

Metronidazolio sukelta encefalopatija

R. Gleiznienė*

U. Matyženok*

R. Nylander**

*Lietuvos sveikatos mokslo universiteto Kauno medicinos akademijos Radiologijos klinika

**Neuroradiologijos klinika,
Upsalos universitetinė ligoninė,
Švedija

Santrauka. Metronidazolis yra dažnai vartojuamas antimikrobinis vaistas. Ilgai ir didelėmis dozėmis vartojuamas šis vaistas gali sukelti encefalopatią. Pristatome klinikinių atvejų apie metronidazolio sukeltą encefalopatią ir apžvelgiame literatūrą. Metronidazolio toksiškumo sukelius galvos smegenų pažeidimus padeda nustatyti magnetinio rezonanso tyrimas (MRT).

Raktažodžiai: metronidazolis, encefalopatija, magnetinio rezonanso tomografija.

Neurologijos seminarai 2011; 15(48): 137–140

IVADAS

Metronidazolio sukelta encefalopatija yra reta toksinė encefalopatija, sukelta antimikrobinio 5-nitroimidazolų grupės vaisto – metronidazolio. Šis antimikrobinis vaistas tai komas daugiau kaip 30 metų anaerobų (ypač *Bacteroides fragilis*) ir pirmuonių (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*) sukeltomis infekcijoms gydyti [1, 2]. Metronidazolio dažniausiai sukeliamos nepageidaujančios reakcijos yra galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, nemalonus skonis burnoje, rečiau periferinė neuropatija, smegenelių disfunkcija, traukuliai, encefalopatija [1, 3].

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientui 2010 m. sausio mėnesį buvo diagnozuotas galvos smegenų abscesas (1, 2, 3 pav.), kuris buvo gydytas metronidazoliu (Flagyl). Po kurio laiko paciento būklė pablogėjo. Kompiuterinės tomografijos tyrimo metu absceso progresavimo požymiai nestebėta. Pacientas nekarščiavo. Pakartojus MRT tyrimą, jo metu buvo nustatyti metronidazolio sukelto encefalopatijos požymiai: T2 režimo vaizduose aukštasis signalo intensyvumas stebėtas didžiosios smegenų jungties stormenyje (4, 5 pav.), panašūs pokyčiai ir apatinuose keturkalinio kalneliuose (4, 6 pav.). Smegenų absceso progresavimo požymiai nematyti. Išlieka hiperintensiniai pakitimai dantytojo branduolio srityje (7 pav.), subtentoriai baltojoje medžiagoje ir žievėje. Speniniai

kūnai ir vidurinės smegenys – be didesnių pakitimų (8, 9 pav.).

Išvada: toksiniai / metaboliniai smegenų pažeidimai dantytojo branduolio, didžiosios smegenų jungties ir apatinuų keturkalinį kalnelių srityje.

APTARIMAS

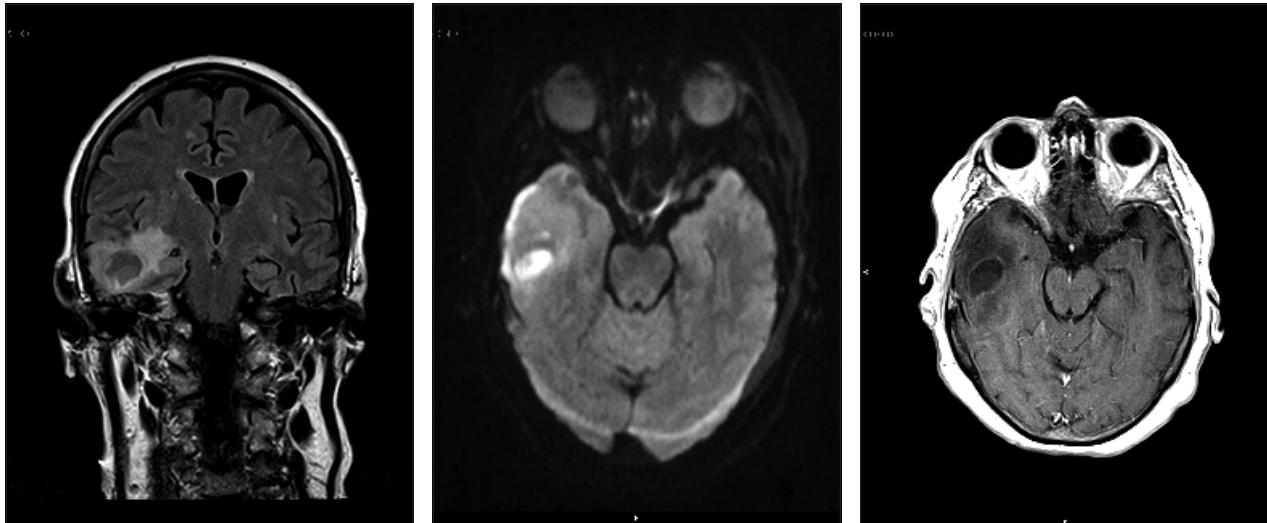
Metronidazolis – antimikrobinis 5-nitroimidazolų grupės vaistas. Cidiškai veikia anaerobus (ypač *Bacteroides fragilis*) ir pirmuonis (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*) [1]. Gera metronidazolio penetracija į visus audinius (ir centrinės nervų sistemas) bei bakterijų cidinis poveikis salygoja šio vaisto naudojimą anaerobinėms infekcijoms gydyti, tarp jų ir smegenų abscesams, odos ir minkštujų audinių infekcijoms, kaulų ir sąnarių infekcijoms ir net anaerobų sukeliam endokarditui gydyti, šis vaistas gali būti skiriamas sergant Krono liga. Metronidazolis taip pat taikomas *H. pylori*, *C. difficile*, *G. vaginalis* sukeltomis infekcijoms gydyti [4].

Metronidazolis greitai ir beveik visiškai absorbuojamas burnoje [4]. Metabolizuojamas kepenyse, gerai pasiskirsto organizmo audiniuose ir skysčiuose, praeina hematoencefalinį barjerą, todėl šis vaistas gali sukelti tokius šalutinius poveikius kaip encefalopatią, periferinę neuropatią, trauklius, ataksiją, dizartriją [1, 4, 6]. Neurologinius simptomus dažniausiai sukelia ilgas metronidazolio vartojimas didesnėmis kaip 2 g per dieną dozėmis [5]. 60–80 % metronidazolio ir jo metabolitų yra išskiriama su šlapimu ir tik labai maža dalis – su išmatomis [4].

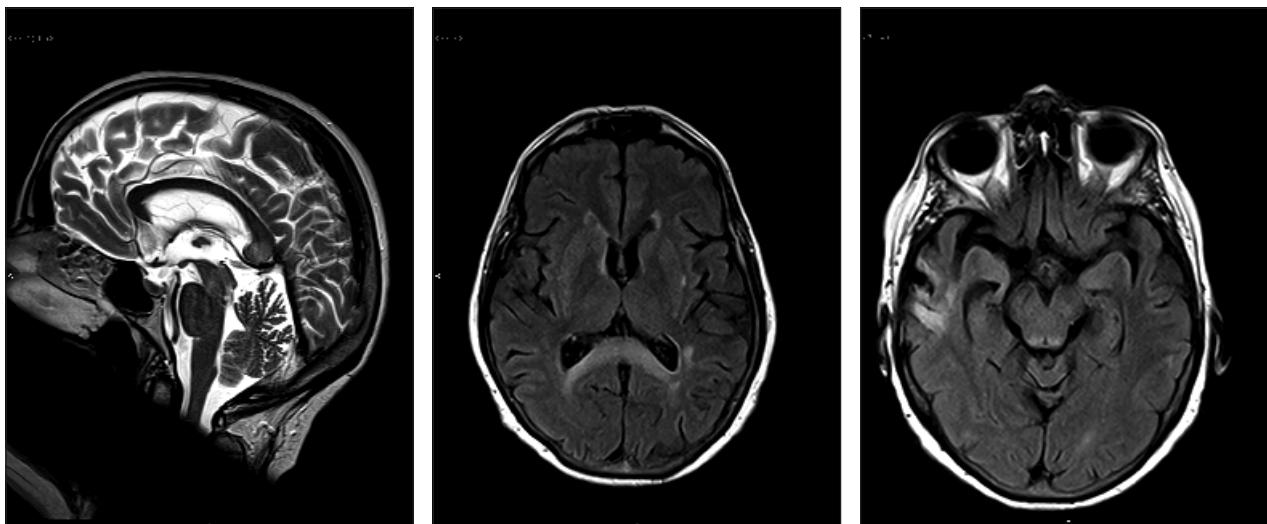
Vienas svarbiausių šio vaisto nepageidaujamų poveikių – neurotoksiškumas, tačiau tikslus veikimo mechanizmas nėra gerai žinomas [3]. Manoma, kad neurotransmitteris katecholaminas sumažina 5-nitroimida-

Adresas:

Dr. R. Gleiznienė
LSMU Radiologijos klinika
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas
El. paštas rymangleiz@gmail.com



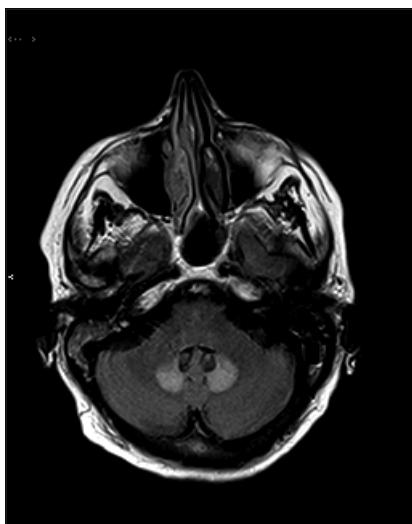
1, 2, 3 pav. Galvos smegenų abscesas dešinėje temporalinėje skiltyje pirminio MR tyrimo metu: T2W FLAIR režimas koronarinė plokštuma, DW ir T1W po kontrastavimo režimai, aksialinė plokštuma.



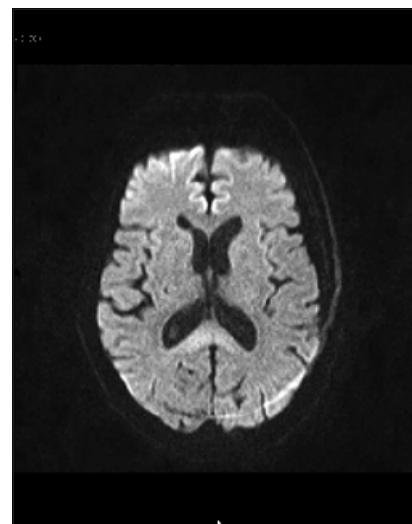
4 pav. MR T2W režimas, sagitalinė plokštuma, hiperintensinis MR signalas didžiojoje smegenų jungtyje ir apatiniuose kalneliuose.

5 pav. MR T2W FLAIR, aksialinė plokštuma, hiperintensinis signalas didžiojoje smegenų jungtyje.

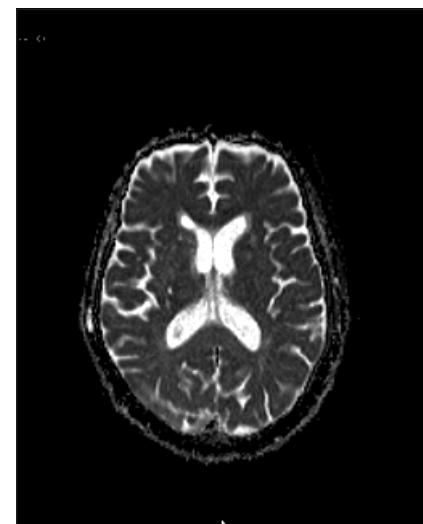
6 pav. MR T2W FLAIR, aksialinė plokštuma, hiperintensinis signalas apatiniuose kalneliuose.



7 pav. MR T2W FLAIR, aksialinė plokštuma, hiperintensinis signalas dantytajame branduolyje.



8, 9 pav. MR DW ir ADC aksialinė plokštuma: signalo restrikcijos nematyti.



zolų grupės vaistų, tokį kaip metronidazolis, efektyvumą ir lemia nitro-anijonų radikalų susidarymą [3, 7]. Šie radikalai gali sukelti nervinio audinio pakenkimus [3]. Kai kurie autorai mano, kad neurologinius požymius gali sukelti aksonų patinimas ir vandens susikauimas, o ne aksonų demielinizacija, todėl ir atsiranda grįžtami požymiai magnetinio rezonanso (MR) tyrimo metu [3].

Metronidazolio sukelta encefalopatija diagnozuojama MR difuzijos (DW) stebėjimo metu. Aukštas signalo intensyvumas stebimas smegenelių dantytajame branduolyje, didžiojoje smegenų jungtyje ir smegenelių giliajame branduolyje. Šie požymiai išnyksta nutraukus šio vaisto vartojimą [6]. Aukštas signalo intensyvumas yra dėl aksonų edemos. MRT T2 režimo vaizduose padidėja signalo intensyvumas smegenelių giliajame branduolyje, taip pat gali būti pažeista subkortikaline baltoji medžiaga, didžiosios smegenų jungties stormuo ir vidurinės smegenys (padangė, raudonasis branduolys, pailgiję smegenų dangtis ir pilkoji medžiaga greta smegenų videntiekio) [2, 3]. Simetrinis smegenų audinio pažeidimas rodo, kad yra dažniausiai metabolinė encefalopatija. Antrasis požymis – abipusis smegenelių dantytojo branduolio pažeidimas, nustatomas beveik visais atvejais. Pažeidžiama ir didžioji smegenų jungtis bei jos stormuo [2]. Giliojo branduolio pažeidimas – specifiškiausias metronidazolio toksiškumo požymis [3]. Netipinė pažeidimo vieta – apatinis alyvinis branduolys ir pusrutulių baltoji medžiaga [2]. Pažeidimas MR T2W ir T2W FLAIR režimų vaizduose matomas kaip aukštas signalo intensyvumas, tačiau nėra masės efekto. Dažniausiai nebūdingas kontrastinės medžiagos kaupimas [3].

Metronidazolio sukeltą encefalopatiją reikėtų diferencijuoti su demielinuojančiomis ligomis ir metaboliniais, infeksiniais bei uždegiminiais procesais [5]. Išsėtinė sklerozė – demielinizuojanti uždegiminė centrinės nervų sistemos liga, pasireškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais invalidumą. Šios ligos etiologiniai veiksnių nėra tiksliai žinomi. Manoma, kad tai yra heterogeniška multietiologinė liga, sukeliamą daugelio skirtingu organizmo genetinių ir aplinkos veiksniių sąveikos. Tipiški išsėtinės sklerozės sukelti smegenų demielinizacijos židiniai matomi MR T2W režimo vaizduose: aukšto intensyvumo ovalūs ar apvalūs periventrikulinės baltosios smegenų medžiagos, didžiosios smegenų jungties, smegenelių kojicių židiniai. MR požymiai gali būti panašūs tiek metronidazolio sukeltos encefalopatijos metu, tiek išsėtinės sklerozės ir ūminio diseminiuoto encefalomielito atveju, tačiau pilkosios medžiagos pažeidimas, nepakitęs smegenų likvoras padeda šias ligas diferencijuoti, metronidazolio sukelta encefalopatijai būdingas visada abipusis ir simetriškas pažeidimas [2, 5, 8].

Ūminė Wernicke encefalopatija yra pagrindinė liga, su kuria reikėtų diferencijuoti metronidazolio sukeltą encefalopatiją, kadangi šioms ligoms ankstyvoje stadijoje bū-

dingi panašūs klinikiniai požymiai ir simptomai, taip pat panašūs MR pakitimai [2]. Wernicke encefalopatiją sukelia vitamino B1 (tiamino) stoka. Ši liga dažniausiai pasireiškia alkoholi vartojantiems pacientams, tačiau ją taip pat gali sukelti ilgalaičis parenterinis maitinimas, virškinamojo trakto navikai, létinės dializės, žarnų obstrukcija, žarnyno šuntai, hypermesis gravidarum. Wernicke encefalopatija – neurologinis susirgimas, kuriam būdinga oftalmoplegija, nistagmas, ataksija, apatija, dezorientacija laike ir vietoje [9]. Tipiški MR požymiai yra abipusiai simetriški hiperintensinio signalo židiniai T2W režimo vaizduose periventrikulinėse zonose, medialiniame smegenų gumbure, trečio ir ketvirtio skilvelio dugne, pilkojoje medžiagoje greta smegenų videntiekio ir vidurinių smegenų padangtėje. Matomas pakenkimo vietose ir k/m kaučius. Rečiau pasitaikantys MR pažeidimai apima pericentrinę žievę, bazalinus branduolius ir smegenelių kirmią [2, 9].

Metronidazolio sukeltą encefalopatiją reikėtų diferencijuoti ir su šilumos smūgiu, kuris taip pat gali pažeisti smegenėles, tačiau dominuojantys pažeidimai yra smegenų gumbure ir išorinėje kapsulėje [5]. Šilumos smūgiui būdinga padidėjusi kūno temperatūra, tachikardija daugiau kaip 130 k./min., hipertenzija, taip pat būdinga dezorientacija laike ir vietoje, haliucinacijos, traukuliai, ataksija, drebulybės, dizartrija, galvinių nervų pažeidimai ir kiti požymiai [10].

Abipusiai simetriški hiperintensiniai dantytojo branduolio pažeidimai MR T2W režimo vaizduose yra tipinis metronidazolio sukeltos encefalopatijos požymis, nustatomas beveik visais atvejais, tačiau šis požymis būdingas ir intoksikacijai metilbromidui, todėl reikėtų diferencijuoti ir su šia liga [5]. Metilbromidas yra skaidrus skystis, tačiau kambario temperatūroje yra dujos, į organizmą patenka įkvėpus, per odą ar gleivinę. Įkvėpus didesnė nei 20 mg/100 ml koncentracija, pasireiškia toksinis efektas. Esant didesnei nei 25 mg/100 ml koncentracijai, būdingas pykinimas, vėmimas, plaučių edema, koma, traukuliai. 60 % atvejų būdingi pakitimai elektroencefalografijoje. Neurologiniai požymiai yra susiję su didele mirštamumo rizika [11].

Metronidazolis turi būti vartojamas atsargiai, turi būti aiškios jo skyrimo indikacijos; ypač atsargiai šis vaistas turėtų būti skiriamas tiems pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyti centrinės nervų sistemos pažeidimai [4, 6]. Metronidazolio sukelta encefalopatija susijusi su signalo pakitimais tam tikrose smegenų srityse ir dažniausiai išnyksta nutraukus gydymą šiuo vaistu. MR DW režimas vaidina svarbų vaidmenį nustant diagnozę. DW režimu dauguma metronidazolio sukeltos encefalopatijos pažeidimų atitinka vazogeninės edemos zonas, tačiau keletas jų, esančių *corpus callosum* srityje, yra citotoksinės edemos požymis [2, 3].

Gauta:
2011 03 08

Priimta spaudai:
2011 03 19

Literatūra

1. Mulcahy H, Chaddha SK. MRI of metronidazole-induced encephalopathy. Radiology Case Report 2008; 3(4): 239.
2. Kim E, Na DG, Kim EY, et al. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. AJNR 2007; 28: 1652–8.
3. Hammamia N, Drissia C, Sebaia R, et al. Reversible metronidazole-induced encephalopathy. Journal of Neuroradiology 2007; 34: 133–6.
4. Kasten MJ. Clindamycin, metronidazole, and chloramphenicol. Mayo Clin Proc 1999; 74: 825–33.
5. Kalia V, Vibhuti, Saggar K. Case report: MRI of the brain in metronidazole toxicity. Indian J Radiol Imaging 2010; 20(3): 195–7.
6. Lee JH, Kim M, Choi SY, et al. Metranidazol – induced toxic encephalopathy in a hemodialysis patient: case report. The Korean Journal of Nephrology 2008; 27: 743–6.
7. Seok JI, Hanseung Yi, Song YM, Lee WY. Metronidazole – induced encephalopathy and inferior olivary hypertrophy. Arch Neurol 2003; 60: 1796–800.
8. Lazoff M. Multiple sclerosis.
<http://emedicine.medscape.com/article/793013-overview> (peržiūrėta 2010-11-23).
9. Zeeshan A, Munazza S, Humera A, Kashif M. Wernicke's encephalopathy with atypical findings on mr imaging. J Ayub Med Coll Abbottabad 2007; 19(4): 138–9.
10. Helman. Heatstroke.
<http://emedicine.medscape.com/article/166320-overview> (peržiūrėta 2010-12-03).
11. Behrens RH, Dukes CD. Fatal methyl bromide poisoning. British Journal of Industrial Medicine. 1986; 43: 561–2.

R. Gleiznienė, U. Matyženok, R. Nylander

METRONIDAZOLE INDUCED ENCEPHALOPATHY

Summary

Metronidazole is a commonly used antimicrobial drug. When used excessively, it can cause encephalopathy. This article presents a clinical case of metronidazole induced encephalopathy. MRI is helpful in confirming the diagnosis of metronidazole toxicity.

Keywords: metronidazole, encephalopathy, magnetic resonance imaging.