

Beriberi – vana haiguse nüüdisaegsed põhjused haigusjuhu näitel

Peeter Saadla¹, Ülle Krikmann², Aet Lukmann³

Eesti Arst 2014;
93(10):592–596

Saabunud toimetusse:
27.10.2014
Avaldamiseks vastu võetud:
10.11.2014
Avaldatud internetis:
28.11.2014

¹ TÜ Kliinikum sisekliinik,
² TÜ närvikliinik,
³ TÜ Kliinikumi
spordimeditsiini ja
taastusravi kliinik

Kirjavahetajaautor:
Peeter Saadla
peeter.saadla@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
tiamiin, beriberi, Wernicke
entsefalopaatia

B₁-vitamiin – tiamiin – on elutähtis vitamiin, mis tagab närvirakkude stabiilse energeetilise taseme. Normaalse mitmekülgse toitumise korral ei teki organismis tiamiinidefitsiiti. B₁-vitamiini puudusest tekkinud haiguslikku seisundit nimetatakse beriberiks. Beriberi liigitatakse märjaks beriberiks ehk kardiovaskulaarsete sümptomitega kulgevaks haiguseks ning kuivaks beriberiks ehk neuroloogilise sümptomaatikaga vormiks. Beriberi diagnoositakse kliinilise leiu alusel. Algava neuropaatia faasis on tiamiini vajalik doos keskmiselt 20–30 mg ööpäevas kuni täieliku paranemiseni. Bariaatrilise operatsiooni järel tekkinud kesknärvisüsteeminähtude ja raskekujulise polüneuropaatia raviks on kasutatud väga suuri tiamiinidoose: 3 päeva jooksul 500 mg, edasi 5 päeva jooksul 250 mg veenisisesi ning pikaajaseks säilitusraviks 100 mg päevas suu kaudu. Tiamiini õigeaegne asendusravi väldib eluohtliku seisundi teket ja annab võimaluse funktsioonide taastumisele.

TIAMIINI ROLL ORGANISMIS

Tiamiin (B₁-vitamiin) on vesilahustuv termolabiilne vitamiin, mis imendub peensooles aktiivse kandja vahendatud protsessi kaudu. Suure tiamiinihulga korral sooles toimub imendumine passiivse difusiooni teel. Soolest satub tiamiin maksa, kus toimub fosforüülimine ning tekib selle bioaktiivne vorm – tiamiindifosfaat. Organismis on ligikaudu 80% tiamiinist tiamiindifosfaadina, ülejäänud 20% esineb tiamiin-trifosfaadi, tiamiinmonofosfaadi ja vaba tiamiinina. Tiamiin eritatakse peamiselt uriiniga. Tiamiin (täpsemalt tiamiindifosfaat, tiamiinpürofosfaat) on koensüümiks alfaketohappeid dekarboksüülivates ensüümkompleksides ja transketolaasis (nukleotiidide süntees), mis tähendab, et tal on oluline roll süsivesikute, rasvhapete ja aminohapete katabolismis. Tiamiinil on oluline roll ka närviimpulsside ülekandes, kus tiamiindifosfaat osaleb atsetüülkoliini sünteesis vajaliku koliini tagamises (1, 2).

Tiamiinidefitsiit võib põhjustada laktatsidoosi, hapniku vähenenud omastamist ning transketolaasi aktiivsuse vähenemist. Defitsiidi tulemusena kahjustuvad mitokondrites oküdatiivsed protsessid ning häirub tiamiinist sõltuvate ensüümkomplekside töö. Need protsessid viivad omakorda glükoosi kasutamise häireni närvirakkudes ning rakkudesse kuhjub närvikoole toksiline

laktaat. Lisaks laktaadi otsesele toksilisele toimele tekib närvirakkudes energia puudujääk (adenosiinrifosfaadi hulga vähenemine), mis viib närvirakkude kahjustuse või hävimiseni. Eespool kirjeldatu esineb Wernicke entsefalopaatiaga, Korsakovi sündroomiga ning kuiva beriberi vormiga haigetel (3, 4).

Kuna tiamiin osaleb mitmetes metaboolsetes protsessides võtmeensüümna ning tema varu organismis on vähene, on vajalik piisav igapäevane tiamiini saamine toiduga. Normaalse mitmekülgse toitumise korral ei teki tiamiinidefitsiiti.

Peamised tiamiini allikad on hirss, kaer, rukis, kaunviljad, spinat, õllepärm, kala- ja linnuliha, maks, munad. Taimsetest produktidest saadakse peamiselt vaba tiamiini, loomsetest produktidest aga tiamiindifosfaati.

Inimese kehas on tiamiini kuni 30 mg ning seetõttu tekib ebaadekvaatse toitumise või vitamiini suurenenud kulutamise korral varude tühjenemine umbes 20 päevaga (2). Organismi tiamiinivajadus on 1–1,7 mg (3) ööpäevas. Oluline on silmas pidada, et toiduainete termiline töötlemine kahandab olulisel määral tiamiini sisaldust toidus. Suure kalorivajaduse korral (nt sportlastel) on tiamiinivajadus suurem, keskmiselt vajatakse iga kulutatud 1000 kcal kohta 0,5 mg tiamiini (1).

TIAMIINIDEFITSIIDI PÕHJUSED, SÜMPTOMID

Ajalooliselt teatakse beriberi poleeritud riisi tarbimise järel tekkinud raske tervisehäirena, mis lõppes sageli surmaga. Praegusajal on teada, et tiamiinipuudus tekib erinevatel põhjustel (vt tabel 1), kuid kliinilises töös kahtlustatakse B₁-vitamiini defitsiiti kõige sagedamini alkoholi liigtarvitajatel. Alkohool inhibeerib otseselt tiamiini aktiivset transporti ning alkoholi liigtarvitajatel sageli esinev folaaditaseme vähenemine organismis viib tiamiini imendumishäireni. Lisaks on defitsiidi kujunemisel olulisel kohal kestev oksendamine, B₁-vitamiini vähene sisaldus toidus või suurenenud vajadus B₁-vitamiini järele. Rohke kohvi, musta tee ning suure suhkrutarbimise korral võib samuti esineda tiamiinipuudust.

B₁-vitamiini defitsiidist tekkinud haigusliku seisundit nimetatakse beriberiks. Beriberi liigitatakse märjaks beriberiks ehk kardiovaskulaarsete sümptomitega kulgevaks haiguseks ning kuivaks beriberiks ehk neuroloogilise sümptomaatikaga kulgevaks vormiks (vt tabel 2). Haiguse kuiva vormi esineb sagedamini. Lisaks on kirjeldatud eraldi vormidena Wernicke entsefalopaatiat (WE) ja Korsakovi psühhoosi (vt tabel 3) ning bariaatrilise operatsiooni järel seedetrakti sümptomaatikaga kulgevat beriberi. Artiklis toodud haigusjuhu kirjelduses on keskendunud peamiselt bariaatrilise operatsiooni järgsele beriberile ja selle ravile.

Erinevad haigused ning seisundid, mis kulgevad malabsorptsiooniga, võivad viia organismis tiamiinidefitsiidini. Üheks võimalikuks beriberi põhjuseks on bariaatrilises kirurgias kasutatavate malabsorptiivsete operatsioonide järel kujunev vitamiinide, eelkõige tiamiini ja kobalamiini puudus. Nendel haigetel kirjeldatakse palju erinevaid neuroloogilisi komplikat-

Tabel 1. Tiamiinidefitsiidi põhjused (10)

Alkoholism	Hyperemesis gravidarum
Anorexia nervosa	Intensiivravi ja raske haigestumisega patsiendid
Bariaatriline kirurgia	Malabsorptsiooniga kulgevad seisundid
Hemodialüüs; krooniline neeruhaigus	Nälgimine, ühekülgne toit (poleeritud riis)
Suhkurtõbi	Süivesikurikas dieet
Krooniline oksendamine	Taastoitmise sündroom
Folaadidefitsiit	Tiamiini transportija-2 defitsiit
Ravimid (prootonpumba inhibiitorid, metformiin, suures annuses diureetikumid, antibiootikumid)	Türeetoksikoos
HIV-infektsioon	

Tabel 2. Beriberi avaldusvormid

Märg beriberi	Kuiv beriberi
Kardiomegaalia, kardiomüopaatia	Sümmeetriline sensoorne ja/või motoorne perifeerne polüneuropaatia
Tahhükardia	Lihasalulikkus
Parema südamepoole puudulikkuse nähud	Lihastroofia
Perifeersed tursed	Paraparees
Hüpertensioon	
Neuropaatia	
Fulminantne vorm laktatsidoosi, hüpotensiooni, tahhükardia ja kopsutursega	

sioone: krooniline, subakuutne või akuutne perifeerne neuropaatia, mononeuropaatid (karpaalkanali sündroom, *meralgia paresthetica*), müotooniline sündroom, müopaatia, posterolateraalne müelopaatia, pleksopaatia, entsefalopaatia, kraniaalnärvide neuropaatia (5). Postoperatiivses perioodis tekib tiamiinidefitsiit eelkõige kestva oksendamise tagajärjel, mitte niivõrd imendumishäire tõttu. Oksendamise vältimise ning vitamiinide ja mineraalainete täiendava manustamisega võiksid probleemid olla ennetatavad (5, 6).

Tabel 3. Wernicke entsefalopaatia ja Korsakovi sündroomi sümptomid (4)

Wernicke entsefalopaatia				Korsakovi sündroom
Psüühikahäired	Silmasümptomid	Kõnnaku muutus	Ebatüüpilised nähud	
Segasusseisund	Oftalmopleegia	Ataksia	Hüpotermia	Anterograadne ja retrograadne amneesia
Amneesia	Nüstagmid	Ebastabiilne kehahoid	Vestibulaarsed häired	
Konfabulatsioon	Nägemisteravuse halvenemine	Nõrkus	Tahhükardia	
Pidurdatus	Ptoos	Suutmatuse raskusi kanda	Epileptilised hood	
	Konjugeeritud vaatehalvatus		Käitumishäired	

Tiamiinipuuduse raskeim avaldusvorm – Wernicke entsefalopaatia (WE) – tekib naistel sagedamini kui meestel (7). On esitatud hüpotees, et tiamiinidefitsiit võib põhjustada Wernicke-Korsakovi sündroomi vaid isikutel, kel on kaasasündinud geneetilise defektina tiamiini metabolismis transketolaasi aktiivsus alanenud ja sellest tingituna häiritud tiamiinpürofosfaadi seondumine ja transport (8). WE puhul esinev anterograadne ja retrograadne mäluhäire, eriti haiguse akuuste perioodi ajal, on põhjustatud tiamiinipuudulikkusest tingitud neuronaaelse aktiivsuse häirest, mis on seostavad koldeliste muutustega talamuses ja mamillaarkehades (4, 9).

Bariaatrilise operatsiooni järel kujunenud WE-juhtudest on enam kui 90% täheldatud naispatsientidel. Ühest seletust pole sellele leitud, kuid teada on, et enamik bariaatrilisi operatsioone tehakse naistel ning neil on tiamiinitase madalam kui meestel. WE kujunemise risk on noorematel haigetel suurem (keskmine vanus diagnoosimisel 34,1 a). Enamikul haigetest kujuneb beriberi 4–12 nädala jooksul pärast operatsiooni (4).

Tiamiinidefitsiit tekib mao restriktiivsete operatsioonide järel harvemini kui pärast malabsorptiivseid operatsioone. Restriktiivsete operatsioonide (maopaela asetamine, mao vertikaalne resektsioon) korral võib tiamiinipuudus tekkida järgmistel põhjustel:

- vähene toitainete ja vitamiinide tarbimine pärast operatsiooni;
- postoperatiivselt pikaajsem vedeliku manustamine, sh parenteraalne toitmine;
- püsiv ja/või taastektiiv oksendamine pärast operatsiooni.

Malabsorptiivsete operatsioonide (bilio-pankreaatiline diversioon / kaksteistsõrmiku n-ö sisselülitamine, Roux' järgi Y-kujuline gastrojejunostoomia) järel võib tiamiinidefitsiit tekkida

- oksendamisest;
- toitainete vähesest tarbimisest;
- isu puudumisest;
- tiamiini alanenud resorptsioonist maohappe vähesuse tõttu;
- kaksteistsõrmiksoole, proksimaalse tühisoole n-ö väljalülitamisest (2).

PROFÜLAKTIKA JA RAVI

Beriberi diagnoositakse kliinilise leiu alusel. Põhimõtteliselt saab tiamiinitaset veres ka laboratoorselt määrata. Tiamiini funktsio-

naalse taseme hindamiseks määratakse erütrotsüütide transketolaasi aktiivsus. Autorite andmetel puudub Eestis vastav rutiinne meetodika. Laboratoorne diagnostika on aeganõudev, kuid eeskätt Wernicke-Korsakovi sündroomi korral on vaja ravi kiiresti alustada, mistõttu ei ole laboratoorselt määratud tiamiinitasemest ägedatel juhtudel kasu.

Tiamiinidefitsiidi profülaktikaks on naistel minimaalne vajalik tiamiinikogus 1,1 mg ööpäevas ning meestel 1,2–1,5 mg päevas. Algava neuropaatia faasis on tiamiini vajalik annus keskmiselt 20–30 mg ööpäevas kuni täieliku paranemiseni. WE korral on vaja ravi alustada veenisisesi, B₁-vitamiini doos on minimaalselt 100 mg ööpäevas mitme päeva vältel, edasi soovitatakse enteraalset asendust suuremate annustega pikka aega (kuni mitme aasta vältel) (11). Bariaatrilise operatsiooni järel tekkinud WE ja raskekujulise polüneuropaatia raviks on kasutatud väga suuri tiamiinidoose: 3 päeva jooksul 500 mg veenisisesi, edasi 5 päeva jooksul 250 mg veenisisesi ning pikaajseks säilitusraviks 100 mg päevas suu kaudu (12, 13).

Toiduga pole võimalik saada B₁-vitamiini toksilises koguses. Ohutuks peetakse kuni 6 kuud kestva tarbimise korral päevadoose 50–75 mg. Tiamiini pikaajse parenteraalse asendusravi korral suurtes annustes võib kujuneda toksiline toime, mis väljendub nõrkuse, hüpotensiooni, oksendamise, allergiliste reaktsioonidena (1).

Bariaatrilise operatsiooni eel ning järel on vajalik patsiendi multidistsiplinaarne ja kompleksne käsitus ning jälgimine. Lisaks tiamiini asendusravile tuleb tagada kõigi teiste vajalike makro- ja mikroelementide asendus. Vastavad juhised on Eesti Bariaatrilise ja Metaboolse Kirurgia Selts avaldanud 2012. aastal (5).

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

30aastasel naispatsiendil teostati bariaatriline restiktiivne operatsioon. Vahetu operatsioonijärgne periood kulges iseärasusteta, kuid teisest nädalast tekkis kerge neelamistakistus, iiveldus, korduv oksendamine. Seedetrakti ülaosa endoskoopilise uuringu ja mao passaažiuringu alusel leiti spastiline *pylorus* ja *cardia*. Suu kaudu söi haige väga vähe: ta suutis lonksudena neelata vedelat toitu väikestes kogustes. Kaalulangus oli 7 nädala jooksul olnud 30 kg. Kaheksandal nädalal pärast operatsiooni tekkis

kõrvasüljenäärmete turse ja valulikkus, lisandus vertiigo koos väga elavate nüstagmidena ning tekkis kahelinägemine. Vere laboratoorsetes analüüsidest ilmnemised järgmised muutused: leukotsütoos, suurenenud C-reaktiivse valguga tase ning amülaasi aktiivsus, alanenud kaaliumi, kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi ning folaadi tase. Muutuste alusel diagnoositi nn taastoitmise sündroomi koos kõrvasüljenäärme põletikuga ning alustati empiirilisel viisil vitamiinide (tiamiin 50 mg + püridoksiin 50 mg + tsüanokobalamiin 0,5 mg + lidokaiin) ja mineraalide asendusravi parenteraalselt. Raviskeemi lisati antibakteriaalne ravi kõrvasüljenäärme põletiku tõttu.

Järgnevate nädalate jooksul haigel nüstagmid ja vertiigo taandusid ning tasakaal paranes, toitumisrežiim normaliseerus – ta suutis süüa mitu korda päevas ega oksendanud. Kahe kuu möödudes (operatsioonist 4 kuud) tekkis taas kliiniliselt oluline profuusne oksendamine. Sellele järgnes peapainetus, üldine jõuetus, progresseeruv jalgade nõrkus. Patsient ei suutnud enam kõndida ega töusta toolilt. Neuroloogiline uurimine tuvastas polüneuropaatia tüüpi tundlikkusehäire jalgadel, vähem kätel, jalgade lõdva halvatus, põietegevuse kontrolli häire, elavad nüstagmid ning amneesiaepisoodid. Elektroneuromüograafilisel (ENMG) uuringul tuvastati aksonaalne sensomotoorne neuropaatia, jalgadel rohkem kui kätel.

Kirjeldatud kliiniline leid (jalgade lõtv halvatus koos polüneuropaatilise tundlikkusehäirega, vestibulaarneuropaatia, autonoomse perifeerse närvisüsteemihäire – põietegevuse kontrolli häire, kõhukinnisus) ja ENMG tulemus viitasid eelkõige tiamiinidefitsiidile. Haigel diagnoositi kliiniliste leidude alusel kuiv beriberi (vt tabel 2, 3). Amneesia ja desorienteerituse kaasuvate episoodide tõttu kahtlustati ka WEd. Kirjanduse andmetel (4) esinevad magnetresonantstomograafiauuringul WE puhul sagedamini kõrgeenenud signaaliga muutused T2- ja FLAIR-režiimis III ja IV vatsakese, mamillaarkehakete, talamuse piirkonnas (vt foto 1). Meie haigel tehti korduvalt MRT-uuringud peaaegu ega tuvastatud struktuurset muutusi, kuigi kliiniline leid retrograadse amneesia ja meeleoluhäiretega viitasid WE-le.

Tiamiini asendus toimus suurte doosidega: 500 mg veenisisesi kolm korda ööpäevas kolm päeva ja edasi 250 mg 3

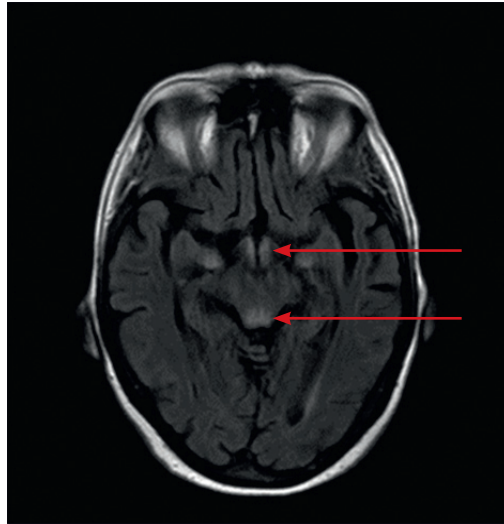


Foto 1. MRT-uuring (FLAIR). Nooltega tähistatud intensiivse signaaliga (valge) ala – tüüpiline muutus Wernicke entsefalopaatia puhul. Foto on illustratiivne.

korda päevas kolme päeva jooksul. Säilitusannusena kasutati tiamiini 100 mg päevas järgneva 2 kuu jooksul ja ravi jätkub seni ajani: parenteraalselt manustatakse 100 mg tiamiini kord kuus. Taastusravi käigus patsient järk-järgult paranes: jalgade jõudlus taastus, tundlikkusehäired taandusid, amneesiaepisoodid ei kordunud ja ENMG-uuringul esinenud aksonaalne neuropaatia taandus. Patsient, kes esialgu oli voodikeskne, suutis pärast 9 nädalast taastusraviperioodi liikuda iseseisvalt, vajades esialgu abivahendit. Korduvalt neuropsühholoogilisel hindamisel olulist kognitiivset defitsiiti ei väljendunud. Kümme kuud pärast bariaatrilist operatsiooni naasis naine tööle. Kehakaalu langus 10 kuuga oli 80 kg. Meie haige paranes tänu õigeaegsele ja piisava annusega tiamiini asendusravile. Tiamiini asendusskeemide kohta on kirjanduses mitmeid soovitusi. Patsientidele, kel on raske neuroloogiline defitsiit ja/või kaasuvad haigused, sealhulgas alkoholi liigtarvitamine, soovitatakse alustada asendusravi suurtes doosides (200–500 mg kolmel korral ööpäevas) (13).

KOKKUVÕTE

Bariaatrilise operatsiooni eel ning järel on vajalik patsiendi multidistsiplinaarne ja kompleksne käsitlus ning jälgimine. Lisaks tiamiini asendusravile tuleb tagada kõigi teiste vajalike makro- ja mikroelementide asendus. Juhised selle kohta on Eesti

Bariaatrilise ja Metaboolse Kirurgia Selts avaldanud 2012. aastal (5).

Tiamiinidefitsiit võib põhjustada raske neuroloogilise defitsiidi, kuid õigeaegse asendusraviga saab vältida eluohtliku seisundi teket ja see annab võimaluse funktsioonide taastumisele.

Tiamiinidefitsiit ei ole probleemiks mitte ainult alkohoolikutel, vaid võib esineda ka teistel haigetel: pärast bariaatrilist operatsiooni, rasedusaegse oksendamise, püsiva kõhulahtisuse, nälguse korral ning hemodialüüsiga ravitavatel patsientidel. Võimalik on ravimitest põhjustatud tiamiinidefitsiit.

SUMMARY

Beriberi – modern causes of an old disease. Case report: beriberi after bariatric surgery

Peeter Saadla¹, Ülle Krikmann², Aet Lukmann³

Vitamin B1 (thiamine) is a vital vitamin that ensures the stable energetic level of nerve cells. Thiamine deficit does not occur during a normal, balanced nutrition. The condition that develops due to thiamine deficiency is called beriberi.

Beriberi has conventionally been divided into wet beriberi, which has mainly cardiovascular effects, and dry beriberi, which affects the peripheral nervous system. Beriberi is diagnosed on the basis of clinical symptoms.

In the initial neuropathic phase the necessary dose of thiamine is 20-30mg per day until the patient is completely recovered. To cure the dysfunction of the

central nervous system and serious polyneuropathy that have developed as a result of bariatric surgery, very large dosages have generally been used: 500mg in the first 3 days, 250mg intravenously during the next 5 days and 100mg per day orally during long-term maintenance therapy. In addition to thiamine, replacement of all macro and micro elements should be ensured. Although thiamine deficit might result in serious neurological deficit, timely replacement therapy prevents development of a life-threatening state and enables recovery of function.

Multidisciplinary and complex monitoring is necessary before and after bariatric surgery.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Zilmer M, Karelson E, Vihalemm T jt. Inimorganismi biomolekulid ja metabolism. Tartu: Tartu Ülikool; 2006.
- Stroh C, Meyer F, Manger T. Beriberi, a severe complication after metabolic surgery – review of the literature. *Obes Facts* 2014;7:246–52.
- Becker DA, Balcer LJ, Galetta SL. The neurological complications of nutritional deficiency following bariatric surgery. *J Obes* 2012;2012:608534.
- Sechi GP, Serra A. Wernicke's encephalopathy. New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442–55.
- Berger JR. The neurologic complications of bariatric surgery. *Arch Neurol* 2004;61:1185–9.
- Sillakivi T, Kaur I, Trudnikov A. Eesti Bariaatrilise ja Metaboolse Kirurgia Seltsi 2011. aasta soovitud rasvunud haige käsitluseks. *Eesti Arst* 2012;91:162–3.
- Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology* 2007;68:807–11.
- Cox M, Nelson DR, Lehninger AL. *Lehninger principles of biochemistry*. San Francisco: W.H. Freeman; 2005.
- Nardone R, Höller Y, Storti M, et al. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. *The Scientific World Journal* 2013;ID 309143:1–8.
- Editorial. Thiamine deficiency: The importance of recognition and prompt management. *Nutrition* 2014;30:953–4.
- Aills L, Blankenship J, Buffington C, et al. ASMBS allied health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:73–108.
- Scarano V, Milone M, Di Minno MN, et al. Late micronutrient deficiency and neurological dysfunction after laparoscopic sleeve gastrectomy: a case report. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:645–7.
- Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1408–18.

¹ Tartu University Hospital, Internal Medicine Clinic, Tartu, Estonia

² University of Tartu, Department of Neurology, Tartu, Estonia

³ Tartu University Hospital, Sports Medicine and Rehabilitation Clinic, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Peeter Saadla
peeter.saadla@kliinikum.ee

Keywords:

thiamine, Wernicke encephalopathy, therapy of thiamine deficit