

Ataxie, Dysarthrie und Neuropathie durch Metronidazol

Metronidazol-induzierte Enzephalopathie

Stefan Kainz^a, Simone Häfelfinger^a, Thomas Böhm^b, Raphael Jeker^a

Kantonsspital Graubünden, Chur

^a Departement Innere Medizin, ^b Institut für Radiologie

Fallbeschreibung

Anamnese

Eine 70-jährige Patientin wurde uns wegen einer Dysarthrie und einer Gangstörung notfallmässig zugewiesen. Sie berichtete über eine seit 5 bis 6 Wochen langsam progrediente Gangunsicherheit, so dass sie sich zuletzt nicht mehr allein aus dem Haus wagte. Zwei Wochen vor Eintritt kamen Gefühlsstörungen und Kribbeln der Zehen, Füsse und Fingerspitzen hinzu. Seit wenigen Tagen bemerkte sie zusätzlich Schwierigkeiten beim Sprechen und beklagte eine ausgeprägte Übelkeit mit Erbrechen.

Drei Monate zuvor wurde ein vaskuläres Leiomyosarkom der Vena cava inferior R0 reseziert und mit einer PTFE-(Polytetrafluorethylen-)Prothese versorgt. Wegen zwei Nachblutungen mit operativen Revisionen kam es zu einer Hämatominfektion mit Bacteroidesspezies. Deshalb wurde eine resistenzgerechte antibiotische Therapie mit Metronidazol (3 × 500 mg/Tag) und Ciprofloxazin (2 × 500 mg/Tag) eingeleitet.

In der persönlichen Anamnese war eine koronare Herzkrankheit und eine arterielle Hypertonie, therapiert mit Phenoprocoumon, Simvastatin, Atenolol, Hydrochlorothiazid und Kalium, erwähnenswert.

Befunde

Klinisch präsentierte sich bei Eintritt eine wache, orientierte Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Es bestand eine ausgeprägte Gang- und leichte Standataxie sowie eine leichte Dysarthrie. Weiter fand sich eine Dysmetrie und Asynergie aller vier Extremitäten sowie eine Dysdiadochokinese.

Zudem konnte eine periphere sensible Neuropathie (Hypästhesie, Pallhypästhesie, Thermhypästhesie) der Füsse und Fingerspitzen nachgewiesen werden. Auch zeigte sich eine Armschwäche Grad IV+ links und eine diskrete Schwäche der Hüftbeuger beidseits, bei symmetrisch lebhaften Reflexen.


Im Labor war eine leichte albuminkorrigierte Hyperkalzämie mit 2,81 mmol/l (Norm 2,09–2,42 mmol/l) bei einem Parathormon von 16 pmol/l (Norm 1,6–6,9 pmol/l) festzustellen. Mit Hilfe der MIBI-Szintigraphie wurde die Erstdiagnose eines primären Hyperparathyreoidismus bei einem Nebenschilddrüsenadenom gestellt. Zudem war das 25-OH-Vitamin-D mit 12 nmol/l (Norm 75–220 nmol/l) erniedrigt. Diese Laborbefunde konnte die Klinik jedoch nicht erklären. Das restliche Routinelabor war unauffällig.

Die Lumbalpunktion zeigte einen klaren Liquor mit gering erhöhtem Protein (541 mg/l; Norm 150–450 mg/l)

als Hinweis auf eine leichte Permeabilitätsstörung, bei normaler Glukose, Zellzahl und Druck. Es fand sich kein Anhaltspunkt für eine intrathekale Antikörperproduktion.

Im CT Thorax-Abdomen zeigten sich weder Anzeichen für ein Rezidiv des Leiomyosarkoms noch für einen Zweitumor.

Auch fanden sich keine Anti-Ro/Hu/Yo-Antikörper als Hinweis auf eine paraneoplastische Erkrankung. Die Schilddrüsen-Autoantikörper zum Ausschluss einer Hashimoto-Enzephalopathie waren negativ. Bei normalem CRP, BSR, ANA und grenzwertig positiven X-ANCA mit einem Titer von 1:40 war auch eine Autoimmunvaskulitis unwahrscheinlich.

Die MRI-Untersuchung des Neurokraniums zeigte deutliche bilateral symmetrische Hyperintensitäten innerhalb der weissen Substanz des Kleinhirnes, am ehesten Läsionen im Nucleus dentatus bds. entsprechend (Abb. 1A ). Im Mittelhirn fanden sich Hyperintensitäten paracaudal in der Region des Nucleus mesencephalicus nervi trigemini. Zudem zeigten sich Läsionen paramedian und rechtsbetont im Splenium des Corpus callosum.


Verlauf

Die Patientin wurde multidisziplinär beurteilt. Die Ursache der Beschwerden blieb weiterhin unklar. Erst eine Literaturrecherche ergab Fallbeschreibungen über reversible Metronidazol-induzierte Enzephalopathien [1]. Sowohl die radiologischen Bilder als auch die klinischen Befunde unserer Patientin deckten sich mit diesen Beschreibungen. Nach Ausschluss anderer Ursachen stoppten wir daraufhin Metronidazol.

Bereits 24 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme war die Nausea abgeklungen. Auch die neurologischen Symptome, insbesondere die Gangataxie, besserten sich täglich, so dass die Patientin eine Woche nach Sistieren der Medikation nach Hause entlassen werden konnte.

Die antibiotische Therapie wurde mit Ciprofloxacin für insgesamt 3½ Monate weitergeführt, der Vitamin-D-Mangel mit Cholecalciferol oral substituiert. Die restliche Medikation behielten wir unverändert bei.

Die klinische Kontrolle nach einem Monat zeigte eine nahezu vollständige Normalisierung der Dysarthrie, Stand- und Gangataxie, Dymetrie, Asynergie, Diadochokinese und der Armschwäche links. Die periphere Neuropathie hingegen persistierte.

Im Verlaufs-MRI 6 Wochen später waren alle Läsionen (Abb. 1B ) bis auf eine minime residuale Hyperintensität im Splenium des Corpus callosum regredient.

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

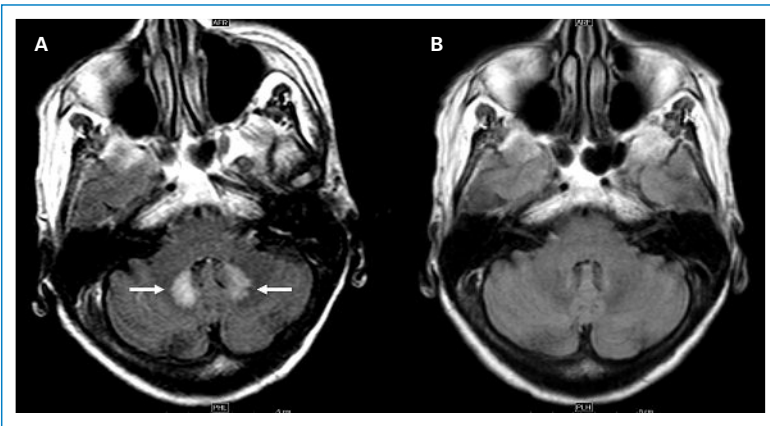


Abbildung 1

MRI-Neurokranium.

A Bilaterale symmetrische Hyperintensitäten im Bereich des Nucleus dentatus (Pfeile).

B 6 Wochen nach Absetzen von Metronidazol: normales Signalverhalten des Cerebellums.

Kommentar

Metronidazol und Ornidazol sind 5-Nitro-Imidazole, welche bei Infektionen mit Anaerobiern und Protozoen eingesetzt werden. Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen wie periphere Neuropathien, Gangataxie, Dysarthrie, Krampfanfälle und Enzephalopathien wurden mehrfach im Rahmen von Fallpräsentationen bei prolongierter Einnahme und hohen kumulativen Dosen von Metronidazol (35–75 g) und Ornidazol beschrieben [1–3].

Die Patientin hatte kumulativ 36 g Metronidazol eingenommen. Eine bekannte Medikamenteninteraktion der bestehenden Medikation mit Metronidazol oder dessen Metaboliten fanden wir nicht. Bei normaler Nieren- und Leberfunktion war eine durch Akkumulation induzierte Toxizität nicht wahrscheinlich.

Es ist bekannt, dass Metronidazol liquorgängig ist. Der Pathomechanismus der Neurotoxizität von 5-Nitro-Imidazolen wird bisher nicht komplett verstanden. Als mögliche Mechanismen werden in der Literatur sowohl Anionen-Radikale als auch eine Bindung von Metaboliten an die RNA und DNA diskutiert. Tierstudien zeigen histologisch Läsionen im Bereich des Kleinhirns, Hirnstamms und selten auch in den Grosshirnhemisphären. Beim Menschen finden sich in den MRI-Untersuchungen vasogene und teilweise zytotoxische Ödeme als Hinweis für entzündlich-toxische Effekte. Typische

Lokalisationen sind der Nucleus dentatus, das Mittelhirn, dorsale Pons, dorsale Medulla oblongata und im Splenium des Corpus callosum. Die Läsionen sind immer bilateral, symmetrisch, und der Nucleus caudatus ist meistens betroffen. Seltener zeigen sich Veränderungen der weissen Substanz der Hemisphären [4].

So zeigte das MRI auch bei unserer Patientin T2-gewichtete Läsionen an den typischen anatomischen Strukturen, welche mit der neurologischen Klinik korrelierten. In allen Fallbeschreibungen wurde 6–8 Wochen nach Beendigung von Metronidazol über eine komplette Reversibilität sowohl der MRI-Veränderungen im Bereich der Basalganglien und der zerebellären weissen Substanz sowie Nucleus dentatus als auch der klinischen Ausfälle berichtet [1–5]. So waren auch bei der von uns behandelten Patientin die Beeinträchtigungen nach 6 Wochen reversibel.

Beschreibungen über periphere Neuropathien finden sich seltener. Diese Beschwerden persistierten bei unserer Patientin nach 6 Wochen, wie auch in anderen Fallberichten beschrieben. Da die Dysästhesien wahrscheinlich durch Degeneration von sensorischen Fasern verursacht werden, kann es bis zur Regeneration mehrere Monate dauern [5].

Die Inzidenz der Neurotoxizität ist unklar. Bisher fanden wir zwei Dutzend Fallbeschreibungen seit den 1970er Jahren. Wegen der kurzen Therapiedauer oder wegen geringer Symptomausprägung könnte die Störung aber unterdiagnostiziert werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Stefan Kainz
Oberarzt Innere Medizin
Kantonsspital Graubünden
CH-7000 Chur
stefan.kainz@ksgr.ch

Literatur

- 1 Woodruff BK, Wijdicks EF, Marshall WF. N Engl J Med. 2002;346:68–9.
- 2 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;12:111–4.
- 3 Kusumi RK, Plouffe JF, Wyatt RH, Fass RJ. Central nervous system toxicity associated with metronidazole therapy. Ann Intern Med. 1980;93:59–60.
- 4 Kim, E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR Imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. Am J Neuroradiol. 2007;28:1652–8.
- 5 Coxon A, Pallis CA. Metronidazole neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1976;39:403–5.