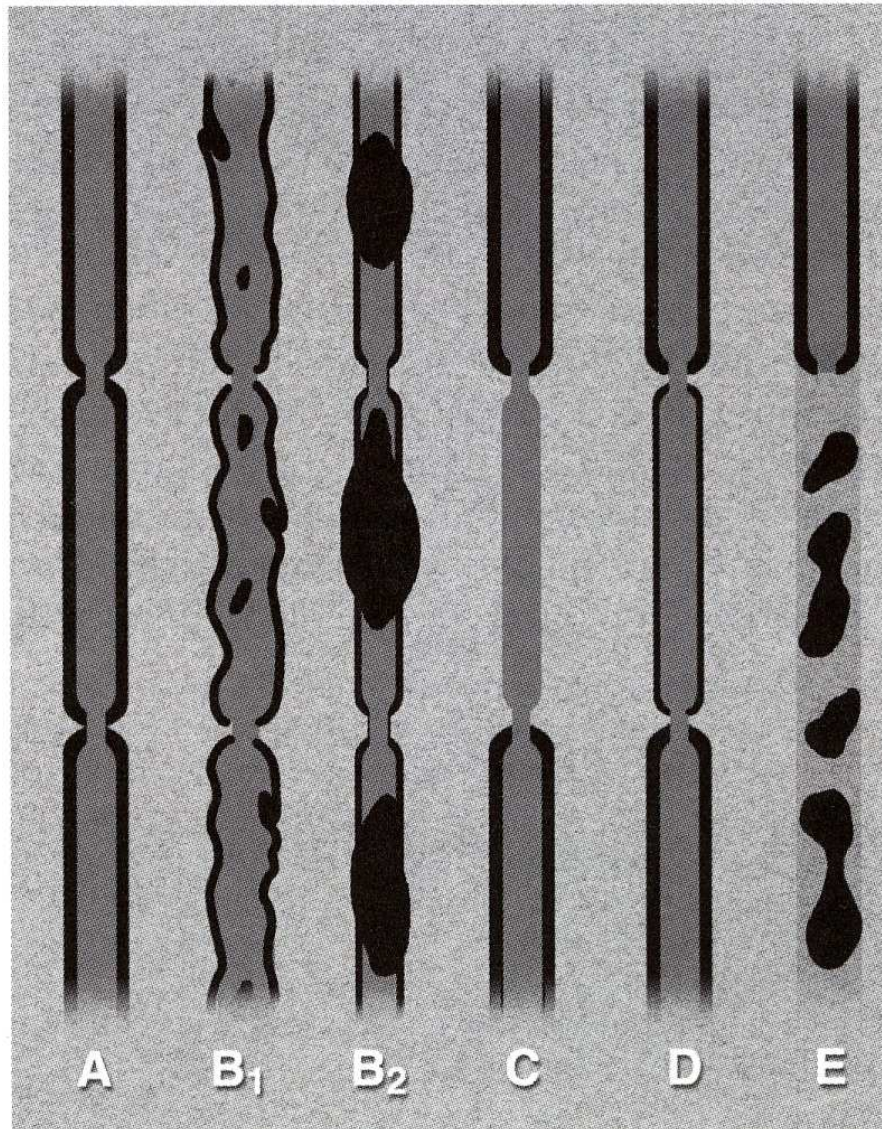
- parestézie – hypestézie (pozdní, více DK)
- chladem provokované hypestézie (Pt)
- „large fiber / small fiber loss“
- pruritus (ganglionopathy – taxol)
- Lhermitte fen. pseudoathetosis/ ataxi (proprio.)
- Bolest (bolestivé parestézie, často dlouhodobá)

- **Motorické poruchy** (oslabení – nejprve distálně, akroparézy, spontánní pohyby – prsty nohou, křeče – lýtko, předloktí, akra)
- **Autonomní příznaky** (ortostatická hypotenze, zácpa, sexuální dysfunkce, retence moči; později než S – již zánik A)
- **Composite function** (mobilita, dovednost; dostatečná aferentní a eferentní kapacita PNS a centrální integrace; Barthel index, m Rankin score)

Pomocná vyšetření

- ✓ **QST** – kvantitativní testování senzitivity
- ✓ **Neurografie** – motorická a senzitivní
- ✓ **Jehlová EMG**
- ✓ **Evokované potenciály**
- ✓ **Testy autonomních funkcí** (ortostatický test, kardiální – RR variability, potní)
- ✓ **Biopsie kůže / nervu (n.suralis)**
- **Biochemická vyšetření** (krev, moč) + další (UZ, CT)

Teased nerve fibers (vlákna izolovaná separací)



- A – normální nález**
- B1 - myelin wrinkling**
- B2 - jiné změny – „tomakula“**
- C – segmentová demyelinizace**
- D - remyelinizace**
- E - axonální degenerace**
(ovoidní změny myelinu)

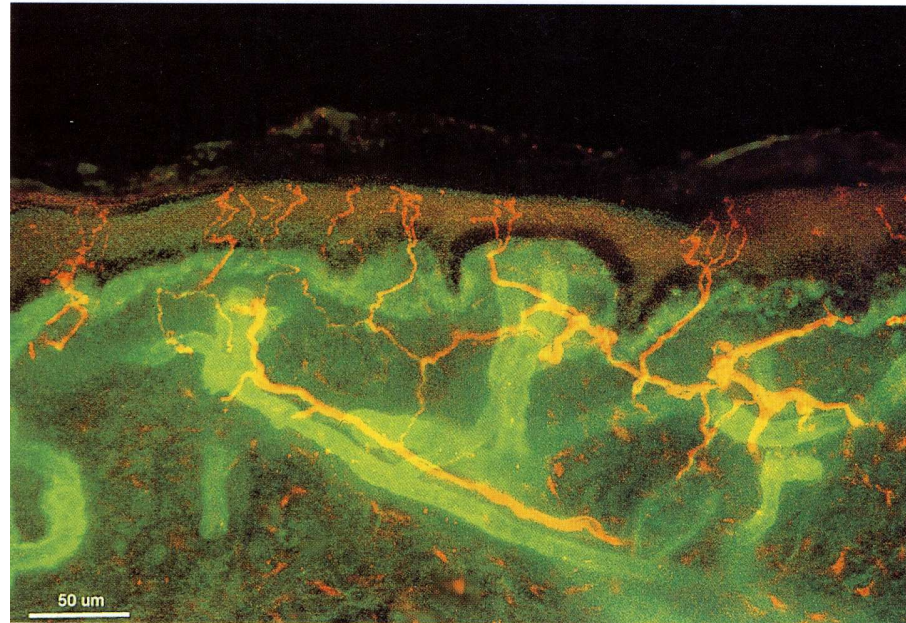
Kožní biopsie

Normální nález

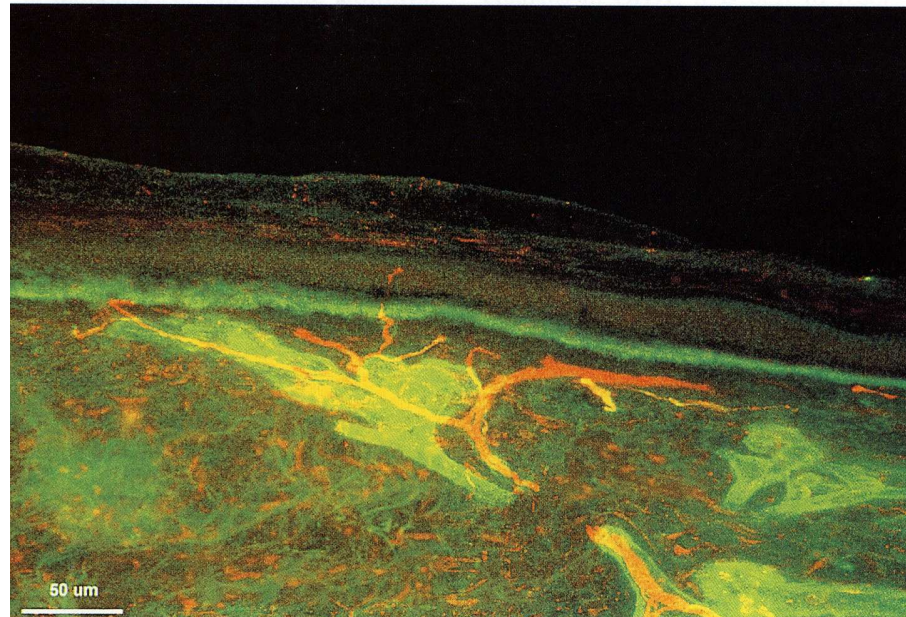
Barvení: PGP 9.5 – axony
protilátky – kolagen IV

Indikace: neuropatie tenkých vláken
bolestivá neuropatie
metabolická, zánětlivá n.

**Neuropatie
(tenkých vláken)**



A



Klasifikace neuropatie na podkladě EMG nálezů (Albers JW,2003)

- Motorické či motorické postižení větší než senzitivní (se snížením RV či bez snížení RV)
- Senzitivní
- Smíšená senzitivně-motorická neuropatie
(se snížením RV či bez snížení RV)
- Mononeuritis multiplex či asymetrická neuropatie

Motorické neuropatie

(či více motorické než senzitivní)

- Arsen
- Sírovodík
- N – hexan
- Methyl-n-butyl keton
- Amiodaron
- Perhexilin
- Saxitoxin (Na-kanály)
- Suramin

- HMSN II
- Tomakulózní neuropatie
- AIDP / CIDP
- Dysimunitní neuropatie
- Lymeská borrelióza
- Vaskulitis

Motorické neuropatie (M>S) bez snížení RV

- ✓ Cimetidin
- ✓ Disulfiram
- ✓ Olovo
- ✓ Nitrofurantoin
- ✓ Organofosfáty
- ✓ Vincristin

- ✓ Hereditární (HMSN II)
- ✓ AMAN / AMSAN
- ✓ Metabolické
(hypoglykémie či porfýrie)
- ✓ Paraneoplastické
(lymfom)

Senzitivní neuropatie či neuronopatie (bez snížení RV)

- Cisplatina
- Etylalkohol
- Metronidazol
- Nitrofurantoin
- Pyridoxin
- Thalidomid
- Thallium (tenká vlákna)

- Hereditární (Friedreich. Ataxie, senzitivní)
- Zánětlivé (MFS, senzitivní ganglionitis, Lyme, Sjögren)
- Nutriční
- Paraneoplastické

Toxické neuropatie senzitivně- motorické (se snížením RV)

- ❖ Saxitoxin (red tide)
- ❖ Tetrodotoxin (puffer fish)

- ❖ Zánětlivé (CIDP)
- ❖ Metabolické (DM, urémie)

Toxické neuropatie senzitivně- motorické (bez snížení RV)

- Acrylamid
- Arzén
- CO
- Etylén oxid
- Rtuť
- Perhexilin
- Thallium

- Amitriptylin
- Colchicin
- Zlato
- Isoniazid
- Lithium
- Paclitaxel
- Phenytoin
- Vincristin

Mononeuritis multiplex či asymetrická neuropatie

- ✓ Dapson
- ✓ Olovo
- ✓ Porfyrie
- ✓ Trichloretylén
- ✓ Toxic oil syndrome
- ✓ L-Tryptofan

- ✓ Hereditární (NSPP, distální myopatie, Kennedy sy)
- ✓ Zánětlivé (AMAN, diabetická amyotrofie, Parsonage-Turner, MMN, MADSAM, Západonilská horečka)
- ✓ IBM

Neuropatie + systémové účinky

Arzen: GI příznaky, hepatomegalie, Mees. proužky, anémie, gastritis, vlasy+nehty

N-Hexan: iritační dermatitis, otok axonů

Olovo: GI příznaky, gingivy, Mees, anémie, bazofilní tečkování, kosti

Rtuť: Anorexie, gingivitis, slinění, tremor, čočka, kašel, moč.

Toxický původ – otázky (Hill, 1965)

- 1. Časový vztah** (expozice – příznaky)
- 2. Pravděpodobnost účinku** (biologický efekt)
- 3. Biologický gradient** (dávka-odpověď)
- 4. Koherence** (odstranění toxinu – změna)
- 5. Specifita** (pouze na exponované jedince)
- 6. Pevnost vazby** (vysoké riziko)
- 7. Konzistence** (opakované expozice, studie)
- 8. Diferenciální diagnostika** (jiné choroby)