

Wernickeova encefalopatie

MUDr. Michal Vodička

Psychiatrické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

Wernickeova encefalopatie je akutní syndrom způsobený deficitem thiaminu. Vyskytuje se zejména u alkoholiků, ale i v řadě dalších onemocnění. Typická triáda příznaků ataxie, oftalmoplegie a deliria se vyskytuje u menšiny pacientů, proto je třeba na toto onemocnění myslet i u neúplně vyvinuté symptomatiky. Onemocnění se léčí suplementací thiaminu.

Klíčová slova: Wernickeova encefalopatie, thiamin, delirium, ataxie

Wernicke's encephalopathy

Wernicke's encephalopathy is an acute syndrome resulting from thiamine deficiency. It occurs particularly in alcoholic patients, but also in many other diseases. The typical triad of symptoms of ataxia, ophthalmoplegia and delirium occurs in a minority of patients, so it is necessary to consider this disease even in case of not fully developed symptomatology. The disease is treated with supplementation of thiamine.

Key words: Wernicke's encephalopathy, thiamine, delirium, ataxia

Úvod

Wernickeova encefalopatie je akutní a potenciálně fatální neuropsychiatrický syndrom způsobený deficitem thiaminu vyskytující se v převážné většině případů u alkoholiků (Harper, 1983) a bývá často příčinou deliria u hospitalizovaných pacientů. Typické příznaky jsou oftalmoplegie, ataxie a delirium (Wernicke, 1881). Někdy se pro Wernickeovu encefalopatii používá výraz Wernicke-Korsakovův syndrom. Z klinického hlediska se jedná o dvě naprosto odlišné jednotky, neboť Wernickeova encefalopatie se projevuje deliriem, zatímco Korsakovova psychóza je amnestický syndrom, kde delirium není přítomno, a dominují poruchy paměti.

Thiamin se vstřebává v duodenu a do těla je přenášen prostřednictvím dvou přenašečů – THTR1 (Thiamine transporter 1) a THTR2 (Thiamine transporter 2) (Zhao et Goldman, 2013). THTR2 přenáší thiamin do buněk ze střevního lumen výměnou za vodíkové ionty. THTR1 uvolňuje volný thiamin do cirkulace. V buňkách je thiamin přeměněn na thiamin pyrofosfát a přenášen do cirkulace folátovým přenašečem. Thiamin pyrofosfát je kofaktor řady biochemických reakcí jako metabolismu cukrů (ke tvorbě ATP), lipidů (ke tvorbě myelinových pochev), tvorby neurotransmiterů (např. GABA). Tvorba thiamin pyrofosfátu se odehrává v cytoplazmě buňky. Thiamin pyrofosfát je pak přenášen do mitochondrie prostřednictvím mitochondriálního přenašeče thiamin pyrofosfátu. Porucha THTR1 je způsobena mutací genu SLC19A2 a vede k thiamin responzivní megaloblastické anémii neboli Rogersově syndromu (Ricketts et al., 2006). Onemocnění je charakterizováno triádou: anémie reagující na thiamin, diabetes

mellitus a percepční hluchota. Suplementace thiaminu zmírní anémii a diabetes mellitus. Koncentrace thiaminu v krvi je normální, což ukazuje na to, že THTR1 není hlavním činitelem pro intestinální absorpci. Porucha THTR2 vede k biotin responzivnímu onemocnění bazálních ganglií a dochází k ní v důsledku mutace genu SLC19A3. Nemoc se typicky projevuje v dětství epizodami encefalopatie, často spuštěné febrilním onemocněním, které jsou charakterizovány zmateností, dysartrií, dysfagií s občasnými supranukleárními parézami n. facialis. Bez léčby dochází k progresi onemocnění do závažné dystonie, rigidity, kvadruparézy a kómatu (Ozand et al., 1998). Porucha reaguje na podávání vysokých dávek biotinu (5–10 mg/kg/d). Protože biotin není substrátem THTR2, není známa přesná příčina, proč onemocnění reaguje na biotin (Subramanian et al., 2006; Tabarki et al., 2013). Léčba kombinací thiaminu s biotinem zlepšila klinické symptomy onemocnění (Debs et al., 2010). Syndrom podobný Wernickeově encefalopatii je spojen s mutací SLC19A3 (Kono et al., 2009). Porucha se manifestuje ve druhé polovině života diplopií, nystagmem, ataxií a postupně se rozvíjejí epileptické záchvaty. Pacienti nemají nedostatek thiaminu, ale reagují na farmakologické dávky thiaminu. Porucha mitochondriálního přenašeče thiamin pyrofosfátu je v důsledku mutace genu SLC25A19 a je charakterizována mikrocefalií a zvýšenou renální exkrecí α -ketoglutarátu (Rosenberg et al., 2002). Onemocnění je spojeno s časnou letalitou. K poruchám aktivity a přeměny thiaminu patří thiamin responzivní porucha pyruvát dehydrogenázového komplexu. Pyruvát dehydrogenázový komplex je multienzymový komplex ve vnitřní mitochondriální

membráně, který za aerobních podmínek katalyzuje oxidativní dekarboxylaci pyruvát na acetyl koenzym A a skládá se ze 3 podjednotek – E1 pyruvát dehydrogenáza, E2 acetyltransferáza a E3 dihydroloipoamid dehydrogenáza. Thiamin pyrofosfát je koenzymem pyruvát dehydrogenázového komplexu. Porucha vzniká v důsledku mutace E1 alfa podjednotky, která snižuje afinitu pyruvát dehydrogenázového komplexu k thiamin pyrofosfátu a následně dochází k poruše aktivace enzymů. Onemocnění se může projevovat opožděným psychomotorickým vývojem, hypotonií, svalovou slabostí, Leighovým syndromem (Naito et al., 1998) a akutní intermitentní ataxií (Debray et al., 2008). Reaguje na suplementaci thiaminem.

Klinické příznaky

Wernickeova encefalopatie je akutní reakce na závažný deficit thiaminu. Od ní je třeba odlišit onemocnění beri-beri, což je reakce na mírný až středně závažný chronický nedostatek thiaminu a může se projevit zejména kardiovaskulárními (např. tachykardie, srdeční selhání) a neurologickými (polyneuropatie) příznaky. Wernickeova encefalopatie většinou začíná náhle, ale někdy může trvat několik dní, než se rozvine plný obraz. Počáteční příznaky bývají nespecifické, jako časté bolesti hlavy, podrážděnost a břišní dyskomfort (Tanphaichitr, 1999). Vlastní onemocnění se projeví změnami duševního stavu u cca 82 % pacientů (Harper et al., 1986), dále očními a motorickými poruchami. Někteří pacienti se mohou projevovat agitovaností, halucinacemi a poruchami chování napodobující akutní psychotickou ataku (Worden et Allen, 2006), ale typičtější je delirium, které je hypoaktivní a je charakterizo-

váno zmateností, dezorientovaností, často apatií a ospalostí, vzácně může progredovat do kómatu (Gibb et al., 1985). K očním poruchám dochází u cca 29 % pacientů a patří k nim nystagmus a parézy okohybným svalů, ke kterým dochází v důsledku postižení tegmentu a jader n. III. a VI. a s tím související diplopie nebo až oftalmoplegie. K dalším očním poruchám patří zpomalená reakce zornic na světlo nebo anizokorie. Může se objevit edém papily a krvácení do sítnice, které někdy může být prvním příznakem onemocnění. K motorickým poruchám dochází u cca 23 % pacientů (Harper et al., 1986). Zahrnují rozmanité poruchy chůze, trupovou ataxii a dochází k nim v důsledku poruchy mozečku a vestibulárního systému. Závažnost sahá od mírných poruch chůze až k neschopnosti stát bez opory. Pokud je současně přítomná polyneuropatie, může motorické poruchy ještě zhoršovat. Pacienti mohou mít dysartrii (Victor, 1976). K dalším příznakům patří stupor, hypotenze a tachykardie, která je v důsledku buď poruchy eferentních sympatických vláken, nebo komorbidní kardiovaskulární beri-beri. Hypotermie může být v důsledku poškození dorzálních oblastí hypotalamu. Epileptické záchvaty jsou způsobeny nadměrnou glutamatergí aktivitou a může dojít ke ztrátě sluchu v důsledku poruchy thalamu (Reuler et al., 1985). S postupem onemocnění se objevují další příznaky. Rozvíjí se hypertermie nereagující na antipyretika v důsledku poruchy ventrálních oblastí hypotalamu. Může být přítomen zvýšený svalový tonus, spastické parézy a choreatické dyskineze (Doss et al., 2003). Na EEG může být přítomno zpomalení, ale může být i zcela normální. MR mozku je považována za nejcennější metodu k potvrzení diagnózy Wernickeovy encefalopatie. Její senzitivita je jen 53 %, ale specifická 93 % (Antunez et al., 1998). MR obraz ukazuje bilaterálně symetrický zvýšený T2 signál v paraventriculárních oblastech thalamu, v hypotalamu, ve spodině IV. komory, v oblasti mamilárních tělísek, periakvaduktové oblasti a mozečku. Vzácně může být postiženo corpus callosum a kortikální oblasti. Tento typický obraz je pozorován pouze u 58 % pacientů (Weidauer et al., 2003). I když je popisována klasická triáda příznaků, jejich současná přítomnost je vzácnější (Harper et al., 1986; Caine et al., 1997) a existuje řada subklinických forem Wernickeovy encefalopatie. Apatie, hypotenze a delirium mohou ukazovat na Wernickeovu encefalopatii i v nepřítomnosti jiných typických příznaků (Cravioto et al., 1961). Výsledky z patologických studií ukazují, že pouze 16 % pacientů mělo plný obraz onemocnění, 37 % mělo pouze jeden příznak,

z nichž 34 % mělo duševní symptomy, 2 % oční příznaky a 1 % ataxii. 28 % pacientů mělo dva příznaky, kde dominovala kombinace ataxie a duševní symptomatiky (17 %) a u 19 % pacientů nebyly dokumentovány žádné symptomy Wernickeovy encefalopatie (Harper et al., 1986). V klinických studiích se plný obraz vyskytoval ve většině případů, 70 % mělo ataxii, 93 % oční příznaky a 90 % duševní změny (Groen et Hoff, 1977). Z těchto výsledků je patrné, že klinické příznaky Wernickeovy encefalopatie nejsou často diagnostikovány, a je proto třeba věnovat pozornost rizikovým pacientům. Zejména je třeba si všimnout pacientů s anamnézou alkoholizmu, nebo malnutrice, ale rovněž i dalším příčinám tohoto onemocnění.

Průběh

Victor (Victor et al., 1989; Victor et al., 1971) popsal průběh onemocnění. Po odeznění akutní fáze značné procento pacientů, které přežilo, zůstalo pod lékařským dohledem. 17 % pacientů zemřelo během akutní fáze, 25 % pacientů zemřelo následující 2 měsíce a 50 % během následujících 2–13 let. Parézy okohybných svalů se vždy upravily a podobně reagovaly další oční poruchy s výjimkou horizontálního nystagmu, kde přetrvávalo reziduum u 2/3 pacientů. Ataxie se začala zlepšovat během prvního týdne, ale často trvalo 1–2 měsíce, než došlo ke kompletní úpravě. U 25 % pacientů se ataxie nezlepšila vůbec a u více než 50 % pacientů zůstala určitá nerovnováha. Polyneuropatie se zlepšovala velmi pomalu a někdy zůstaly snížené šlachové reflexy. U přeživších pacientů se zmatenost vždy upravila. Zlepšování začalo během 2–3 týdnů a k celkové úpravě došlo během 1–2 měsíců. Po odeznění zmatenosti se u 84 % pacientů rozvinul amnestický syndrom.

Etiologie

Příčinou Wernickeovy encefalopatie je nedostatek thiaminu. Lidské tělo nevytváří endogenní thiamin, proto musí být získán potravou. Doporučené denní množství thiaminu pro zdravého dospělého jedince je 1,4 mg, ale tato dávka je vyšší u dětí, vážně nemocných pacientů, v těhotenství a laktaci (Davis et Icke, 1983). Thiamin je skladován převážně v játrech, ale jeho zásoby vydrží maximálně 18 dní (Isselbacher et al., 1994). Thiamin se vstřebává v duodenu omezenou rychlostí, protože absorpce je aktivní proces a samotné enzymy v něm zapojené vyžadují thiamin pro svoji vlastní tvorbu, proto maximální množství thiaminu, které dokáže zdravý dospělý

jedinec absorbovat z jedné orální dávky je cca 4,5 mg (Thomson et al., 2002). Tohoto limitu se dosáhne při požití cca 30 mg thiaminu v jedné orální dávce a s větším množstvím thiaminu nedochází k vyššímu vstřebávání. Poté, co je thiamin vstřebán, je přeměněn na aktivní formu thiamin pyrofosfát, který působí jako koenzym v řadě enzymatických systémů. Tato přeměna vyžaduje magnézium jako kofaktor. Alkohol je jedna z důležitých příčin jeho deficitu. Samotné užívání alkoholu nevede k Wernickeově encefalopatii, pokud je příjem thiaminu dostatečný. K deficitu přispívá nízký obsah vitaminů a minerálů v alkoholických nápojích, snížené vstřebávání thiaminu ze střeva, snížená kapacita jater skladovat vitaminy, snížená přeměna thiaminu na jeho aktivní formu thiamin pyrofosfát a zvýšená potřeba thiaminu na metabolizaci alkoholu (Thomson, 2000). K dalším příčinám patří těhotenství, perniciózní anémie, deficit thiaminu v dietě (Spillane, 1947). K Wernickeově encefalopatii mohou vést různá gastrointestinální onemocnění spojená se zvracením a průjmem jako stenóza pyloru, peptický vřed, recidivující biliární koliky spojené se zvracením, Crohnova choroba, primární malabsorbční syndromy, ileus (Eggspuhler et al., 2003), zvracení, průjmy a malnutrice v důsledku akutní či subakutní pankreatitidy (Winslet et al., 1990). Byl popsán případ malabsorbce v důsledku litiem vyvolaného vytrvalého průjmu (Epstein, 1989). K dalším příčinám patří zvracení v důsledku opakovaných záchvatů migrény, opakované vyvolávání zvracení u mentální anorexie (Handler et Perkin, 1982). K Wernickeově encefalopatii může vést protražovaná intravenózní výživa bez suplementace thiaminu (Vortmeyer et al., 1992), hyperemesis gravidarum (Bergin et Harvey, 1992), která může vést nejen k Wernickeově encefalopatii, ale rovněž k centrální pontinní myelinolýze. U chemoterapie (Kuo et al., 2009) bylo onemocnění popsáno při léčbě ifosfamidem a erubuzolem. Hladovka (Frantzen, 1966) a odmítání jídla z náboženských, filozofických důvodů či k léčbě obezity, ale rovněž z psychotické motivace (Spittle et Parker, 1993) a zanedbávání nebo nedostatečná péče o demenční pacienty rovněž mohou vést k Wernickeově encefalopatii. U nádorových onemocnění (Onishi et al., 2004) se Wernickeova encefalopatie může vyskytnout jak v časných fázích, tak v terminálním stadiu onemocnění. K nádorům, u kterých dochází ke vzniku Wernickeovy encefalopatie, patří karcinom žaludku, non-Hodgkinský lymfom, chronická myelomonocytární leukémie, velkobuněčný B-lymfom, myeloidní leukémie a alo-

genní transplantace kostní dřeně (Van Zaanen et Van, Der Lelie, 1992). Pacienti s uremickou encefalopatií mají vysoké koncentrace guanidinosukcinové kyseliny a dalších guanidinových složek (jako např. metylguanidin a kreatinin) v séru, mozkomíšním moku a mozku (Brouns et De Deyn, 2004). Kyselina guanidinosukcinová inhibuje transketolázu, což je thiamin dependentní enzym, a tím predisponuje pacienty ke vzniku Wernickeovy encefalopatie. Pacienti podstupující dialýzu jsou riziková k rozvoji Wernickeovy encefalopatie nejen v důsledku nedostatečného příjmu thiaminu, ale rovněž v důsledku zvýšené ztráty thiaminu během dialýzy (Hung et al., 2001). Protože Wernickeovu encefalopatii je velmi obtížné u těchto pacientů odlišit od jiných neurologických komplikací, jakýkoliv dialyzovaný pacient projevující se encefalopatií a nevysvětlitelnými neurologickými projevy by měl dostat parenterální thiamin. Onemocnění se může rozvinout po protrahované infekční febrilní chorobě, kde je deficit thiaminu v důsledku jak jeho zvýšené potřeby, tak nedostatečném příjmu (Gibberd et al., 1980). Hypomagnezémie vede k nedostatečné reakci organismu na thiamin, protože magnézium hraje důležitou roli v řadě enzymů včetně transketolázy, která je součástí pentózového cyklu, a thiamin pyrofosfátkinázy, která je důležitá pro přeměnu thiaminu na aktivní formu thiamin pyrofosfát. Hypertyreóza, zejména závažná tyreotoxikóza, vede k hypermetabolickému stavu a může vést k malabsorpci a Wernickeově encefalopatii, podobně AIDS vede ke kachexii a katabolickému stavu a tito pacienti jsou rovněž náchylní ke vzniku Wernickeovy encefalopatie.

Diferenciální diagnóza

Na Wernickeovu encefalopatii je třeba myslet u jakéhokoliv podvyživeného pacienta, u kterého se rozvine delirium, a je třeba pátrat po dalších diagnostických příznacích jako nystagmus a ataxie, ale jak je uvedeno výše, často nebývají všechny příznaky přítomny.

Wernickeovu encefalopatii je třeba odlišit od jiných duševních onemocnění, zejména deprese a demence. Pacienti s depresí i Wernickeovou encefalopatií mohou být apatičtí, mutističtí či omezeně komunikující, mohou být i psychotičtí, ale u deprese jsou příznaky v průběhu dne relativně stabilní, porucha nálady dominuje klinickému obrazu a vznik symptomů deprese je pomalejší. U Wernickeovy encefalopatie je stav kolísavý v průběhu dne, je přítomna zejména zmatenost a dominují zde poruchy pozornosti a paměti.

Demence a Wernickeova encefalopatie se projevují zmateností, dezorientovaností, poruchami paměti, které jsou u demence relativně stabilní, zatímco u Wernickeovy encefalopatie dochází ke kolísání stavu během dne a jsou zde výrazné poruchy pozornosti, která u demence nemusí být výrazněji narušena (s výjimkou demence s Lewyho tělisky či v případě komorbidní psychopatologie jako např. demence s depresí či deliriem).

Jak u schizofrenie, tak u Wernickeovy encefalopatie jsou poruchy vnímání a myšlení, ale jsou odlišné. U schizofrenie dominují halucinace sluchové, ale paměť, vědomí a pozornost jsou relativně neporušené. U Wernickeovy encefalopatie dominují poruchy pozornosti a paměti, bludy jsou nesystematické a měnlivé. Halucinace jsou zejména zrakové, mohou být i taktilní (např. parestzie) a olfaktorické, zatímco sluchové jsou mnohem vzácnější.

U alkoholiků je třeba odlišit Wernickeovu encefalopatii od deliria tremens, encefalopatické pelagry a hepatální encefalopatie. Výrazný tremor ukazuje na delirium tremens a delirium tremens se projevuje hyperaktivní formou deliria s agitovaností, neklidem, zatímco delirium u Wernickeovy encefalopatie bývá hypoaktivní. Fenomén ozubeného kola a myoklonus jsou přítomny u pelagry a delirium bývá hypoaktivní. U hepatální encefalopatie je myoklonus a delirium je také hypoaktivní s ospalostí, inverzí spánku, zmateností, ale naopak prodromální příznaky se u hepatální encefalopatie mohou projevovat i euforií. Všechny tři se ale mohou vyskytovat současně. K dalším příčinám deliria patří minerálová dysbalance – zejména hypofosfatémie, která vzniká mimo jiné realimentací po delší době hladovění u chronických alkoholiků (Territo et Tanaka, 1973) a projevuje se zmateností, různými motorickými poruchami včetně ataxie a v některých případech může napodobovat plný syndrom Wernickeovy encefalopatie včetně očních příznaků (Vanneste et Hage, 1986). Hypofosfatémie přispívá k velkým renálním ztrátám magnézia, proto je zde třeba zvažovat i hypomagnezémii. Příčinou hypomagnezémie bývá rovněž malnutrice a chronická závislost na alkoholu. Může se projevovat ataxií, svalovou slabostí s nepřítomností tetanie a zároveň deliriem a přispívá k výskytu epileptických záchvatů u alkoholiků (Hanna et al., 1960).

Wernickeovu encefalopatii lze zaměnit za centrální pontinní myelinolýzu, neboť obě se projevují motorickými poruchami a deliriem a navíc obě se vyskytují u alkoholiků. Centrální

pontinní myelinolýza vzniká při příliš rychlé úpravě hyponatrémie, ale může se objevit mimo jiné i v případě hypokalémie, která je u alkoholiků častá (Patel et al., 2007). Obě poruchy mohou být přítomné současně.

Hypoglykémie bývá u alkoholiků v důsledku toho, že alkohol inhibuje glukoneogenezi z laktátu, ale neovlivňuje glykogenolýzu. Zásoby hepatálního glykogenu proto pokryjí potřebu insulin-dependentních tkání, jako je mozek, na dobu ne delší než cca 8 hodin. V důsledku toho k hypoglykémii dochází typicky 6–36 h po velkém příjmu alkoholu a může se projevovat přímo kómatem, proto hypoglykémie přispívá k úmrtím pacientů. Někdy je rozvoj postupný a příznaky lze zaměnit za delirantní stav po odnětí alkoholu, zejména pak v důsledku dalších příznaků, jako je tachykardie, pocení, úzkost, tremor. Protože se hypoglykémie může projevovat rovněž i ataxií, lze ji zaměnit za Wernickeovu encefalopatii. Deficit vitamínu B12 se může projevovat mimo jiné deliriem a ataxií a v některých případech může dojít k poruchám zraku v důsledku atrofie či neuritidy optiku a tyto projevy lze zaměnit za příznaky Wernickeovy encefalopatie.

Delirium u traumatického poranění mozku může být obtížné odlišit od deliria v důsledku syndromu z odnětí alkoholu či deliria při Wernickeově encefalopatii. Jediným vodítkem by mohlo být to, že delirium u Wernickeovy encefalopatie bývá hypoaktivní, ale může zde být komorbidita všech tří poruch. Pacienti v nejasných případech by měli mít CT mozku a intravenózní suplementaci thiaminu. Další poruchy, které je třeba zvažovat, je dehydratace a infekce – obě se mohou projevovat delirantním stavem a u alkoholiků jsou časté. Z vzácnějších příčin je třeba zvažovat cytomegalovirovou encefalitudu u AIDS infekce (Torgovnik et al., 2000), Creutzfeldt-Jakobovu chorobu (Bertrand et al., 2009) a novou variantu Creutzfeldt-Jakobovy choroby (Stone et al., 2008), neboť se mohou projevovat ataxií a kognitivním deficitem.

Léčba

Léčbu u pacientů s podezřením na deficit thiaminu je třeba zahájit okamžitě suplementací thiaminu k zajištění dostatečné absorpce (Tanphaichitr, 1999). Parenterální podávání thiaminu je zatíženo určitým rizikem anafylaktické reakce. Cook a Thomson popisují způsob léčby u pacientů s podezřením na Wernickeovu encefalopatii (Cook et al., 1998; Thomson et Marshal, 2006). Tito pacienti by měli být empiricky léčeni minimální dávkou 500 mg thiamin hydrochlori-

du (ve 100 ml fyziologického roztoku) ve formě infuze podávané 30 min 3x denně po dobu 2–3 dní. Pokud nedojde ke zlepšení, podávání thiaminu je poté ukončeno. V případě odpovědi je poté podáváno 250 mg thiamin hydrochloridu podávané intramuskulárně, nebo ve formě infuze ve 100 ml fyziologického roztoku 3–5 dní nebo dokud se klinické zlepšení nezastaví. Vhodnější je intravenózní podávání, protože při intramuskulárním podávání jsou sérové hladiny thiaminu nižší než při intravenózní aplikaci. Navíc pokud dojde k anafylaktické reakci, lze při infuzní aplikaci podávání thiaminu přerušit, zatímco při intramuskulární aplikaci již lék nelze z těla odstranit. Dávky pod 250 mg za den neobnoví zásoby vitamínu (Brown et al., 1983), nezlepší klinické příznaky (Schenker et al., 1980) a nezábrání smrti (Cook, 2000). Udané dávkování je v souladu s postupy založenými na důkazech (evidence-based) vydané Britskou asociací pro psychofarmakologii (Lingford-Hughes et al., 2004). V České republice doporučovaná maximální denní dávka thiaminu je 300 mg denně, což je dávka podstatně nižší. Rovněž způsob podávání injekčního roztoku thiaminu je v České republice odlišný. Doporučovaný způsob podávání nezahrnuje intravenózní aplikaci, která je uvedena v postupech Cooka a Thomsona. Jelikož má thiamin krátký poločas (96 minut), je třeba ho podávat několikrát denně k optimálnímu průniku do mozku (Donnio et al., 2007). Při orálním podávání je jeho biologická dostupnost kolísavá a nemusí být dostatečná vzhledem k časté malnutrici a dalším poruchám vstřebávání u těchto pacientů. Thiamin je třeba začít podávat před nebo současně s infuzí glukózy a pokračovat v jeho podávání, dokud pacient nezačne normálně přijímat potravu. Oxidace glukózy je thiamin dependentní proces a podávání samotné glukózy může vyvolat nebo zhoršit Wernickeovu encefalopatii (Fattal-Valevski et al., 2005). Protože magnézium je kofaktor několika thiamin dependentních enzymů, je třeba zároveň suplementovat magnézium při jeho deficitu (Thomson et al., 2002).

Jako alternativní léčbu lze použít benfotiamin, syntetický analog thiaminu, který má vyšší absorpci ze střeva než thiamin a vede k vyšší biologické dostupnosti thiamin pyrofosfátu v cílových tkáních (zejména v mozku, ve svalech, játrech a ledvinách) (Aguilar et al., 2008). Účinnost benfotiaminu na léčbu Wernickeovy encefalopatie není známá, ale při podávání benfotiaminu pacientům se závislostí na alkoholu došlo ke snížení spotřeby alkoholu a to zejména u žen (Manzardo et al., 2013).

Závěr

Wernickeova encefalopatie je závažné onemocnění, na které je třeba myslet zejména u alkoholiků. Nemusí se projevovat typickou triádou deliria, ataxie a oftalmoplegie a je třeba zvažovat i jiné příčiny onemocnění než závislost na alkoholu, jako např. zvracení nebo malnutrice. Všichni pacienti projevující se hypotermií nebo hypertermií neznámé příčiny, kómatem, stuporem, tachykardií nebo hypotenzí neznámé příčiny by měli být léčeni parenterálním thiaminem bez ohledu na příznaky, protože tyto příznaky mají kauzální souvislost s Wernickeovou encefalopatií a opomenutí této příčiny onemocnění může vést k závažnému a nenávratnému poškození, nebo k úmrtí pacienta.

Literatura

- Aguilar F, Charrondiere UR, Dusemund B, Galtier P, Gilbert J, Gott DM, Grilli S, Guertler R, Kass GEN, Koenig J, Lambré C, Larsen JC, Leblanc JC, Mortensen A, Parent-Massin D, Pratt I, Rietjens I, Stankovic I, Tobback P, Verguieva T, Woutersen R. Scientific Opinion: Benfotiamine, thiamine monophosphate chloride and thiamine pyrophosphate chloride, as sources of vitamin B1 added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal* 2008; 864: 1–31.
- Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1131–1137.
- Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *British Medical Journal* 1992; 305: 517–518.
- Bertrand A, Brandel JP, Grignon Y, Sazdovitch V, Seilhean D, Faucheux B, Privat N, Brault JL, Vital A, Uro-Coste E, Pluot M, Chapon F, Maurage CA, Letournel F, Vespignani H, Place G, Degos CF, Peoc'h K, Haïk S, Hauw JJ. Wernicke encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2009; 256: 904–909.
- Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107: 1–16.
- Brown LM, Rowe AE, Ryle PR, Majumdar SK, Jones D, Thomson AD, Shaw GK. Efficacy of vitamin supplementation in chronic alcoholics undergoing detoxification. *Alcohol Alcohol Suppl* 1983; 18: 157–166.
- Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1997; 62(1): 51–60.
- Cook CCH, Hallwood PM, Thomson AD. B-vitamin deficiency and neuro-psychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol and Alcoholism* 1998; 33: 317–336.
- Cook CC. Prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl*. 2000; 35(1): 19–20.
- Cravioto H, Korein J, Silberman J. Wernicke's encephalopathy: a clinical and pathological study of 28 autopsied cases. *Arch Neurol* 1961; 4: 510–519.
- Davis RE, Icke GC. Clinical chemistry of thiamine. *Adv Clin Chem* 1983; 17: 93–140.
- Debray FG, Lambert M, Gagne R, Maranda B, Laframboise R, MacKay M, Robinson BH, Mitchell GA. Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as intermittent isolated acute ataxia. *Neuropediatrics*, 2008; 39(1): 20–23.
- Debs R, Depienne C, Rastetter A, Bellanger A, Degos B, Galanaud D, Keren B, Lyon-Caen O, Brice A, Sedel F. Biotin-responsive basal ganglia disease in ethnic Europeans with novel SLC19A3 mutations. *Arch Neurol* 2010; 67: 126–130.
- Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emer-

gency physician should know. *Ann Emerg Med*. 2007; 50(6): 715–721.

- Doss A, Mahad D, Romanowski CA. Wernicke's encephalopathy: unusual findings in nonalcoholic patients. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 235–240.
- Eggspuhler AW, Bauerfeind P, Dorn T, Siegel AM. Wernicke's encephalopathy – a severe neurological complication in a clinically inactive disease. *Eur Neurol* 2003; 50: 184–185.
- Epstein RS. Wernicke's encephalopathy following lithium-induced diarrhea. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 806–807.
- Fattal-Valevski A, Kesler A, Sela BA, Nitzan-Kaluski D, Rotstein M, Mesterman R, Toledano-Alhadeif H, Stolovitch C, Hoffmann C, Globus O, Eshel G. Outbreak of life-threatening thiamine deficiency in infants in Israel caused by a defective soy-based formula. *Pediatrics*. 2005; 115(2): e233–238.
- Frantzen E. Wernicke's encephalopathy: 3 cases occurring in connection with severe malnutrition. *Acta Neurol Scand* 1966; 42: 426–441.
- Gibb WR, Gorsuch AN, Lees AJ, Yudkin JS. Reversible coma in Wernicke's encephalopathy. *Postgrad Med J* 1985; 61: 607–610.
- Gibberd FB, Simmonds JP. Neurological disease in ex-Far East prisoners of war. *Lancet* 1980; 2: 135–137.
- Green RH, Hoff HCW. Wernicke's disease. A catamnestic study of 50 patients. *Eur Neurol* 1977; 15: 109–115.
- Handler CE, Perkin GD. Anorexia nervosa and Wernicke's encephalopathy: an underdiagnosed association. *Lancet* 1982; 2: 771–772.
- Hanna S, Harrison M, Macintyre I, Fraser R. The syndrome of magnesium deficiency in man. *Lancet* ii, 1960: 172–176.
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 341–345.
- Hung SC, Hung SH, Tarng DC, Yang WC, Chen TW, Huang TP. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 941–947.
- Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Thirteenth Edition. New York: McGraw-Hill; 1994.
- Kono S, Miyajima H, Yoshida K, Togawa A, Shirakawa K, Suzuki H. Mutations in a thiamine-transporter gene and wernicke's-like encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360, 1792–1794.
- Kuo SH, Debnam JM, Fuller GN, de Groot J. Wernicke's encephalopathy: an underrecognized and reversible cause of confusional state in cancer patients. *Oncology* 2009; 76: 10–18.
- Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. Evidence based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 2004; 18(3): 293–335.
- Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Kuroda Y. Thiamine-responsive lactic acidemia: role of pyruvate dehydrogenase complex. *European journal of pediatrics*, 1998; 157(8): 648–652.
- Manzardo AM, He J, Poje A, Penick EC, Campbell J, Butler MG. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence* 2013; 133(2): 562–570.
- Onishi H, Kawanishi C, Onose M, Yamada T, Saito H, Yoshida A, Noda K. Successful treatment of Wernicke's encephalopathy in terminally ill cancer patients: report of 3 cases and review of the literature. *Support Care Cancer* 2004; 12: 604–608.
- Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M, Joshi S, Al Jishi E, Bakhet S, Al Watban J, Alkawi MZ, Dabbagh O. Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain: a journal of neurology* 1998; 121(Pt 7): 1267–1279.
- Patel SV, Parish DC, Patel RM, Grimley EW. Resolution of MRI findings in central pontine myelinolysis associated with hypokalemia. *Am J Med Sci* 2007; 334: 490–492.

36. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Wernicke's encephalopathy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1035–1039.
37. Ricketts CJ, Minton JA, Samuel J, Ariyawansa I, Wales JK, Lo IF, Barrett TG. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome: long-term follow-up and mutation analysis of seven families. *Acta Paediatr* 2006; 95: 99–104.
38. Rosenberg MJ, Agarwala R, Bouffard G, Davis J, Fiermonte G, Hilliard MS, Koch T, Kalikin LM, Makalowska I, Morton DH, Petty EM, Weber JL, Palmieri F, Kelley RI, Schäffer AA, Biesecker LG. Mutant deoxynucleotide carrier is associated with congenital microcephaly. *Nature genetics*, 2002; 32(1): 175–179.
39. Schenker S, Henderson GI, Hoyumpa AM, McCandless DW. Hepatic and Wernicke's encephalopathies: current concepts of pathogenesis. *The American journal of clinical nutrition*, 1980; 33(12): 2719–2726.
40. Spillane, J.D. (1947) *Nutritional Disorders of the Nervous System*. Livingstone, Edinburgh.
41. Spittle B, Parker J. Wernicke's encephalopathy complicating schizophrenia. *Australia and New Zealand Journal of Psychiatry* 1993; 27: 638–682.
42. Stone R, Archer JS, Kiernan M. Wernicke's encephalopathy mimicking variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 1308–1310.
43. Subramanian VS, Marchant JS, Said HM. Biotin-responsive basal ganglia disease-linked mutations inhibit thiamine transport via hTHTR2: biotin is not a substrate for hTHTR2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: 851–859.
44. Tabarki B, Al-Shafi S, Al-Shahwan S, Azmat Z, Al-Hashem A, Al-Adwani N, Biary N, Al-Zawahmah M, Khan S, Zuccoli G. Biotin-responsive basal ganglia disease revisited: Clinical, radiologic, and genetic findings. *Neurology*, 2013; 80(3): 261–267.
45. Tanphaichitr V. Thiamin. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th edn. Baltimore MD: Williams and Wilkins, 1999: 381–389.
46. Territo MC, Tanaka KR. Hypophosphataemia in chronic alcoholism. *Archives of Internal Medicine* 1973; 134: 445–447.
47. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000; 35: 2–7.
48. Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol Suppl* 2002; 37: 513–521.
49. Thomson AD, Marshall EJ. The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol Alcohol*. 2006; 41(2): 159–167.
50. Torgovnik J, Arsuru EL, Lala D. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis presenting as Wernicke's encephalopathy-like syndrome. *Neurology* 2000; 55: 1910–1913.
51. Vanneste J, Hage J. (1986) Acute severe hypophosphataemia mimicking Wernicke's encephalopathy. *Lancet* i, 44.
52. Van Zaanen HC, Van Der Lelie J. Thiamine deficiency in hematological malignant tumors. *Cancer* 1992; 69: 1710–1713.
53. Victor M. The Wernicke-Korsakoff syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*, vol 28, part II. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1976: 243–270.
54. Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders due to Alcoholism and Malnutrition*, 2nd edn. F.A. Davis, Philadelphia 1989.
55. Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff Syndrome*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1971.
56. Wortmeyer AO, Hagel C, Laas R. Haemorrhagic thiamine deficient encephalopathy following prolonged parenteral nutrition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 826–829.
57. Weidauer S, Nichtweiss M, Lanfermann H, Zanella FE. Wernicke's encephalopathy: MR findings and clinical presentation. *Eur Radiol* 2003; 13: 1001–09.
58. Wernicke C, ed. *Die akute hamorrhagische Polioencephalitis superior*. In: *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Ärzte und Studierende*. Bd. II Kassel: Fisher, 1881: 229.
59. Winslet MC, Donovan IA, Aitchison F. Wernicke's encephalopathy in association with complicated acute pancreatitis and morbid obesity. *Br J Clin Pract* 1990; 44: 771–73.
60. Worden RW, Allen HM. Wernicke's encephalopathy after gastric bypass that masqueraded as acute psychosis: a case report. *Curr Surg* 2006; 63: 114–116.
61. Zhao R, Goldman ID. Folate and thiamine transporters mediated by facilitative carriers (SLC19A1-3 and SLC46A1) and folate receptors. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 373–385.

Článok je prevzatý a upravený z
Neurol. praxi 2015; 16(6): 360–364

MUDr. Michal Vodička
Psychiatrické oddelení
Nemocnice České Budějovice, a.s.
Boženy Němcové 54, 370 01 České Budějovice
vodicka.michal@gmail.com

