



# Zespół autobrowarniczny- etiologia, obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie

Koło Naukowe Biochemików URCELL,

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

IGA SERAFIN, KACPER ROGÓŻ, AGNIESZKA PRZYGÓRZEWSKA, PAWEŁ WOŹNICKI, DOROTA BARTUSIK-AEBISHER, prof. UR, DAVID AEBISHER, prof. UR

## Wprowadzenie

Zespół fermentacji jelitowej (GFS), inaczej nazywany zespołem autobrowarnicznym (ABS) jest rzadkim i wciąż mało poznanym stanem chorobowym, którego istotą jest proces nadmiernej fermentacji alkoholowej, przeprowadzany przez patologiczny mikrobiom układu pokarmowego, rzadziej moczowego, który powoduje objawy stanu nietrzeźwości u osób chorych pomimo braku spożycia alkoholu [1-4]. U chorych na ABS fermentacja węglowodanów zachodzi nie tylko w okrężnicy, ale również w innych odcinkach przewodu pokarmowego, takich jak jama ustna, żołądek, jelito cienkie i ślepe [4]. W wyniku tego stwierdza się u nich podwyższenie stężenia endogenego etanolu we krwi obwodowej, nieświeży oddech charakterystyczny dla stanu po spożyciu alkoholu, często również dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak biegunki, wzdęcia, ból brzucha, a także nudności czy wymioty. Ponadto zespół ten może wiązać się z rozwojem takich chorób jak: zespół chronicznego zmęczenia (mogący z biegiem czasu przyczynić się do wystąpienia depresji), egzema, przewlekłe drożdżakowe zakażenie pochwy czy innych narządów, a także marskość wątroby [5]. Zauważono ponadto, że ABS występuje częściej u pacjentów z innymi schorzeniami, takimi jak choroba Leśniowskiego-Crohna, zespół jelita drażliwego, cukrzyca, otyłość, zespół jelita krótkiego, przewlekła niedrożność jelit, gastropareza, różnorakie schorzenia wątroby, a także choroby autoimmunologiczne i niedobory odporności, dlatego diagnozując osoby ze stwierdzonymi powyższymi chorobami należy szczególnie zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia ABS [1-5]. Czynniki, które prawdopodobnie przyczyniają się do rozwoju choroby są dieta bogata w węglowodany i żywność wysokoprzetworzoną, a także częste antybiotykoterapie, zakażenia grzybicze w innych układach czy narażenie na pleśń w środowisku [1-5]. Do mikroorganizmów przeprowadzających fermentację należą przede wszystkim drożdżaki: *Candida albicans* i *Saccharomyces cerevisiae* oraz bakterie: *Enterococcus faecalis* i *Klebsiella pneumoniae* [1-4]. W diagnostyce istotne jest przeprowadzenie testu prowokacyjnego glukozowego oraz endoskopii górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego z biopsją na posiew, ponadto wykonuje się posiew próbek kału (na obecność bakterii i grzybów) oraz bada się stężenie endogenego etanolu we krwi obwodowej (BAC). W zależności od drobnoustroju stosuje się odpowiednie antymykotyki lub antybiotyki. Leczenie obejmuje również dietę ubogą w węglowodany, abstynencję od alkoholu, eliminację produktów zawierających pleśń i drożdże oraz stosowanie probiotyków. Istnieje również możliwość przeszczepu mikrobioty kałowej od zdrowej osoby [1-7]. Zespół fermentacji jelitowej to rzadka choroba, która może prowadzić do znacznego pogorszenia jakości życia chorego, w tym stanu psychicznego, a także nieść za sobą konsekwencje społeczne oraz prawne, dlatego tak ważne jest jej lepsze poznanie i zwiększenie ogólnej świadomości.

## Materiały i metody

Niniejsza praca stanowi przegląd artykułów dostępnych w bazie wyszukiwarki PubMed na temat zespołu autobrowarnicznego w celu zebrania oraz usystematyzowania informacji na temat jego etiologii, obrazu klinicznego, diagnostyki oraz leczenia.

## Dyskusja

Zespół fermentacji jelitowej rozpoznawany jest zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w każdym wieku zamieszkujących różne kontynenty. Pierwsze przypadki ABS odnotowano w Japonii w latach 70 i podejrzewano, że narodowość ta jest szczególnie narażona na tę chorobę ze względu na częstość dziedziczenia wadliwych genów kodujących enzym- dehydrogenazę aldehydową ALDH, który bierze udział w przekształcaniu aldehydu octowego do octanu w wątrobie. W wyniku niedoboru ALDH aldehyd przekształcany jest w etanol [1, 2, 4]. ABS może wystąpić u osób zdrowych, jednak częściej rozwija się u pacjentów z innymi współistniejącymi chorobami, głównie układu pokarmowego, do których można zaliczyć: chorobę Leśniowskiego-Crohna, zespół krótkiego jelita, przewlekłą niedrożność rzekomą jelit, cukrzycę, otyłość, masowe rozszerzenie jelita cienkiego, IBS, choroby autoimmunologiczne, choroby przyzębia, niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby (NAFLD) lub niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH). Ponadto zbadano czynniki przyczyniające się do progresji ABS, do których należą: częste antybiotykoterapie, dieta bogata w węglowodany i cukry proste, a także żywność rafinowaną i wysokoprzetworzoną, częste pomijanie posiłków, przewlekły stres, brak ruchu, czy narażenie na obecność pleśni i innych grzybów w środowisku [1-5]. Zbadano, że w porównaniu z osobami zdrowymi chorzy na ABS doświadczają więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takich jak pogorszenie motoryki przewodu pokarmowego, częste biegunki, wzdęcia, ból brzucha, nudności, wymioty i nadwrażliwość na pokarmy [1-5]. Jednak do najważniejszych symptomów tego schorzenia, wynikających z nadmiernej fermentacji substratów cukrowych w różnych odcinkach przewodu pokarmowego: jamie ustnej, żołądku, jelicie cienkim oraz ślepym należą: objawy upojenia/ zatrucia alkoholowego bez uprzedniego spożycia etanolu (wymioty, odbijanie się, zawroty głowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, zataczanie się, dezorientacja). Z powodu tych dokuczliwych objawów pacjenci cierpią nie tylko fizycznie, ale mogą również spotkać się z niezrozumieniem i wykluczeniem społecznym, co przekłada się na ich stan psychiczny i może prowadzić do przewlekłego zmęczenia, małej produktywności i braku motywacji do działania związanych z rozwojem depresji. Ponadto chory może doświadczyć konfliktów z prawem, z powodu np podwyższonej zawartości etanolu we krwi w trakcie prowadzenia pojazdu, mimo braku wcześniejszego spożycia alkoholu [1]. Z przytoczonych względów szerzenie społecznej świadomości na temat ABS oraz dopracowanie metod diagnostyki i schematów postępowania z chorym wydaje się tak istotne. Głównymi mikroorganizmami przeprowadzającymi nadmierną fermentację w przewodzie pokarmowym są drożdże: *Candida albicans* oraz *Saccharomyces cerevisiae*. Mogą one przekształcać węglowodany w endogeny etanol i dwutlenek węgla w warunkach beztlenowych, a do ich preferowanego środowiska zalicza się kwaśne pH 4-6 panujące w żołądku. Pozostałe zidentyfikowane szczepy to: *S. boulardii*, *C. glabrata*, *C. albicans*, *C. kefyf*, *C. krusei* i *C. parapsilosis*. Wyodrębniono również bakterie: *Klebsiella pneumoniae* i *Enterococcus faecium* [1, 4]. Wspomniane drobnoustroje zasiedlają głównie żołądek i dolne odcinki przewodu pokarmowego, zdarzają się jednak nieliczne przypadki chorób przyzębia oraz kandydoz jamy ustnej będących przyczyną ABS [8]. Sam proces fermentacji składa się z kilku etapów: najpierw zachodzi transport glukozy do komórki bakterii/ grzyba dzięki transporterowi heksoz. Następnie glukoza ulega fosforylacji przez heksokinazę do glukozo-6-fosforanu. W dalszych procesach dochodzi do przekształcenia glukozo-6-fosforanu kolejno w fruktozo-6-fosforan, 1,6-bisfosforan fruktozy, gliceraldehydo-3-fosforan, 1,3-bifosfoglicerynian i ostatecznie w pirogronian. Pirogronian zamienia się w aldehyd octowy dzięki dekarboksylazie pirogronianowej i ostatecznie w etanol [7].

## Diagnostyka i leczenie

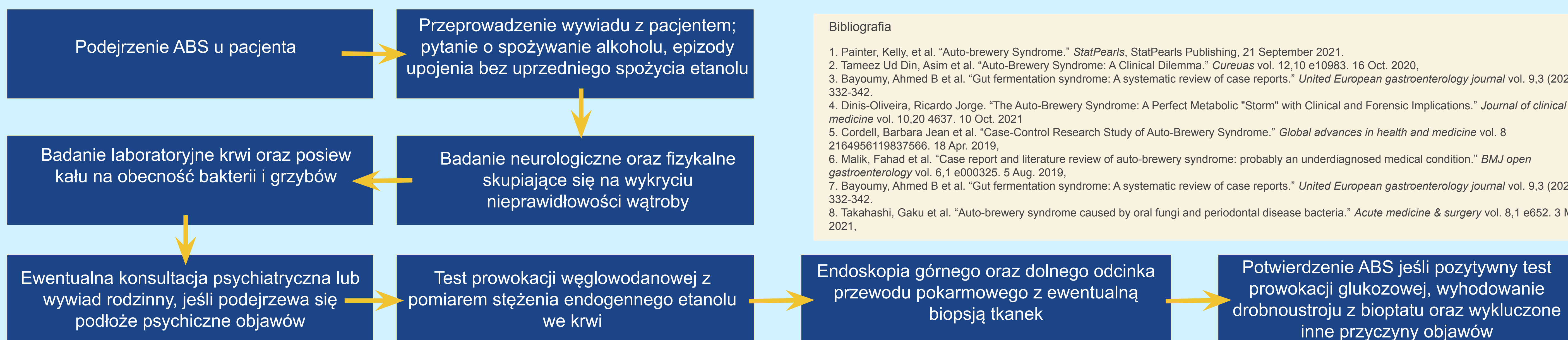
Diagnostyka ABS jest wieloetapowa. Najpierw należy przeprowadzić wywiad z pacjentem, uwzględniając pytania o niedawne stosowanie antybiotyków, spożycie alkoholu i epizody zatrucia etanolem bez wcześniejszego spożycia alkoholu. Następnie wskazane jest badanie neurologiczne (zwrócenie uwagi na objawy takie jak bełkotliwa mowa i trudności w chodzeniu) oraz fizykalne- tutaj należy skupić się na symptomach nieprawidłowości wątroby, takich jak jej powiększenie czy żółtaczka. Kolejne są badania laboratoryjne, które powinny zawierać pełną morfologię krwi, poziom elektrolitów (sodu, potasu), testy czynności nerek (kreatynina, azot mocznikowy we krwi), testy czynności wątroby (aminotransferaza alaninowa, fosfataza alkaliczna, bilirubina), funkcje endokrynologiczne (glukoza, hormon tyreotropowy) i witaminy (szczególnie B1 i B12). Istotny wydaje się również test kału na posiew grzybów i bakterii. Jeśli pacjent budzi podejrzenia, co do tego czy jego objawy nie wynikają z ukrywanego spożywania alkoholu lub zaburzeń psychicznych można rozważyć konsultację psychiatryczną i wywiad rodzinny. Kolejnym kluczowym etapem jest przeprowadzenie testu prowokacji węglowodanowej z użyciem 100–200 g glukozy w połączeniu z badaniem stężenia endogenego etanolu we krwi (BAC) oraz zawartości alkoholu w wydychanym powietrzu po 4, 8, 16 i 24 godzinach lub 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 i 24 od spożycia glukozy (pierwszy pomiar BAC należy wykonać przed podaniem cukru). Podwyższone wartości zawartości etanolu w stosunku do norm przewidzianych dla testu w którymkolwiek momencie wskazują na ABS. Ostatnim etapem jest przeprowadzenie endoskopii górnego oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego w celu pobrania wydzielin żołądkowo-jelitowych oraz fragmentów tkanek do badań pod kątem obecności grzybów i bakterii. Jeśli drobnoustroje zostaną wyodrębnione zaleca się sprawdzenie ich lekowności. Ostateczne rozpoznanie ABS można postawić w przypadku dodatniego wyniku testu prowokacji glukozą, wyhodowania odpowiednich drobnoustrojów oraz wykluczenia wszystkich innych przyczyn prezentowanych symptomów [6, 7]. W zależności od wyników testów wrażliwości na leki należy zastosować odpowiednie antymykotyki (najczęściej flukonazol, nystatyna, amfoterycyna, itraconazol, mikafungina, trichomycyna B i worykonazol) lub antybiotyki [2, 7]. Przede wszystkim jednak istotna jest dieta oraz zmiana stylu życia pacjenta, co odnosi się przede wszystkim do ograniczenia spożywania węglowodanów oraz cukrów prostych na rzecz produktów wysokobiałkowych i o niskim indeksie glikemicznym. W zmianie nawyków żywieniowych pomocna może okazać się interwencja dietetyka. Ponadto zalecana jest większa ilość ruchu, kontrola wagi, a także unikanie niepotrzebnych stresów. Należy również wziąć pod uwagę absolutną eliminację etanolu oraz produktów o znacznej zawartości pleśni czy drożdży, jak również unikanie kontaktu z tymi grzybami w środowisku. Kolejną metodą leczenia może być stosowanie probiotyków np ze szczepami *Lactobacillus acidophilus*, co może pomóc w przywróceniu odpowiedniej mikrobioty przewodu pokarmowego, jednak do tej pory brak jest jednoznacznych wyników w tej kwestii. Interesująca wydaje się alternatywa, jaką jest przeszczepienie pacjentowi prawidłowej mikrobioty kałowej, co może okazać się ratunkiem dla chorych, u których inne formy terapii nie przynoszą efektów [4-7]. Należy wspomnieć również o ryzyku rozwoju choroby alkoholowej po ustąpieniu objawów ABS i obniżeniu stężenia etanolu we krwi, o czym wskazane jest poinformować pacjenta i wskazać w razie potrzeby możliwość leczenia odwykowego [1].

## Podsumowanie

Zespół fermentacji jelitowej to rzadkie schorzenie o interesującej etiologii, jaką jest nadmierna fermentacja substratów węglowodanowych głównie przez drożdże *Candida albicans* oraz *Saccharomyces cerevisiae*, a także niekiedy bakterie takie jak *Klebsiella pneumoniae* i *Enterococcus faecium* w różnych odcinkach przewodu pokarmowego. Procesy te prowadzą do zwiększenia stężenia endogenego etanolu we krwi i wywołują objawy upojenia alkoholowego u pacjenta. Skutkiem tego jest nie tylko pogorszenie jego stanu fizycznego i większe ryzyko rozwoju np schorzeń wątroby związanych z nadmierną ilością alkoholu w organizmie, ale również konsekwencje społeczne związane z niezrozumieniem mechanizmu choroby czy nawet prawne. Z tego względu należy szerzyć świadomość na temat ABS zarówno w środowisku medycznym (czego wynikiem może być progres w zakresie diagnostyki oraz sposobach leczenia), jak i w całej populacji w celu poprawy jakości życia chorych

## Bibliografia

1. Painter, Kelly, et al. "Auto-brewery Syndrome." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 21 September 2021.
2. Tameez Ud Din, Asim et al. "Auto-Brewery Syndrome: A Clinical Dilemma." *Cureus* vol. 12, 10 e10983. 16 Oct. 2020.
3. Bayoumy, Ahmed B et al. "Gut fermentation syndrome: A systematic review of case reports." *United European gastroenterology journal* vol. 9, 3 (2021): 332-342.
4. Dinis-Oliveira, Ricardo Jorge. "The Auto-Brewery Syndrome: A Perfect Metabolic "Storm" with Clinical and Forensic Implications." *Journal of clinical medicine* vol. 10, 20 4637. 10 Oct. 2021
5. Cordell, Barbara Jean et al. "Case-Control Research Study of Auto-Brewery Syndrome." *Global advances in health and medicine* vol. 8 2164956119837566. 18 Apr. 2019.
6. Malik, Fahad et al. "Case report and literature review of auto-brewery syndrome: probably an underdiagnosed medical condition." *BMJ open gastroenterology* vol. 6, 1 e000325. 5 Aug. 2019.
7. Bayoumy, Ahmed B et al. "Gut fermentation syndrome: A systematic review of case reports." *United European gastroenterology journal* vol. 9, 3 (2021): 332-342.
8. Takahashi, Gaku et al. "Auto-brewery syndrome caused by oral fungi and periodontal disease bacteria." *Acute medicine & surgery* vol. 8, 1 e652. 3 May. 2021.



Ryc. 1. Kolejne etapy diagnostyki ABS [6, 7]