

Metronidazol gav svår biverkning med neurologiska symtom

MÖJLIGEN FINNS ETT MÖRKERTAL AV ODIAGNOSTISERADE PATIENTER

Marina Karayianni,
ST-läkare, medicinkliniken
• marina.karayianni@sll.se

Anders von Heijne,
överläkare, röntgenkliniken

Ann Charlotte Laska, med dr, överläkare, medicinkliniken; samtliga Danderyds sjukhus

En 79-årig kvinna sökte akut då hennes anhöriga noterat att hon besvärats av nedsatt ork och andfåddhet. Sedan tidigare hade hon insulinbehandlad diabetes, hypertoni och kortisonbehandlad polymyalgia rheumatica. Hon var tidigare opererad för perforerad divertikulit och hade en loop-ileostomi. Postoperativt hade hon drabbats av reciderande retroperitoneala abscesser och behandlades med metronidazol i infektionsförebyggande syfte. Då hon sökte hade hon behandlats med 400 mg metronidazol 3 gånger dagligen kontinuerligt i 63 dagar.

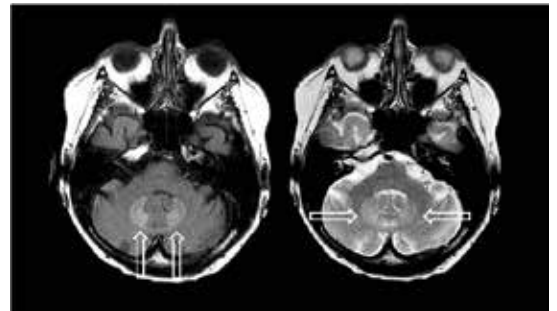
Patienten upplevde sig inte vara särskilt andfådd utan beskrev att hon haft gångsvårigheter och tendens till låga blodsockervärden. I ankomststatus och prov fann man inget tydligt avvikande, men patienten lades in för observation. På vårdavdelningen justerades insulindoseringen, kortison dosen ökades, och patienten fick åka hem.

Hon återkom dock samma dygn till följd av nyttkomna neurologiska symtom. Vid detta tillfälle noterades dysartri och lätt svaghet i ett ben som ingav misstanke om stroke. Till följd av oklar tidpunkt för symptomdebuten avstod man akut behandling med trombolys. Datortomografi visade ingen blödning eller infarkt, och patienten diagnostiserades med lindrig (minor) stroke. Hennes neurologiska symtom förbättrades, men vårdtiden förlängdes eftersom hon även fått en hjärtinfarkt. Hon skrevs därefter ut till geriatriska kliniken för rehabilitering.

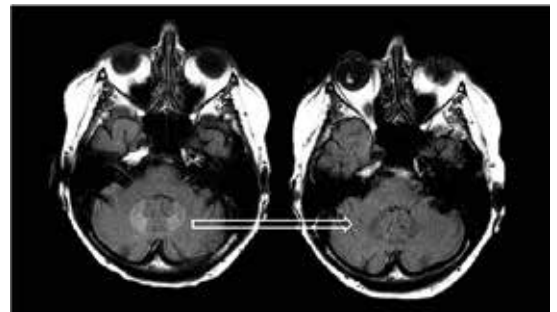
Mottagande sjuksköterska upplevde dock att patienten hade koordinationssvårigheter och var uttalat ostadig. Hon fördes åter till medicinkliniken, där man konstaterade försämring med ataxi, yrsel och dysartri.

Eftersom förloppet tedde sig atypiskt för cerebral ischemi beslöt man att bredda diagnostiken med subakut MR-undersökning (magnetisk resonanstomografi) av hjärnan. Undersökningen visade inga tecken på nyligen genomgången cerebral ischemi. Symmetriskt förelåg måttligt hög T2-signal i nucleus dentatus bilateralt i centrala delar i lillhjärnan utan signifikant expansiv tendens eller inskränkt diffusion som tecken på aktuell ischemi (Figur 1). Röntgenutlåtandet avslutades med följande differentialdiagnostiska överväganden: »Encefalopati? Lesioner som kan ses vid metronidazol-encefalopati«.

Den pågående behandlingen med metronidazol sattes ut, och 2 dygn därefter gick patientens neurologiska symtom i regress. Patienten kunde gå med hjälp av ▶



Figur 1. Axiala snitt från den initiala MR-undersökningen (1,5 T, FLAIR [fluid-attenuated inversion recovery-sekvens] och T2-viktade, känsliga för ödem) med symmetriskt förhöjd signal i nucleus dentatus bilateralt.



Figur 2. Jämförelse mellan den initiala MR-undersökningen och kontrollundersökningen visar total regress av signalförändringarna.

HUVUDBUDSKAP

- Metronidazol är ett vanligt förekommande antibiotikum där neurologiska symtom beskrivs som biverkning till behandlingen.
- Vi beskriver ett fall där en 79-årig kvinna som under längre tid behandlats med metronidazol utvecklade ataxi, gånggrubbning och dysartri. Magnetkameraundersökning visade fynd som talade för encefalopati. Efter seponering av metronidazol gick såväl de neurologiska symtomen som de radiologiska förändringarna i regress.
- Denna fallrapport belyser vikten av att utreda patienter som utvecklar neurologiska symtom under metronidazolbehandling.

rollator utan kvarvarande ataxi, svaghet eller dysartri. Förnyad MR-undersökning 1 månad senare visade att de ovan beskrivna lesionerna hade gått i regress (Figur 2).

DISKUSSION

Denna fallbeskrivning rör encefalopati orsakad av metronidazol (MIE; metronidazolinducerad encefalopati), med dominans av cerebellära symtom. Det finns inga tillgängliga uppgifter om incidens av metronidazol-inducerad encefalopati. I Läkemedelsverkets register av rapporterade fall sedan 1965 finns 615 fall av biverkningar av metronidazol; 226 berör neurologiska symtom och 3 av dessa encefalopati (vårt fall inkluderat). Bland de fall av MR-verifierad metronidazol-inducerad encefalopati som finns rapporterade i litteraturen har de flesta patienter haft dysartri, gångsvårigheter, ataxi och extremitetssvaghet [1-3].

Metronidazol är ett nitroimidazolderivat som främst har hämmande effekt på strikt anaeroba bakterier och vid *Trichomonas*-, amöba- och *Giardia*-infektion. Läkemedlet interagerar med DNA/metabola processer i bakterien och penetrerar blod-hjärnbarriären. Det utsöndras huvudsakligen med urinen och till viss del via gallvägarna. Biologisk halveringstid för metronidazol i plasma är ca 8 timmar hos vuxna [4].

De vanligaste biverkningarna är diffusa gastrointestinala symtom, som rapporterats hos 5-10 procent. Klassiska biverkningar är metallsmak i munnen och gråfärgad urin. En mindre vanlig biverkning (1/100-1/1000) är leukopeni, medan angioödem, anafylaktisk chock, konfusion, perifer sensorisk neuropati, kramp-anfall, yrsel, huvudvärk, synförändringar, pankreatit och påverkan på leverfunktion är sällsynta biverkningar [4].

De rapporterade fallen av metronidazolinducerad encefalopati visar stor variation vad beträffar behandlingsduration, kumulativ dos och tid från behandlingsstart till symtomdebut. Vid en genomgång av 7 fall ses en korrelation där högre dos och längre behandlingsduration ger ökad risk för encefalopati [2].

Senare fallbeskrivningar har dock visat att patienter kan utveckla encefalopati efter både kortare behandlingsduration och lägre dos. I ett sådant fall har man diskuterat påverkan av nedsatt njurfunktion som möjlig bidragande faktor. Symtomen fortsatte trots normalisering av njurfunktionen och gick i regress endast då behandlingen med metronidazol satte ut [5].

I vårt fall var behandlingsduration till symtomdebut 62 dagar; metronidazol seponerades efter totalt 78 dagars behandling, och den totala administrerade dosen blev 93,6 g. Patienten hade nedsatt njurfunktion med kreatininclearance kring 37 ml/min både före och efter behandlingen (enligt Cockcroft-Gaults formel [vikt 65 kg, längd 172 cm]). Hon hade normal leverfunktion.

Mekanismen bakom metronidazolinducerad encefalopati är okänd, men det finns i litteraturen en del teorier om den patofysiologiska processen. En sådan återkommande teori rör axonal svullnad eller kärlspasm med sekundär ischemi som orsak. Man har även diskuterat modulering av receptorer för GABA (gam-

»I vårt fall var det röntgenläkaren som föreslog den rätta diagnosen.«

ma-aminosmörsyra) i det cerebellära och vestibulära systemet [1, 6]. Man har från resultat av in vitro-studier sett att metronidazol kan förhindra tiaminfosforivering, vilket skulle minska tiaminupptaget från tarm. Dessa studier leder till teorier om att metronidazolinducerad encefalopati och icke-alkoholorsakad Wernickes encefalopati med typisk MR-lokalisation kan uppstå genom samma metabola förändringar [7].

MR-undersökning hos patienter med metronidazol-inducerad encefalopati visar ofta symmetrisk förhöjd T2-signal i nucleus dentatus bilateralt. Lesionerna är ofta symmetriska, bilaterala och med typiskt mönster av metabol encefalopati. Mesencefalon, dorsala pons, dorsala medulla och corpus callosum kan också påverkas. Mer ovanliga lokaliseringar är nucleus olivaris inferior och storhjärnshemisfärernas vita substans [1, 3]. I de flesta beskrivna fall ses att MR-lesionerna gått i regress efter seponering av metronidazol.

SLUTSATS

I vårt fall var det röntgenläkaren som föreslog den rätta diagnosen. I litteraturen finns flera beskrivna fall där symtomen givit initial misstanke om cerebrovaskulär händelse. Troligen finns patienter med odiaagnostiserad metronidazolinducerad encefalopati. Hos patienter med akuta neurologiska symtom och samtidig metronidazolbehandling bör metronidazolinducerad encefalopati övervägas. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:ECUU

REFERENSER

1. Kim H, Kim YW, Kim SR, et al. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with infectious colitis: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:63.
2. Kim E, Na DG, Kim EY, et al. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:1652-8.
3. Cheong HC, Jeong TG, Cho YB, et al. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*. 2011;17(2):157-60.
4. Fass. Metronidazol (flagyl). Biverkningar [citerat dec 2015]. www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20000531000030#side-effects
5. Haridas A, Trivedi TH, Moullick ND, et al. Metronidazole-induced encephalopathy in chronic diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(6):77-9.
6. Knorr JB, Javed I, Sahni N, et al. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with end-stage liver disease. *Case Reports Hepatol*. 2012;2012:209258.
7. Huang YT, Chen LA, Cheng SJ. Metronidazole-induced encephalopathy: Case report and review literature. *Acta Neurol Taiwan*. 2012;21:74-8.

SUMMARY

Encefalopathy as a side effect of metronidazole therapy – a case report

Neurological symptoms as side effects of pharmacological treatment generally tend to remain underdiagnosed. In this report, we present a case of a 79 year old patient that developed encephalopathy whilst undergoing prophylactic treatment with Metronidazole. The initial presentation of disseminated neurological symptoms lead to the suspicion of a cerebrovascular lesion. However, exacerbation of symptomatology with gait disturbance, ataxia and dysarthria challenged the preliminary diagnosis. Brain magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated T2 hyper-intensity over bilateral dentate nuclei. A drug history revealed that the patient had been treated with Metronidazole daily for several weeks due to a surgical condition. Cessation of the drug provided reversal of symptoms and radiological findings upon follow up MRI. This case report aims at increasing awareness regarding side effects of Metronidazole as well as early detection in patients who present with neurological symptoms.