



Flushing na alcohol: niet zo onschuldig als het lijkt

C.C.L.M. van Schaik¹, E.A. Hamminga², M.E.W.A. Albers³

CASUS

Een 22-jarige man kwam op de polikliniek dermatologie in verband met het ontstaan van een scherp begrensde roodheid in het gelaat, doorlopend tot in de hals, 15 minuten na het drinken van alcohol. Het effect ontstaat al na één alcoholische consumptie. Hierbij krijgt hij soms een benauwd gevoel. De roodheid neemt na een half uur langzaam spontaan af. Zolang de man alcohol blijft drinken, trekt de roodheid nooit helemaal weg. Hij is overigens gezond en gebruikt geen medicatie (afbeelding 1 en 2).

Patiënt is student en drinkt ongeveer 40 eenheden alcohol (bier) per week. Hij is niet sneller dronken dan andere mensen. Bij sterke drank zijn de klachten heviger met soms ook roodheid van het coeur. Momenteel drinkt hij voorafgaand aan alcoholconsumptie water waarna zijn klachten minder hevig zijn. Antihistaminica hebben geen effect op de klachten. Brimonidinegel vermindert de roodheid zonder bijkomende duizeligheid of andere klachten. Er is echter sprake van een inconsistent effect.

De familieanamnese vertelt dat zijn zus, moeder en een neef en een nicht van moeders kant ook roodheid van het gelaat krijgen na het drinken van alcohol. Zijn nicht wordt er ook ziek van, met misselijkheid en braken, waardoor zij helemaal geen alcohol drinkt. Oma van moeders kant is van deels Chinese afkomst.

BESPREKING

Wanneer sprake is van flushing van het gelaat na alcoholconsumptie, eventueel met palpitations, misselijkheid en hoofdpijn, en een Aziatische achtergrond dan kan men ervan uitgaan dat er sprake is van een ALDH2-deficiëntie, een tekort aan het enzym acetaldehyde dehydrogenase-2.

Ruim 8% van de wereldbevolking heeft een ALDH2-deficiëntie waarvan het merendeel afkomstig is uit Oost-Azië. [1] Naar schatting heeft 30-50% van de Oost-Aziatische bevolking een polymorfisme in het gen dat voor het ALDH2-enzym codeert. [2] Flushing van het gelaat ongeveer 30-60 minuten na het drinken van alcohol is daar een bekend fenomeen. Het wordt daarom ook wel het 'Asian Flush Syndrome' genoemd. [3]



Afbeelding 1.



Afbeelding 2.

Het acetaldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2)-gen codeert voor het enzym 'acetaldehyde dehydrogenase 2'. Acetaldehyde dehydrogenase speelt een grote rol in de oxidatieve omzetting van alcohol in het lichaam. [2] Het veelvoorkomende polymorfisme in het ALDH2-gen resulteert in een deficiëntie van dit enzym waardoor acetaldehyde minder goed geoxideerd kan worden en gaat stapelen bij alcoholconsumptie. [1,4] Acetaldehyde triggert de afgifte van catecholamines. Fysiek uit zich dit door flushing van het gelaat, palpitations, misselijkheid en hoofdpijn. [1,5] Vasodilatatie veroorzaakt het erytheem in het gelaat.

De verhoogde concentratie acetaldehyde veroorzaakt ook oxidatieve stress waardoor DNA-schade ontstaat. [2] Een ALDH2-deficiëntie op zich vormt geen gevaar, maar wel in combinatie met alcoholconsumptie. Het verhoogde toxische acetaldehyde als gevolg van alcoholgebruik bij mensen met een ALDH2-deficiëntie geeft een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van verschillende vormen kanker, waaronder orofarynx-, larynx-, oesophagus-, maag- en coloncarcinoom.

¹ Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Diakonessenhuis Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Diakonessenhuis Utrecht

³ Aios klinische genetica, Divisie Laboratoria, Apotheek en Biomedische Genetica, Genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht

[5,6,7] Een artikel uit PLoS medicine uit 2009 concludeert, op basis van vijf internationale studies tussen 1981 en 2007, dat mensen met flushing na alcohol een veel hoger risico hebben op het krijgen van oesophaguscarcinoom dan mensen zonder flushing. [8] Het risico wordt uitgesplitst in matig (1-9 eenheden per week), gemiddeld (9-18 eenheden per week) en zwaar (> 18 eenheden per week) alcoholgebruik. Mensen zonder flushing na alcohol hebben daarbij oddsratio's van 1,3, 10,1 en respectievelijk 15,6 op het krijgen van oesophaguscarcinoom. De oddsratio's van mensen met flushing na alcohol zijn beduidend hoger: 6,7, 42,7 en respectievelijk 72,9. [9]

Vanwege de verhoogde kans op het ontwikkelen van verschillende vormen van kanker moet alcoholconsumptie worden ontraden bij mensen met een ALDH2-deficiëntie, ongeacht de ernst van de symptomen. De applicatie van brimonidinegel, 0,33%, een half uur voor alcoholconsumptie kan de flushing verminderen. [10] Antihistaminica worden ook geopperd als behandeling voor de flushing, omdat acetaldehyde ook een histamine-afgifte veroorzaakt. Het bewijs hiervoor is echter niet van hoge kwaliteit en in combinatie met alcohol kan het sederende effect gevaarlijk zijn. [11,12]

Patiënt werd verwezen naar de afdeling klinische genetica van het UMC Utrecht ter bevestiging van de diagnose ALDH2-deficiëntie. In Nederland wordt geen DNA-onderzoek naar het ALDH2-polymorfisme verricht. De flushing reactie is het fenotype van het ALDH2-polymorfisme en daarmee is al voldoende bewijs voor een ALDH2 deficiëntie. [13] Aangezien hij en een aantal familieleden (van deels Chinese afkomst) de flushingreactie hebben, is het vrijwel zeker dat zij drager zijn van het veelvoorkomende ALDH2-polymorfisme. Meneer werd voorgelicht over de betekenis hiervan en werd geadviseerd om geen alcohol te drinken.

LEERPUNTEN

- Bij flushing van het gelaat na alcoholconsumptie moet men bedacht zijn op een ALDH2-deficiëntie.
- ALDH2-deficiëntie in combinatie met alcoholgebruik is geassocieerd met een sterk verhoogd risico op alcohol gerelateerde vormen van kanker.
- Alcoholconsumptie moet worden ontraden bij mensen met een ALDH2-deficiëntie.

LITERATUUR

1. Gross ER, Zambelli VO, Small BA, et al. A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2*2 variant. *Annu Rev Pharmacol. Toxicol.* 2015;55:107-127.
2. Li R, Zhao Z, Sun M, Luo J, Xiao Y. ALDH2 gene polymorphism in different types of cancers and its clinical significance. *Life Sci.* 2016 Feb 15
3. Chao HM. Alcohol and the mystique of flushing. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995 Feb;19(1):104-9.
4. Chen CH, Sun L, Mochly-Rosen D. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases. *Cardiovasc Res.* 2010;88:51-57.
5. Yu C, Guo Y, Bian Z, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Association of low-activity ALDH2 and alcohol consumption with risk of esophageal cancer in Chinese adults: A population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2018 Oct 1;143(7):1652-1661.
6. Matejic M, Gunter MJ, Ferrari P. Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence. *Carcinogenesis.* 2017 Sep 1;38(9):859-872.
7. Ono A, Inoue M, Sawada N, et al. JPHC Study Group. Impact of alcohol drinking on cancer risk with consideration of flushing response: The Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort (JPHC study). *Prev Med.* 2020 Feb 11;133:106026
8. Brooks PJ, Enoch MA, Goldman D, et al. The alcohol flushing response: an unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption. *PLoS Med.* 2009;6(3):e50.
9. Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H, et al. Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Nov;12(11 Pt 1):1227-33.
10. Yu WY, Lu B, Tan D, et al. Effect of topical brimonidine on alcohol-induced flushing in Asian individuals: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Feb 1;156(2):182-185.
11. Miller NS, Goodwin DW, Jones FC, et al. Histamine receptor antagonism of intolerance to alcohol in the Oriental population. *J Nerv Ment Dis.* 1987 Nov;175(11):661-7.
12. Tan OT, Stafford TJ, Sarkany I, et al. Suppression of alcohol-induced flushing by a combination of H1 and H2 histamine antagonists. *Br J Dermatol.* 1982 Dec;107(6):647-52.
13. Yokoyama A, Oda J, Iriguchi Y, et al. A health-risk appraisal model and endoscopic mass screening for esophageal cancer in Japanese men. *Dis Esophagus.* 2013 Feb-Mar;26(2):148-53

CORRESPONDENTIEADRES

Charlotte van Schaik

E-mail: cvschaik@diakhuis.nl