

Subacute polyneuropathy of a patient under treatment with disulfiram, suffering from alcohol use disorder

Murgui Péter-Zoltán¹, Klára Izolda¹, Szász József-Attila^{1,2}, Stan Emil¹, Szatmári Szabolcs^{1,2}

¹Clinical Emergency Hospital of Tîrgu-Mureş, ²2nd Clinic of Neurology, ²"George Emil Palade" University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Tîrgu-Mureş, Department of Neurology

Abstract • Disulfiram is a drug commonly used in the treatment of chronic alcohol use disorder. It works by inhibiting the enzyme acetaldehyde dehydrogenase, causing highly unpleasant symptoms upon alcohol intake, which supports abstinence by deterring alcohol consumption. We present the case of a 31-year-old male with a long history of alcohol dependence, since the age of 14. The patient had no other comorbidities. His addiction problem determined him to pursue alcohol withdrawal and psychiatric treatment. He had been on disulfiram therapy for one year. The onset of his symptoms started three months prior to admission to our clinic; he developed progressive, symmetric lower limb weakness, which notably worsened during the two weeks prior to hospitalization. According to collateral history, this exacerbation coincided with significant alcohol consumption while on disulfiram treatment. Neurological Examination Findings revealed: no meningeal signs, right-sided hearing loss, stepping gait achievable only with partial assistance, flaccid paraparesis (MRC grade 4 in the lower limbs muscle groups), tongue tremor, upper limb postural tremor, and palpebral myoclonus, symmetrical deep tendon reflexes, decreased in the lower limbs, no pyramidal signs, paresthesia of the legs with reduced vibratory sense in the distal lower limbs, lower limb muscle hypotrophy, no sphincter or erectile dysfunction, preserved coordination and orientation in time and space. Electromyography and electroneurography revealed bilateral active denervation in the lower limb muscles, consistent with progressive poly(radiculo)neuropathy. Laboratory tests, cranial CT, spinal MRI, and cerebrospinal fluid analysis showed no other pathological findings to explain the neuropathy. Disulfiram therapy was discontinued, and the patient was treated with neurotrophic medications and physical therapy, leading to a gradual resolution of his symptoms. Although peripheral neuropathy due to disulfiram is rarely reported in the literature, in this case, the combination of disulfiram treatment with concurrent alcohol use likely contributed to the acute exacerbation of peripheral nerve damage.

Keywords • disulfiram, polyneuropathy, alcohol use disorder, paraparesis

DOI: 10.2478/orvtudert-2022-0016

Bulletin of Medical Sciences 2022, 95(2): 224–232

Case study

A 31-year-old single male working as manual labourer presented to the emergency department with progressive

lower limb weakness. The weakness began approximately three months prior to his presentation and had gradually worsened, with a marked decline two weeks before his referral. The patient's medical history revealed no other known medical conditions except for heavy daily alcohol consumption since the age of 14. His alcohol dependence had led to multiple detoxifications and psychiatric treatments. He had been on 500 mg of disulfiram daily for the past year. Collateral history indicated that his symptoms worsened following significant alcohol intake while on disulfiram, a detail the patient later confirmed.

Corresponding author

Murgui Péter-Zoltán
Clinical Emergency Hospital of Tîrgu-Mureş, 2nd Clinic of Neurology
540005 Targu-Mures, Romania
Panselutelor street, no. 2B/15,
Email: murguipter@gmail.com

Physical Examination: The patient appeared in good general health condition, afebrile, with a heart rate of 80 bpm and blood pressure of 135/80 mmHg. Cardiac auscultation revealed no murmurs, and on palpation of the liver presented no pathological abnormalities. Peripheral pulses were palpable in the lower limbs.

Neurological Examination on Admission: The patient demonstrated no meningeal signs, had right-sided hearing loss, stepping gait possible only with semi-lateral assistance. Neurological findings revealed MRC grade 4 flaccid paraparesis in the lower limbs muscle groups, more pronounced distally, tongue tremor, postural tremor in the upper limbs, palpebral myoclonus, symmetrical bone-tendon reflexes being more rigid in the lower limbs, paresthesia of the legs with reduced vibratory sense in the distal lower limbs. There were no pyramidal signs, or superficial thermal and pain sensation problems. Muscle hypotrophy was noted in the lower limbs, without sphincter or erectile dysfunction. Coordination, spatial, and temporal orientation were intact.

Laboratory Findings: Routine laboratory tests showed no major abnormalities, with only a slight leukocytosis, positive C-reactive protein, and increased red blood cell count. Infectious disease markers for syphilis, HIV, Borrelia, hepatitis B and C were negative. Thyroid function, vitamin B12 levels, and cerebrospinal fluid were within normal range.

Imaging: Cranial computed tomography (CT) scan did not reveal brain abnormalities, though a fluid effusion was noted in the sinuses and bilaterally in the middle ear. Subsequent otorhinolaryngology consultation diagnosed chronic pansinusitis and bilateral otitis media. Following antibiotic treatment, repeated laboratory tests showed the normalization of white blood cell count, C-reactive protein, and red blood cell count.

Spinal magnetic resonance imaging (MRI) revealed no pathological lesions. Electroneurography (ENG) showed severe axonal damage in the common peroneal and tibial nerves bilaterally, while upper limb nerves were unaffected, suggesting progressive lower limb polyradiculoneuropathy.

Treatment and Outcome: Disulfiram was discontinued upon admission. The patient was hospitalized for 13 days in the neurology ward, where he received neurotrophic therapy (vitamin B1 200 mg/day, vitamin B6 500 mg/day, alpha-lipoic acid 600 mg/day) and physical therapy. His symptoms improved significantly, with gradual recovery of leg muscle strength and gait. Unfortunately, the patient

did not attend follow-up visits, and efforts to contact him were unsuccessful. Therefore, his further progress remains unknown. Consent for case publication was obtained during his hospitalization.

Discussion

Neurological complications associated with alcohol use disorder, besides the commonly observed polyneuropathy, include Wernicke's encephalopathy (manifesting as oculomotor dysfunction, encephalopathy, and gait ataxia), Korsakoff's syndrome, cognitive impairment, cerebellar degeneration, acute or chronic myopathy, and rarely, myelopathy [1]. In the above-presented case, the patient's complaints and clinical findings were indicative of polyneuropathy, but the sudden onset of muscle weakness required a comprehensive reevaluation, both etiologically and with regard to isolation.

The absence of spasticity, reduced tendon reflexes, and normal spinal MRI findings effectively ruled out paraparesis aetiologies related to spinal cord pathology, such as inflammation, space-occupying lesions, infarction, demyelinating foci, and myelopathy. Although acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuritis was initially considered due to the acute paraparesis, negative findings on electromyography (EMG) and cerebrospinal fluid (CSF) analysis excluded this diagnosis. Neurosyphilis was deemed improbable given the lack of supportive clinical or imaging findings. Similarly, genetic polyneuropathies were ruled out based on the patient's history, absence of a family history, and ENG results. Vitamin B12 deficiency polyneuropathy was also unlikely due to the clinical picture, normal vitamin B12 levels, red blood cell morphology, and course of the disease [2,3].

The patient's tongue tremor likely developed within the framework of essential tremor, as suggested by the tremor of the upper limbs [4-7]. However, it is necessary to differentiate it from tongue fasciculations often seen in amyotrophic lateral sclerosis and other disorders of the 12th cranial nerve. Additionally, literature reports tongue tremor occasionally occurring in Parkinson's disease [9-11], but these disorders have not been confirmed by other clinical or paraclinical findings. Palpebral myoclonus in this patient is most probably a motor tic [12], though such involuntary movements may also result from myokymia, which has various causes, including fatigue, stress, caffeine intake, and malnutrition [13]. Rarely,

some forms of epilepsy, such as Jeavons syndrome, may present with eyelid twitching [14]. Given these findings, toxic polyneuropathy was considered the most likely diagnosis, with two potential triggers: chronic alcohol consumption and the initiation of disulfiram therapy a year earlier.

In the treatment of chronic alcohol use disorder, psychosocial, psychotherapeutic, and rehabilitation interventions are critical, though pharmacological options may also aid recovery. Current guidelines recommend naltrexone and acamprosate as first-line agents; the latter, however, is not yet available in our country. When first-line agents are ineffective or contraindicated, second-line treatments such as disulfiram, topiramate, and gabapentin may be considered [15-19].

Naltrexone, an opioid receptor antagonist, reduces alcohol cravings at a typical dose of 50 mg/day [20-22]. Acamprosate's mechanism, although not fully understood, likely involves modulation of glutamate neurotransmission; the recommended dose is 666 mg three times daily, and it is generally well tolerated except in patients with renal disease [22-25]. Topiramate, an antiepileptic that antagonizes AMPA receptors and enhances GABAergic activity, is titrated up to 300 mg from an initial 25 mg dose and is recommended in patients with a history of seizures [26,27]. Gabapentin, a GABA analogue that blocks voltage-dependent Ca^{2+} channels in the central nervous system (CNS), may be used at doses from 900 to 3600 mg and has shown mixed efficacy in clinical trials; it is particularly recommended for patients with concurrent polyneuropathic pain. Treatment choice should be individualized, considering the side-effect profile, comorbidities, and patient preferences [28-30].

Disulfiram, a second-line treatment for alcohol use disorder, inhibits acetaldehyde dehydrogenase, leading to elevated acetaldehyde levels when alcohol is consumed, which induces unpleasant symptoms known as the disulfiram-alcohol reaction (diaphoresis, palpitations, flushing, nausea, vomiting, dizziness, tachycardia, hypotension) [31-35]. This reaction, dependent on both disulfiram and alcohol doses, discourages further alcohol consumption. While disulfiram does not reduce cravings directly, it requires supervised use due to potential adverse effects [31]. Its side-effect profile is generally favourable, with common effects including headache, fatigue, halitosis, metallic taste, and dermatological reactions. Rarely, hepatotoxicity, psychosis, and polyneuropathy have been reported [36, 37].

Disulfiram-induced polyneuropathy is infrequently reported in the literature. The most characteristic symptoms include subacute onset of flaccid paraparesis or tetraparesis, typically more pronounced distally, along with gait disturbances, and sensory loss in the distal limbs. No abnormalities are detected in imaging or cerebrospinal fluid analysis. In most cases, electromyography (ENG) studies show bilateral axonal involvement, primarily affecting the lower limbs, and less frequently all four limbs. Symptoms generally arise in the absence of alcohol consumption, occurring between 8 days and 18 months after the initiation of disulfiram therapy, and they partially or completely resolve after discontinuation of treatment [38-47].

One case describes a patient who ingested high doses of disulfiram with suicidal intent, leading to the acute onset of the aforementioned symptoms, which subsequently improved [48]. The exact mechanism of disulfiram-induced polyneuropathy remains unclear; however, some researchers suggest that carbon disulfide - a disulfiram metabolite - exerts a direct toxic effect that induces axonal degeneration [45-47].

Alcoholic polyneuropathy may present with similar symptoms, though it typically follows a chronic course with painful paraesthesia initially and motor symptoms appearing later. Symptoms may worsen after cessation of alcohol without appropriate treatment and are often associated with vitamin B12 deficiency, cerebellar atrophy, and Wernicke's encephalopathy. ENG findings can resemble those seen in disulfiram-induced polyneuropathy. Alcoholic polyneuropathy is believed to have two mechanisms: a direct toxic effect on thin nerve fibres, resulting in decreased heat and pain sensations and painful paraesthesia, and involvement of thick fibres due to thiamine deficiency, leading to decreased proprioception, vibration sensation, and motor symptoms. Both mechanisms are typically mixed [49-53].

Attributing polyneuropathy solely to disulfiram is challenging, as most patients are chronic alcohol users; thus, without prior ENG testing, subclinical alcoholic polyneuropathy cannot be ruled out. In our case, it appears likely that disulfiram contributed to the neuropathy, with sudden exacerbation likely due to high concurrent alcohol intake.

Conclusion

In patients with chronic alcohol use disorder, polyneuropathy is often attributed to the toxic effects of alcohol alone. However, disulfiram treatment is relatively common in our region for managing alcohol dependence, and this possible aetiology should be considered in patients undergoing such treatment who present with neuropathic symptoms. Disulfiram therapy should be discontinued as soon as neuropathy is suspected. Ideally, a neurological evaluation before initiating disulfiram therapy, along with regular follow-up, is advisable. The literature recommends using the lowest effective dose, as side effects and symptom onset are dose-dependent. It is also crucial to inform patients about potential side effects, particularly the risks associated with concurrent disulfiram and alcohol use.

References

1. Vasan S, Kumar A. Wernicke Encephalopathy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2022.
2. Sandbrink, F. (2014). Weakness, paraparesis. In A. Ettinger & D. Weisbrot (Eds.), *Neurologic Differential Diagnosis: A Case-Based Approach* (pp. 528-536). Cambridge: Cambridge University Press.
3. Waespe W, Vogel Wigger BM, Bächli E, Boltshauser E. Differentialdiagnostische Aspekte der progredienten spastischen Paraparese beim Erwachsenen mit Betonung neurometabolischer Erkrankungen [Differential diagnostic aspects of progressive spastic paraplegia in adults with emphasis on neurometabolic diseases]. *Praxis (Bern 1994)*. 1995 Apr 18;84(16):473-7. German.
4. Agarwal S, Biagioni MC. Essential Tremor. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 10, 2023.
5. Kusanale A, Wilson A, Brennan P. Tongue tremor: a rare initial presentation of essential tremor. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(8):e82-e83. doi:10.1016/j.bjoms.2011.05.006
6. Biary N, Koller WC. Essential tongue tremor. *Mov Disord*. 1987;2(1):25-29. doi:10.1002/mds.870020103
7. Koller WC, Glatt S, Biary N, Rubino FA. Essential tremor variants: effect of treatment. *Clin Neuropharmacol*. 1987;10(4):342-350. doi:10.1097/00002826-198708000-00004
8. Younger DS, Brown RH Jr. Amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2023;196:203-229. doi:10.1016/B978-0-323-98817-9.00031-4
9. Jaulent P, Laurencin C, Robert H, Thobois S. Parkinson's Disease Revealed by a Resting Tongue Tremor. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Aug 24;2(4):432-433. doi: 10.1002/mdc3.12202. PMID: 30363535; PMCID: PMC6178599.
10. Delil Ş, Bölükbaşı F, Yeni N, Kızıltan G. Re-emergent Tongue Tremor as the Presenting Symptom of Parkinson's Disease. *Balkan Med J*. 2015 Jan;32(1):127-8. doi: 10.5152/balkan-medj.2015.15008. Epub 2015 Jan 1. PMID: 25759787; PMCID: PMC4342128.
11. Numao A, Suzuki K, Fujita H, et al. Resting and re-emergent tongue tremor in Parkinson's disease. *Case Reports* 2017;2017:bcr-2017-221808.
12. Jones KS, Saylam E, Ramphul K. Tourette Syndrome and Other Tic Disorders. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 8, 2023.
13. Rucker JC. Normal and abnormal lid function. *Handb Clin Neurol*. 2011;102:403-424. doi:10.1016/B978-0-444-52903-9.00021-2
14. Zawar I, Knight EP. Epilepsy With Eyelid Myoclonia (Jeavons Syndrome). *Pediatr Neurol*. 2021;121:75-80. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.018
15. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. (2018).
16. Burnette EM, Nieto SJ, Grodin EN, Meredith LR, Hurley B, Miotto K, Gillis AJ, Ray LA. Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. *Drugs*. 2022 Feb;82(3):251-274.
17. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1889-900.
18. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, Kämpf P, Stracke R, Baehr M, Naber D, Wiedemann K. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):92-9.
19. Mann K, Roos CR, Hoffmann S, Nakovics H, Leménager T, Heinz A, Witkiewitz K. Precision Medicine in Alcohol Dependence: A Controlled Trial Testing Pharmacotherapy Response Among Reward and Relief Drinking Phenotypes. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Mar;43(4):891-899.
20. Ray LA, Chin PF, Miotto K. Naltrexone for the treatment of alcoholism: clinical findings, mechanisms of action, and pharmacogenetics. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 Mar;9(1):13-22.
21. Pettinati HM, O'Brien CP, Rabinowitz AR, Wortman SP, Oslin DW, Kampman KM, Dackis CA. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec;26(6):610-25.
22. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*. 2013 Feb;108(2):275-93.
23. Kalk NJ, Lingford-Hughes AR. The clinical pharmacology of acamprosate. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):315-23.
24. Higuchi S; Japanese Acamprosate Study Group. Efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence long after recovery from withdrawal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in Japan (Sunrise Study). *J Clin Psychiatry*. 2015 Feb;76(2):181-8.
25. Plosker GL. Acamprosate: A Review of Its Use in Alcohol Dependence. *Drugs*. 2015 Jul;75(11):1255-68.
26. Manhapra A, Chakraborty A, Arias AJ. Topiramate Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder and Other Addictions: A Narrative Review. *J Addict Med*. 2019 Jan/Feb;13(1):7-22.
27. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther*. 2008 Summer;14(2):120-42.

28. Mason BJ, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018 Jan;27(1):113-124.
29. Roberto M, Gilpin NW, O'Dell LE, Cruz MT, Morse AC, Siggins GR, Koob GF. Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. *J Neurosci*. 2008 May 28;28(22):5762-71.
30. Roberto M, Cruz MT, Gilpin NW, Sabino V, Schweitzer P, Bajo M, Cottone P, Madamba SG, Stouffer DG, Zorrilla EP, Koob GF, Siggins GR, Parsons LH. Corticotropin releasing factor-induced amygdala gamma-aminobutyric Acid release plays a key role in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2010 May 1;67(9):831-9.
31. Williams JB. Use of Disulfiram for Treatment of Alcohol Addiction in Patients with Psychotic Illness. *Am J Psychiatry*. 2019 Jan 1;176(1):80-81.
32. Williams EC, Matson TE, Harris AHS. Strategies to increase implementation of pharmacotherapy for alcohol use disorders: a structured review of care delivery and implementation interventions. *Addict Sci Clin Pract*. 2019 Feb 12;14(1):6.
33. Heldal AT, Skurtveit S, Lobmaier PPK, Vederhus JK, Bramness JG. Bruk av medikamenter for alkoholbrukslidelser i Norge 2004–16 [Use of drugs for alcohol use disorder in Norway 2004–16]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018 Nov 8;138(18). Norwegian.
34. Ait-Daoud N, Johnson BA. Medications for the treatment of alcoholism. In: *Handbook of Clinical Alcoholism Treatment*, Johnson BA, Ruiz P, Galanter M (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2003. p.119.
35. Guerzoni S, Pellesi L, Pini LA, Caputo F. Drug-drug interactions in the treatment for alcohol use disorders: A comprehensive review. *Pharmacol Res*. 2018 Jul;133:65-76.
36. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA*. 2018 Aug 28;320(8):815-824.
37. Blanco-Gandía MC, Rodríguez-Arias M. Pharmacological treatments for opiate and alcohol addiction: A historical perspective of the last 50 years. *Eur J Pharmacol*. 2018 Oct 5;836:89-101.
38. Frisoni GB, Di Monda V. Disulfiram neuropathy: a review (1971-1988) and report of a case. *Alcohol Alcohol*. 1989;24(5):429-37.
39. Mohapatra S, Sahoo MR, Rath N. Disulfiram-induced neuropathy: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 Jan-Feb;37(1):97.e5-6.
40. Filosto M, Tentorio M, Broglio L, Buzio S, Lazzarini C, Pasolini MP, Cotelli MS, Scarpelli M, Mancuso M, Choub A, Padovani A. Disulfiram neuropathy: two cases of distal axonopathy. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Apr;46(4):314-6.
41. Tran AT, Rison RA, Beydoun SR. Disulfiram neuropathy: two case reports. *J Med Case Rep*. 2016 Mar 31;10:72.
42. Watson CP, Ashby P, Bilbao JM. Disulfiram neuropathy. *Can Med Assoc J*. 1980 Jul 19;123(2):123-6.
43. Moddel G, Bilbao JM, Payne D, Ashby P. Disulfiram Neuropathy. *Arch Neurol*. 1978;35(10):658–660.
44. Mokri B, Ohnishi A, Dyck PJ. Disulfiram neuropathy. *Neurology*. 1981 Jun;31(6):730-5.
45. Bergouignan FX, Vital C, Henry P, Eschapasse P. Disulfiram neuropathy. *J Neurol*. 1988 Jul;235(6):382-3.
46. Behan C, Lane A, Clarke M. Disulfiram induced peripheral neuropathy: between the devil and the deep blue sea. *Ir J Psychol Med*. 2007 Sep;24(3):115-116.
47. Vujisić S, Radulović L, Knezević-Apostolski S, Petković S, Vukmirović F, Apostolski S. [Disulfiram-induced polyneuropathy]. *Vojnosanit Pregl*. 2012 May;69(5):453-7. Serbian.
48. Van Rossum J, Roos RA, Bots GT. Disulfiram polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 1984;86(2):81-7.
49. Hammoud, N., & Jimenez-Shahed, J. (2019). Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clinics in Liver Disease*, 23(1), 141–155.
50. Fouarge E, Maquet P. Conséquences neurologiques centrales et périphériques de l'alcoolisme [Neurological consequences of alcoholism]. *Rev Med Liege*. 2019 May;74(5-6):310-313. French.
51. Diamond I, Messing RO. Neurologic effects of alcoholism. *West J Med*. 1994 Sep;161(3):279-87.
52. Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve*. 2011 Mar;43(3):309-16.
53. Hammoud, N., & Jimenez-Shahed, J. (2019). Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clinics in Liver Disease*, 23(1), 141–155.

Disulfiram kezelés alatt álló krónikus alkoholfogyasztó beteg hirtelen súlyosbodó polyneuropathiája

Murgui Péter-Zoltán¹, Klára Izolda¹, Szász József-Attila^{1,2}, Stan Emil¹, Szatmári Szabolcs^{1,2}

¹Marosvásárhelyi Klinikai Sürgősségi Kórház, II. számú Neurológiai Klinika, ²Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológia Egyetem, Neurológiai Tanszék

Kivonat • A disulfiram krónikus alkoholhasználati zavarban szenvedőknél használt gyógyszer, mely gátolja az acetaldehid-dehidrogenáz enzimét. Ezáltal már kis mennyiségű alkohol egyidejű fogyasztásakor egy sor, nagyon kellemetlen tünetet okozva, segíti az alkoholelvonást. A 31 éves, krónikus alkoholfogyasztó férfibetegünk 14 éves kora óta napi rendszerességgel fogyasztott nagy mennyiségű alkoholt. Más társbetegsége nem volt, függősége miatt elvonókúrára és pszichiátriai kezelésre szorult, egy éve disulfiramot is szedett. Tünetei 3 hónappal a beutalást megelőzően jelentkeztek, progresszív szimmetrikus alsó végtag gyengeséggel, ami 2 héttel a beutalás előtt jelentősen súlyosbodott. A heteroanamnézisből derült ki, hogy a páciens panaszai azután fokozódtak, hogy a disulfiram kezelés mellett jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztott. Neurológiai vizsgálat: meningeális izgalmi jelek nem voltak, jobboldali halláscsökkenés, szteppelő járás, mely csak féloldali segítséggel volt lehetséges, 4- es fokú, petyhüdt paraparézis, nyelvtremor, poszturális tremor a felső végtagokon, palpebrális mioklonusok, a csont-ínreflexek szimmetrikusak voltak, renyhébbek az alsó végtagokon, nem volt piramisos tünet, a vibrációs érzés csökkent volt az alsó végtagok disztális részén, az izomzat hipotrófiás volt az alsó végtagokon, szfinkter és erektilis zavarok nem voltak, a koordináció megtartott volt, térben és időben tájékozott volt. Az elektromiográfia és elektroneurográfia mindkét oldali aktív denervációt mutatott ki az alsó végtag izmaiban, ami megfelel progresszív poly(radiculo)neuropathia képének. A laboratóriumi vizsgálatok, a koponya CT, a gerincvelő mágneses rezonanciás vizsgálata, illetve az agygerincvelői folyadék vizsgálata nem mutatott más kórképre utaló elváltozást, és nem adott magyarázatot a polyneuropathiára. A disulfiram kezelést megállítottuk, a beteg neurotrofikus kezelésben és kintoterápiában részesült, továbbiakban a tünetei enyhültek. A szakirodalomban ritka a disulfiram kezelés miatt jelentkező perifériás neuropathia leírása, de esetünkben a kezelés és a párhuzamos alkohol fogyasztás együtt okozhatták a perifériás idegek hirtelen súlyosbodó károsodását.

Kulcsszavak • disulfiram, polyneuropathia, alkoholhasználati zavar, paraparesis

DOI: 10.2478/orvtudert-2022-0016

Bulletin of Medical Sciences 2022, 95(2): 224–232

Esetbemutató

A 31 éves, egyedülálló, fizikai munkát végző férfibeteg az alsó végtagok gyengesége miatt jelentkezett a sürgősségen. Lábaiban az erőcsökkenés körülbelül 3 hónapja kezdődött, lassan fokozódott, de 2 héttel a beutalás előtt jelentősen súlyosbodott. A beteg 14 éves kora óta napi rendszerességgel fogyasztott nagy mennyiségű alkoholt, kórelőzményében más ismert betegsége nem volt. Függősége miatt többször is elvonókúrára és pszichiátriai kezelésre szorult, egy éve napi 500 mg disulfiramot kapott. A heteroanamnézisből kiderült: a páciens panaszai azután súlyosbodtak, hogy a disulfiram kezelés mellett jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztott (utólag ezt a tényt a páciens is megerősítette).

A beteg fizikális vizsgálatakor a következőket találtuk: jó általános állapot, láztalan, szívfrekvencia: 80/perc, vérnyomás: 135/80 Hgmm, hallgatózáskor szívzöreje nem hallható, a máj tapintása során patológiás eltérést nem állapítottunk meg, a perifériás pulzus az alsó végtagokon is tapintható.

Neurológiai vizsgálat a beutaláskor: meningeális izgalmi jelek nem voltak, jobboldali halláscsökkenés, szteppelő járás, mely csak féloldali segítséggel volt lehetséges.

Neurológiai vizsgálat a beutaláskor: meningeális izgalmi jelek nem voltak, jobboldali halláscsökkenés, szteppelő járás, mely csak féloldali segítséggel volt lehetséges.

séges, 4- es fokú, distalisan kifejezettebb petyhüdt paraparezis, nyelvtremor, poszturális tremor a felső végtagokon, palpebrális mioklonusok, a csont-ínreflexek szimmetrikusak voltak, renyhébbek az alsó végtagokon, nem volt piramisos tünet, felszínes, hő- és fájdalom érzészavar nem volt észlelhető, a vibrációs érzés csökkent volt az alsó végtagok distalis részén, az izomzat hipotrófiás volt az alsó végtagokon, szfinkter és erektilis zavarok a beteg elmondása szerint nem voltak, a koordináció megtartott, térben és időben tájékozott volt.

A rutin laboratóriumi vizsgálatok jelentős eltéréseket nem mutattak, enyhe fehérvérsejtszám emelkedést, pozitív C-reaktív protein és megnövekedett vörösvértest süllyedést találtunk. A különböző fertőzőes markerek negatívak voltak (szifilisz, HIV, borrelia, hepatitisz B és C), a pajzsmirigy funkció normális és B12-vitamin-szint normális tartományban volt, illetve az agy-gerincvelői folyadék vizsgálata során sem találtunk patológiás elváltozásokat.

A koponya komputertomographián (CT) agyállományi eltérések nem voltak. A szinuszok, illetve kétoldalt a középfül szintjén folyadékgyülemet írtak le. Az ezt követő fül-orr-gégészeti konzílium során krónikus pansinuzitist és kétoldali középfülgyulladást állapítottak meg. A bevezetett antibiotikum kezelést követően az ismételt laboreredményeken a fehérvérsejtszám, pozitív C-reaktív protein és a vörösvértest süllyedés is normalizálódott.

A gerinc mágneses rezonancia (MR) vizsgálata patológiás elváltozást nem mutatott.

Az elektroneurográfiás (ENG) vizsgálat súlyos axonális érintettséget mutatott ki mindkét oldalon a nervus peroneus communis és a nervus tibialis szintjén, ellentétben a felső végtagi idegekkel, amelyeken nem voltak ilyen jellegű elváltozások. Mindez alsó végtagi progresszív poly(radiculo)neuropathiára utalt.

A disulfiram kezelést a beutalás kezdetétől megállítottuk. A beteg 13 napot töltött a neurológia osztályon, ez idő alatt neurotrofikus kezelésben (B1 vitamin 200 mg/nap, B6 vitamin 500 mg/nap, alfa-liponsav 600 mg/nap) és kinetoterápiában részesült, panaszai jelentős mértékben enyhültek, a lábak izomereje és a járás fokozatosan javult. Későbbiekben a páciens kontroll vizsgálatokra nem jelentkezett, minden igyekezetünk ellenére sem sikerült felvenni vele a kapcsolatot, így a további kórlefolyásról nem tudunk beszámolni. A páciens a beutalás ideje alatt bejegyzett az esete publikálásába.

Megbeszélés

Az alkoholhasználati zavar neurológiai szövődményei a gyakori polyneuropathián kívül a Wernicke-encefalopathia (szemmozgászavar, encephalopathia, járási ataxia), Korszakov-szindróma, kognitív zavarok, kisagyi degeneráció, akut vagy krónikus myopathia, ritkán myelopathia [1]. A bemutatott beteg panaszai és a klinikai kép meggyőzően polyneuropathiára utaltak, de a hirtelen bekövetkezett erőcsökkenés miatt szükséges volt az alapos átvizsgálás mind etiológiai, mind elkülönítési szempontból.

A spaszticitás hiánya, a csökkent csont-ínreflexek és a negatív gerinc MR kizárták a gerincvelőt érintő paraparesissel járó kórképeket, mint a gyulladás, térfoglaló folyamat, infarktus, esetleg demyelinizációs gócok, myelopathia. A hirtelen romló paraparesis akut gyulladásos demyelinizáló polyradiculoneuritisre is jellemző, de az ENG és a negatív agy-gerincvelő folyadék vizsgálat ezt nem igazolta. A neuroszifilisz nem tartottuk valószínűnek a klinikai adatok és az ellentestek hiánya miatt. A genetikai polyneuropathiák ellen szolt a kórlefolyás, negatív családi kórelőzmény és az ENG vizsgálat. A B12-vitaminhiány okozta polyneuropathiát a klinikai kép, normál tartományban levő B12-vitamin-szint, illetve a vörösvértestek normál morfológiája és a kórlefolyás alapján szintén valószínűtlennek tartottuk [2,3]. A páciens nyelvtremorja valószínűleg egy essentialis tremor keretén belül alakult ki, emellett szolt a felső végtagok tremorja is [4,5,6,7], de szükséges elkülöníteni az amyotrophias lateralsclerosisban, illetve a XII. agyideg más eredetű károsodásában gyakran megjelenő nyelvfascikulációktól [8], továbbá a szakirodalom beszámol Parkinson-kórban ritkán megjelenő nyelvtremorról is [9,10,11], ám ezen betegségeket más klinikai, illetve paraklinikai vizsgálat nem igazolta. A páciens palpebrális myoclonusainak legvalószínűbb oka a motoros tic [12], ám ezek az akaratlan mozgások betudhatók myokymiaának, melynek számos oka ismert (fáradtság, stressz, koffein, malnutritio) [13]. Ritkán egyes epilepsziák megnyilvánulhatnak szemhéjrángások formájában (Jeavons-szindróma) [14]. Mindezek alapján a toxikus polyneuropathiát kóris méztünk, két lehetséges kiváltó tényezővel: a krónikus alkoholfogyasztás, illetve az egy éve bevezetett disulfiram kezelés.

A krónikus alkoholhasználati zavar kezelésében a pszichoszociális, pszichoterápiás, rehabilitációs módszerek

mellett bizonyos esetekben gyógyszerek is segíthetik a beteget a leszokásban.

A jelenlegi irányelvek a naltrexon és az acamprosate adását javasolják, mint elsővonalbeli szereket, ez utóbbi országunkban egyelőre nincs forgalomban. Ha ezek a szerekek hatástalannak bizonyulnak vagy ellenjavalltak, akkor szóba jöhet a disulfiram, a topiramat és a gabapentin, mint másodvonalbeli kezelés [15,16,17,18,19]. A naltrexon opioid-receptor antagonist, csökkenti az alkohol utáni vágyat, 50mg/nap adagban alkalmazzák [20,21,22]. Az acamprosate hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, a glutamáterg neurotransmisszió modulálásán alapszik, a javallott dózisa 666 mg naponta háromszor, általában jól tolerált szer, vesebetegségben kerülendő [22,23,24,25]. A topiramat antiepileptikus szer, AMPA-receptor antagonist, illetve fokozza a GABA-receptor aktivitást, 25mg-os kezdő dózis után egészen 300mg-ig titrálható, célszerű olyankor alkalmazni, amikor epilepsziás rohamok is szerepelnek a kórelőzményben [26,27]. A gabapentin GABA analóg, a feszültség függő Ca^{2+} csatornákat blokkolja a központi idegrendszerben, 900 tól 3600 mg-os adagokig alkalmazható, a klinikai kutatásokban vitatható hatékonyságot mutatott, javasolt olyan betegnél, akik polyneuropathiás fájdalomban is szenvednek. Minden betegnél külön-külön mérlegelni kell a választandó szert, annak mellékhatás profilja, társbetegségek illetve a beteg hozzáállása alapján [28,29,30].

A disulfiram a krónikus alkoholhasználati zavar kezelésére használt másodvonalbeli gyógyszer [31]. Hatása abban nyilvánul meg, hogy a véráramba jutó aktív metabolitja révén irreverzibilisen gátolja az acetaldehid-dehidrogenáz enzimet, mely az alkohol elsődleges metabolitját, az acetaldehidet bontja le, így, disulfiram szedésekor már kis adag alkohol fogyasztása esetén is a vér acetaldehid szintje megemelkedik, különböző kellemetlen tüneteket okozva [32,33]. Ezt nevezzük a disulfiram-alkohol reakciónak, mely a következő tünetegyüttesben nyilvánulhat meg: diaforézis, palpáció, flushing, hányinger, hányás, szédülés, tachycardia, alacsony vérnyomás [34,35]. Ez a hatás egyenesen arányos mind a gyógyszer mennyiséggel, mind az elfogyasztott alkohollal. A disulfiram nem az alkohol utáni vágyat csökkenti, hanem az alkohol-disulfiram reakció az, ami visszatartja a beteget a további alkoholfogyasztástól, de az esetleges súlyos következmények miatt kizárólag felügyelet mellett alkalmazható [31]. Önmagában kedvező mellékhatás profillal bír, gyakori

a fejfájás, fáradtságérzés, halitózis vagy fémes szájíz és különböző bőrtünetek. Ritkán leírtak hepatotoxicitást, pszichózist, illetve polyneuropathiát is [36,37].

A szakirodalomban aránylag kevés esettanulmány számol be disulfiram okozta polyneuropathiáról, ezekben a legjellegzetesebb tünetek a következők: szubakutan kezdődő petyhüdt paraparesis vagy tetraparesis, mely distalisan kifejezettebb, szteppelő járás, érzéscsökkenés a végtagok distalis részén. Imagisztikai, illetve agy-gerincvelői folyadék eltérés nem jellemzi. Az ENG vizsgálatok az esetek többségében kétoldali axonális érintettséget mutatnak ki az alsó, ritkábban mind a négy végtag szintjén. A tünetek alkoholfogyasztás hiányában is jelentkeznek, 8 naptól 18 hónapig a kezelés megkezdése után, és részlegesen, vagy akár teljesen gyógyulnak annak abbahagyását követően [38,39,40,41,42,43,44,45,46,47]. Leírták egy olyan páciens esetét, aki öngyilkossági szándékkal nagy mennyiségű disulfiramot vett be, ezt követően a fent említett tünetek akutan jelentkeztek, majd a későbbiekben javultak [48]. A disulfiram okozta polyneuropathia mechanizmusa nem teljesen ismert, egyes szerzők szerint a disulfiram egyik metabolitjának, a szén-diszulfidnak a direkt toxikus hatása okozza az axonális degenerációt [45,46,47].

Az alkoholos polyneuropathia is hasonló tüneteket adhat, viszont a kórlefolyása általában krónikus, jellemzőbbek a fájdalmas paresthesiák, a motoros tünetek csak később társulnak. Az alkoholfogyasztás abbahagyása után, megfelelő kezelés nélkül a tünetek progrediálhatnak. Gyakran társul B12-vitaminhiánnyal, kisagyi atrofíával, illetve Wernicke-encephalopathiával. Az ENG elváltozások hasonlóak lehetnek a disulfiram kezelés okozta elváltozásokhoz. Az alkoholos polyneuropathiának két mechanizmusa ismert: az egyik az alkohol direkt toxikus hatása a vékony idegrostokra, mely elsősorban hő- és fájdalomérzet csökkenésben, illetve fájdalmas paresthesiákban nyilvánul meg. A második mechanizmust a thiamin hiány miatt kialakuló vastag rostok érintettsége okozza, mely a propriocepció és vibráció-érzés csökkenésében, illetve motoros tünetekben nyilvánul meg. Általában a két mechanizmus keverten jelentkezik [49,50,51,52,53].

Azért nehéz a polyneuropathiát teljes mértékben a disulfiram kezelésnek tulajdonítani, mert a betegek többsége krónikus alkoholfogyasztó, így előző ENG vizsgálat hiányában nem tudjuk kizárni a már szubklinikusan jelen levő alkoholos polyneuropathia meglétét. Esetünkben

valószínűnek tűnik, hogy a kórkép kialakulásában szerepet játszhatott a disulfiram, de a hirtelen súlyosbodást a párhuzamosan elfogyasztott nagy adag alkohol idézte elő.

Következtetés

Krónikus alkoholhasználati zavarban szenvedő beteg esetében hajlamosak vagyunk kizárólag az alkohol toxikus hatását megnevezni a polyneuropathia kiváltó okaként. Régiókban aránylag gyakori a krónikus alkoholhasználati zavarban szenvedők disulfirammal történő kezelése, ezért minden ilyen kezelés alatt levő betegnél, amennyiben neuropathiás panaszok jelentkeznek, érdemes figyelembe venni ezt a lehetséges etiológiát is. Ilyenkor a disulfiram

kezelést mielőbb le kell állítani. Továbbá célszerű lenne ezen betegek neurológiai vizsgálata a disulfiram terápia megkezdése előtt, majd a későbbi utánkövetésük is. A szakirodalom a lehető legkisebb adag használatát javasolja, hiszen a mellékhatások súlyossága és a tünetek jelentkezésének gyorsasága dóziszfüggő. Fontos a betegek megfelelő felvilágosítása a lehetséges mellékhatásokról, és főleg a disulfiram-alkohol párhuzamos használatának veszélyeiről.

Irodalom

(lásd az angol nyelvű cikk végén)