Sindrome cerebellare reversibile causata da metronidazolo

Data 10 giugno 2010
Categoria neurologia

Vengono descritti due casi di sindrome cerebellare reversibile indotta dal metronidazolo.

Caso1

Un uomo di 54 anni si era presentato con una storia di 3 giorni di difficoltà di parola ed un'andatura barcollante, dopo aver avuto una crisi epilettica generalizzata tonico-clonica. Aveva assunto metronidazolo orale per bronchiectasie per 2 mesi prima della presentazione. (dose cumulativa stimata di circa 60 g). La sua storia medica includeva diabete mellito di recente diagnosi e dislipidemia. Non aveva storia familiare di disordini neurologici.

L'esame neurologico aveva mostrato disartria cerebellare, dismetria bilaterale ed un'andatura atassica a base larga. Il resto dell'esame era insignificante. I risultati delle immagini della risonanza magnetica (MRI) del cervello del paziente erano riportate essere normali, sebbene, in retrospettiva, si potevano vedere deboli iperintensità dei nuclei dentati agli scans FLAIR. I sintomi e i segni del paziente migliorarono nei successive 4 giorni.

Una settimana più tardi, la disartria e la atassia del paziente peggiorarono, ed egli fu ricoverato in ospedale. Le T2-weighted FLAIR MRI ripetute mostrarono iperintensità simmetriche bilaterali nei nuclei dentate del cervelletto. I risultati di un accurato esame per i disordini cerebellari furono negativi; cause nutrizionali (deficit di vitamina B12 e di vitamina E) e disordini genetici (atassia di Friedreich, atassie spinocerebellari 1, 2, 3, 6, 7 e 8, xantomatosi cerebrotendinea) furono esclusi. Un mese circa dopo la dimissione, fu iniziata terapia con fenitoina dopo la seconda crisi epilettica.

Al momento della presentazione iniziale, la causa delle difficoltà del paziente non era stata riconosciuta, ed egli aveva continuato ad assumere metronidazolo per le bronchiectasie fin a quando la terapia non era stata sospesa circa 2 mesi dopo.

Al follow-up 3 mesi dopo la sospensione del metronidazolo, la sindrome cerebellare del paziente si era risolta. Una MRI del cervello del paziente ripetuta aveva mostrato completa risoluzione delle modificazioni del segnale nei nuclei dentati.

Caso2

Una donna di 72 anni era stata ricoverata con dolore alla gamba sinistra e al fianco per un ascesso intraddominale La sua storia medica includeva arteriopatia coronarica con un remoto infarto del miocardio e successivo by pass aorto coronarico. La sua storia includeva, inoltre, ipotiroidismo, una nefrectomia sinistra per un ascesso renale ed una storia remota di fumo.
Circa 3 settimane dopo l'inizio del metronidazolo (500 mg due volte al giorno, per una dose cumulativa di circa 25 g), ella sviluppò una sindrome cerebellare con disartria, dismetria ed andatura atassica.

Una MRI del suo cervello fatta circa 2 mesi dopo l'inizio di questa sindrome mostrò segnale abnorme nei nuclei dentati bilateralmente, che era virtualmente identica alle immagini del paziente 1.

Basandosi su questi reperti, fu sospettata la tossicità del metronidazolo, ed il farmaco fu sospeso. I sintomi della paziente si risolsero gradualmente nelle successive settimane. Una MRI del suo cervello ripetuta 1 mese dopo la sospensione del metronidazolo mostrò una completa risoluzione delle lesioni dei nuclei dentati cerebellari. La paziente morì due mesi dopo èer cause non correlate.

Il metronidazolo è un antibiotico ampiamente usato nella pratica clinica, ma case reports 1–4 che possono verificarsi con l'uso del metronidazolo neurotossicità sia periferiche che centrali. (Box 1). La neuropatia periferica è l'evento avverso neurologico più comune causato dal metronidazolo. La maggior parte degli eventi avversi sono reversibili in poche settimane dopo la sospensione del trattamento.

[b]Box 1: Complicazioni neurologiche associate all'uso di metronidazolo :[/b]

- Sindrome cerebellare
- Encefalopatia
- Vertigini
- Neuropatia autonomica
- Neuropatia ottica
- Neuropatia periferica

Una sindrome cerebellare reversibile con caratteristiche lesioni nei nuclei dentati cerebellari alla MRI è stata attribuita all'uso di metronidazolo, come descritto per i 2 pazienti citati nel presente lavoro e da altri Autori. (4–7). In genere I pazienti si presentano con disartria cerebellare ed atassia che possono occasionalmente oscillare, come nel nostro primo paziente. La durata del trattamento con metronidazolo prima che si manifestino i sintomi cerebellari è variabile, con un range dai 28 giorni 6 ai 3 mesi 7 e le dosi cumulative variano da un range di 25 g (come nella seconda paziente) fino a 90 g. 7 In genere i pazienti hanno una completa remissione dei sintomi dopo la sospensione del metronidazolo, talvolta in pochi giorni.

I sintomi e i segni dei pazienti descritti nel presente lavoro si sono risolti poche settimane dopo la sospensione della terapia con metronidazolo. Anche le modifiche della MRI si sono risolte in entrambi i pazienti, nei quali il farmaco era stato implicato come agente causale.

La sindrome cerebellare descritta è correlata con singolari e simmetriche iperintensità alla risonanza magnetica nei nucle dentati del cervelletto. Altre aree del cervello possono essere coinvolte con l'uso del metronidazolo, incluso il cervello medio, il ponte, il midollo il corpo calloso ed altre regioni cerebrali. (8)

L'area più comunemente affetta è rappresentata dai nuclei dentati cerebellari.
Il meccanismo d'azione della neurotossicità indotta dal metronidazolo sul sistema nervoso centrale e periferico non è ben noto. Meccanismi proposti includono legami del metronidazolo a RNA, DNA e a neurotrasmettitori inibitori, così come alla induzione di edema sia vasogenico che citotossico. (6)

Il metronidazolo è strutturalmente simile al precursore tiazolico della tiamina e potrebbe portare ad una riduzione dell'assorbimento della tiamina agendo come un analogo della tiamina. (9)

La propensione a sviluppare questi eventi avversi è scarsamente nota. Vi potrebbero essere alcune relazioni con la dose, ma in entrambi i nostri pazienti, la dose somministrata era nei range raccomandati. La paziente 2 ha sviluppato la sindrome dopo una dose cumulativa relativamente bassa di soli 25 g, che sono al livello basso del range di dosi associate alla sindrome cerebellare. E' anche possibile una tossicità sinergica con altri farmaci. (10)

Gli eventi avversi neurotossici del metronidazolo continuano ad essere non riconosciuti nonostante il suo ampio uso. La ricerca della causa delle lesioni nei nuclei dentati del primo paziente è stata ritardata fino a che uno degli Autori non ha letto la descrizione di un caso simile su di una rivista specializzata. Il riconoscimento della sindrome ha portato alla pronta sospensione del metronidazolo nella paziente 2.

[b]Punti chiave

• Sindrome cerebellare, encefalopatia, vertigini e neuropatie autonomiche, ottiche, periferiche sono state associate all'uso di metronidazolo.

• La sindrome cerebellare in genere inizia gradualmente in alcuni mesi dall'assunzione del metronidazolo.

• Una volta che il farmaco viene sospeso, la sindrome in genere migliora in pochi giorni e si risolve in qualche settimana.

• Questa sindrome è associata a significative iperintensità reversibili bilaterali nei nuclei dentati nelle immagini della risonanza magnetica.[/b]

Bibliografia

1. McGrath NM, Kent-Smith B, Sharp DM. Reversible optic neuropathy due to metronidazole. Clin Experiment Ophthalmol 2007;35:585–6.
2. Hobson-Webb LD, Roach ES, Donofrio PD. Metronidazole: newly recognized causes of autonomic neuropathy. J Child Neurol 2006;21:429–31.
3. Frytak S, Moertel CH, Childs DS. Neurologic toxicity associated with high-dose metronidazole therapy. Ann Intern Med 1978;88:361–2.
4. Patel K, Green-Hopkins I, Lu S, et al. Cerebellar ataxia following prolonged use of metronidazole: case report and literature review. Int J Infect Dis 2008;12:e111–4.
5. Woodruff BK, Wijdicks EFM, Marshall WF. Reversible metronidazole-induced lesions of the cerebellar dentate nuclei. N Engl J Med 2002;346:68–9.
6. Kusumi RK, Plouffe JF, Wyatt RH, et al. Central nervous system toxicity associated with metronidazole therapy. Ann Intern Med 1980;93:59–60.
7. Seok JI, Yi H, Song YM, et al. Metronidazole-induced encephalopathy and inferior olivary hypertrophy: lesion analysis with diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient maps. Arch Neurol 2003;60:1796–800.
8. Kim E, Na DG, Kim EY, et al. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:1652–8.
9. Kapoor K, Chandra M, Nag D, et al. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. Int J Clin Pharmacol

Res1999;19:83–8.
10. Toumi S, Hammouda M, Essid A, et al. Metronidazole-induced reversible cerebellar lesions and peripheral neuropathy . Med Mal Infect Epub 2008 Dec. 30 ahead of print.

Commento di Patrizia Iaccarino

A giudizio di chi scrive, la parte più bella di questo lavoro è proprio la sincera dichiarazione degli autori, che ammettono nella discussione di non aver capito che i sintomi del primo paziente fossero dovuti ad un evento avverso da farmaco, cosa che è stata suggerita ad uno di loro dalla lettura di un caso simile su di una rivista specializzata. La seconda paziente ha giovato di questa nuova acquisizione con la sospensione immediata del farmaco ritenuto agente causale. Questa ammissione diventa una forte testimonianza dell'importanza della pubblicazione dei case reports circa gli eventi avversi da farmaci. Si ha la sensazione che la cultura del "farmacovigilare" possa diffondersi come la luce del sole che, all'alba, va a rischiarare tutto quanto veniva prima coperto dal buio.