

ENCEFALOPATIJA UZROKOVANA PRIMJENOM METRONIDAZOLA

IVETA MERČEP^{1,2}, MARINA TITLIĆ^{3,4}, ANA ČURKOVIĆ KATIĆ⁴, ANA REPIĆ BULIČIĆ⁴,
NIKOLINA FRIŠČIĆ²

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb; ²Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb; ³Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Split; ⁴Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju, Split, Hrvatska

Metronidazol je antibiotik koji se koristi u liječenju anaerobnih bakterijskih i parazitarne infekcije. Kao rijetka nuspojava primjene ovog lijeka može se javiti encefalopatija. Najčešće primijećeni klinički simptomi uključuju dizatriju, nestabilnost u hod i/ili ataksiju. Encefalopatiju uzrokovanu primjenom metronidazola potrebno je diferencijalno dijagnostički razlikovati od drugih mogućih uzroka encefalopatije. Uz kliničku sliku i podatak o primjeni metronidazola od pomoći su magnetska rezonancija mozga (MRI) - T2 i prikaz FLAIR te neurološka dijagnostika koja uključuje elektroencefalografiju (EEG), laboratorijsku obradu i lumbalnu punkciju. Tipični nalazi MRI mozga u T2 i FLAIR tehnici pokazuju hiperintenzitet koji u većini slučajeva zahvaća *nucleus dentatus* malog mozga, dijelove moždanog debla te *splenium corpus callosum*. Ponekad je potrebno učiniti i gensko testiranje kako bi se isključili i vrlo rijetki uzroci encefalopatije. Neurološke promjene uzrokovane primjenom metronidazola najčešće su reverzibilne i povlače se nakon ukidanja metronidazola iz terapije. U liječenju ove vrste encefalopatije može se primijeniti metilprednizolon.

Ključne riječi: metronidazol, nuspojave, encefalopatija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Iveta Merčep, dr. med.
KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti
Zavod za farmakologiju
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: imercep@gmail.com

UVOD I CILJEVI RADA

Metronidazol je antibiotik u medicinskoj upotrebi od 1959. godine, a primjenjuje se u profilaksi i liječenju anaerobnih bakterijskih i parazitarne infekcije. Pokazao je značajnu učinkovitost u terapiji anaerobnih mikroorganizama poput *Clostridium difficile*, sojeva *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Gardnerelle vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, anaerobnih koka te amebijaze i *Gardiae lambliae*. Metronidazol ima široku primjenu te se koristi u liječenju kožnih bolesti poput rozaceje, dentalnih infekcija, infekcija kostiju i zglobova, ginekoloških infekcija, endokarditisa, sepse, peritonitisa, infekcija respiratornog trakta i svih oblika amebijaze. Koristi se i u liječenju Crohnove bolesti te kao profilaksa prije kirurških zahvata (1,2). Lijek se dobro podnosi i nuspojave su rijetke. Prema uputama Sažetka o

svojstvu lijeka navode se vrlo rijetke nuspojave kao što su grčevi, psihičke smetnje poput osjećaja smetenosti ili halucinacija, poteškoće s vidom kao što su zamućenije vidnog polja ili dvoslike, kožni osip, crvenilo i vrućina lica, glavobolja, tamnija boja mokraće, pospanost, omaglica, bolovi u mišićima i zglobovima. Navedene nuspojave su vrlo rijetke s učestalošću od 1 na 10 000 bolesnika. Uz to se u literaturi navode iznimno rijetke pojave mučnine, abdominalne boli i proljeva (1,3-7). Praćenje primjene pojedinih antibiotika pokazuje povremenu pojavu neurotoksičnosti. Ova je nuspojava rijetka pri primjeni antibiotika, ali ima široku lepezu mogućih kliničkih manifestacija. Zamijećene su mialgije, mučnina, povraćanje, smetnje vida i cerebelarni simptomi (5,7). Predmet našeg interesa je pojava neurotoksičnosti u bolesnika liječenih metronidazolom.

PRIKAZ LITERATURE

Uvidom u dostupnu literaturu, tijekom primjene metronidazola opisani su slučajevi optičke neuropatije, periferne neuropatije i encefalopatije. Encefalopatija je iznimno rijetka nuspojava liječenja metronidazolom i opisuju se samo pojedinačni slučajevi (1). Pregledom dostupne literature u ovom je članku evidentirano 15 pojedinačnih prikaza slučajeva pojave metronidazolom inducirane encefalopatije. Kao najčešći klinički simptomi zabilježeni su nestabilnosti pri hodu i/ili ataksija, zatim dizartrija te znakovi encefalopatije i fokalni neurološki ispadi. Od ostalih simptoma još su zabilježeni mučnina, povraćanje, vrtoglavica, anksioznost, epileptički napadaji, glavobolja, zamagljen vid i mialgija. Prema prikazanim slučajevima, raspon dobi bolesnika bio je od 11 do 86 godina, od toga 9 žena i 6 muškaraca. Također se u prikazu literature osvrnulo i na japansku studiju (opisano niže u tekstu) koja je uključivala prikaz 32 bolesnika koji su razvili encefalopatiju pri primjeni metronidazola (11). 65-godišnja žena produženo je liječena zbog kolitisa uzrokovanog *Clostridium difficile* te je razvila mentalno oštećenje, smetnje govora i nestabilnost (2). Opisan je slučaj 11-godišnjeg dječaka koji je primao oralnu terapiju lijeka zbog liječenja upotrebom *Fusobacterium meningitidis*, uz pojavu mučnine, povraćanja, nestabilnosti i vrtoglavice (3). Učestale nuspojave su mučnina, povraćanje i hipersenzitivnost. Uz to je 38-godišnji muškarac koji je liječen zbog apscesa mozga imao i glavobolju i fokalni neurološki ispad (4). 72-godišnja žena koja je tretirana metronidazolom subakutno je razvila dizartriju, nestabilnost pri hodu i encefalopatiju uz izraženu anksioznost. Dijagnoza encefalopatije potvrđena je tipičnim nalazom MRI mozga koji je pokazao simetrične hiperintenzitete u T2 prikazu (6). 36-godišnja žena je tijekom dugotrajnije primjene metronidazola tijekom 40 dana razvila mialgiju, mučninu, povraćanje, zamagljenje vida, cerebelarne simptome kao što su smjerni nistagmus, ataksija i nesposobnost u tandem hodu (7). U opisanim slučajevima konačna dijagnoza postavljena je temeljem MRI mozga. Neuroradiološki su prikazane bilateralne hiperintenzivne lezije u spleniju korpusa kalozuma, mezencefalonu i nukleusu dentatusu u T2/FLAIR MRI prikazu (7,8). Poseban oprez pri primjeni metronidazola potreban je kod bolesnika koji već imaju cirozu jetre ili nakon transplantacije jetre. Mogući porast razine amonijaka povećava mogućnost nastanka encefalopatije. U slučaju crijevnih tegoba s kroničnim proljevom povećana je sklonost nastanku encefalopatije uzrokovane dodatnom primjenom metronidazola (9,10). U jednoj japanskoj studiji praćena su 32 bolesnika koji su primali metronidazol intravenski zbog apscesa mozga (35,3 % bolesnika), apscesa jetre (17,6 % bolesnika) i infekcije *Clostridium difficile* (14,7 % bolesnika). Većina bolesnika imala je disfunkciju jetre, šećernu bolest

i druge metaboličke poremećaje te maligne ili hematološke bolesti. Nakon produžene terapije metronidazolom, u prosjeku 61,3 dana, pojavile su se dizartrija, ataksija i znakovi encefalopatije. Encefalopatija je potvrđena nalazom MRI mozga. MRI mozga pokazao je visoki intenzitet signala bilateralno u nukleusu dentatusu (11). Prikazan je i slučaj 84-godišnje žene koja je u razdoblju od dva mjeseca u dva navrata liječena oralnom terapijom metronidazolom (500 mg 3 puta na dan) zbog infekcije *Clostridium difficile* udružene s proljevom. Tijekom hospitalizacije javila se dizartrija, ataksija, nestabilnost pri hodu sa znakovima subakutnih cerebelarnih sindroma što su sve klinički znakovi encefalopatije. MRI mozga u FLAIR prikazu pokazao je obostrani hiperintenzitet u nukleusu dentatusu malog mozga, kolikuli superior i periakveduktalnoj sivoj tvari. Isključen je deficit vitamina B₁, B₉ ili B₁₂. Simptomi dizartrije i nestabilnost pri hodu postupno su se povukli isključivanjem metronidazola iz terapije (12).

Opisan je slučaj 65-godišnje žene s hepatitisom B i cirozom jetre koja je tri tjedna bila na terapiji metronidazolom zbog kolecistitisa. Razvila je kliničku sliku encefalopatije. MRI mozga pokazao je simetrično obostrano hiperintenzitet u T2 prikazu i restrikciju difuzije obostrano u nukleusu dentatusu, korpusu kalozumu, moždanom deblu, *pedunculus colliculi superioris, capsulae internae* i bijeloj tvari mozga. Laboratorijski nije utvrđen elektrolitski disbalans, a nisu zabilježeni ni epileptički napadaji. Lumbalna punkcija nije učinjena zbog koagulopatije i trombocitopenije. Empirijski je ordinirana visoka doza tiamina (13). Utvrđeno je da se metronidazol često primjenjuje u bolesnika s bolestima jetre i Crohnovom bolesti. Tijekom produženog uzimanja lijeka razvija se nestabilnost pri hodu, dizartrija, epileptički napadaji i encefalopatija. Dugoročno uzimanje ovog lijeka povećava vjerojatnost nastanka metronidazolom izazvane encefalopatije (14). Kod 83-godišnje žene koja je bila hospitalizirana zbog ponovljenog kolitisa izazvanog infekcijom *Clostridium difficile* kolitisa klinička dijagnoza encefalopatije potvrđena je MRI nalazom; u T2 prikazu nađene su promjene u dorzalnom dijelu ponsa i nukleusu dentatusu. Prekidom primjene metronidazola postupno su iščeznuli i simptomi encefalopatije, a MRI-om utvrđene lezije postupno su regredirale (15). Kronični alkoholičar, 32-godišnji muškarac s multiplim apscesima jetre koji je uzimao metronidazol šest tjedana, imao je brojne epileptičke napadaje, poremećaj osjeta i trnce u stopalima. MRI-om mozga utvrđene su reverzibilne promjene koje su zahvatile nukleus dentatus i splenij korpusa kalozuma tipične za encefalopatiju (16). Prikazan je i bolesnik s alkoholnim oštećenjem jetre koji je uz to imao i rekurentni piogeni kolangitis zbog čega je bio duže vrijeme na terapiji metronidazolom. Zbog cerebelarne ataksije, dizartrije i mentalne konfuzije učinjen je i MRI, nalaz kojeg je tipičan za encefalo-

patiju uzrokovanu metronidazolom. Sve navedeno potvrdilo je dijagnozu metronidazolom uzrokovane encefalopatije. Zbog prekomjerne doze lijeka nastala je akumulacija doze od 22 grama što je zbog dekompenzirane ciroze jetre i posljedičnog porasta u cerebrospinalnom likvoru uzrokovalo encefalopatiju (17). Bolest jetre kao što je ciroza, udružena s primjenom nekih antibiotika, uključujući i primjenu metronidazola, povećava rizik od nastanka encefalopatije (18,19). Boyer i sur. ispitivali su mutaciju ETHE1 gena koja je odgovorna za etilmalonsku encefalopatiju i terapiju metronidazolom (20). Nadalje, ispitivana je uloga deficita tiamina u nastanku metronidazolske encefalopatije (21). Metronidazolom uzrokovana encefalopatija utvrđena je u liječenju 43-godišnjeg muškarca zbog apscesa jetre u trajanju od 45 dana. U kliničkoj slici dominirali su cerebelarna ataksija, diskoordinacija udova, nerazgovjetan govor, dezorijentiranost, agitacija. Smetnje su prestale dva dana nakon ukidanja terapije metronidazolom. Krvne pretrage i analiza cerebrospinalnog likvora bili su uredni. MRI mozga u T2 i FLAIR tehnici pokazao je obostrani simetrični hiperintenzitet koji zahvaća i nukleus dentatus malog mozga, dorzalni dio ponsa i *colliculi inferiores* moždanog debla. DWI prikazom utvrđena je restrikcija difuzije u spleniju korpusa kalozuma. Nakon 15 dana od prestanka uzimanja lijeka promjene na mozgu postupno su nestale (22). 64-godišnji muškarac s Crohnovom bolesti liječen je povremeno metronidazolom peroralno i ponekad intravenskom primjenom tijekom 13 godina. U jednom navratu tijekom intravenske primjene metronidazola kao komplikacija su se pojavile smetnje govora prema tipu afazije i slabost miškulature. MRI mozga pokazao je hiperintenzitet obostrano u medijalnom dijelu talamusa, moždanog debla i tegmentumu ponsa. Isključenjem metronidazola iz terapije postupno su umanjene i kliničke tegobe i MRI promjene na mozgu. Dva mjeseca nakon encefalopatije zaostale su tek blage kognitivne smetnje (23). 86-godišnja žena liječena je zbog piogenog spondilitisa lumbalne kralježnice. Dijagnostičkom obradom i uzorcima biopsije utvrđena je gram-pozitivna anaerobna bakterijska infekcija usne šupljine. U terapiju je uključen metronidazol u peroralnom obliku u dozi od 1500 mg/dan. Četrdeset i četiri dana nakon primjene lijeka javila se utrnulost jezika, dizartrija i smetnje gutanja. Dijagnoza je postavljena temeljem kliničke slike i MRI mozga koji je u T2 prikazu pokazao promjene koje postupno regresiraju tijekom 14 dana od prekida uzimanja metronidazola (24). Diferencijalno dijagnostički je temeljem laboratorijskih i MRI nalaza potrebno razlikovati etilmalonsku encefalopatiju koja je posljedica rijetke autosomno recesivne mitohondrijske bolesti (25). Metronidazolom inducirana encefalopatija može uzrokovati i cerebelarnu disfunkciju uz oštećenje mentalnog statusa te ekstrapiramidne simptome. To je zabilježeno u 86-godišnje žene koja je uzimala metronidazol

u liječenju infekcije *Clostridium difficile*. Uz to imala je motornu slabost lijevih udova. Kompjutorizirana tomografija (CT) pokazala je intracerebralnu hemoragiju, ali CT angiografija nije pokazala promjene krvnih žila. MRI mozga je u FLAIR tehnici pokazao hiperintenzitet u nukleusu dentatusu, splenij korpusa kalozuma i stražnjem dijelu moždanog debla (26). U slučaju 72-godišnje žene s uznapređovalom Crohnovom bolesti koja je liječena metronidazolom zabilježeno je postupno progresivno usporenje misaonog tijeka uz smetnje hoda, sve do kome. MRI mozga pokazao je hiperintenzitet u T2 prikazu u korpusu kalozumu, nukleusu ruberu i nukleusu dentatusu. Terapija metronidazolom je prekinuta, ali je bolesnica razvila sepsu koja je rezultirala smrtnim ishodom. Obdukcijom su utvrđene promjene nukleusa rubera uz mikroskopski dokazanu nekrozu i demijelinizaciju (27).

RASPRAVA

Metronidazol je sintetski antibiotik koji se najčešće koristi u liječenju anaerobnih infekcija i protozoa. Neurotoksičnost antibiotika manifestira se u tri klinička fenotipa: kao encefalopatija udružena s epileptičkim napadajima ili mioklonizmima nakon nekoliko dana uzimanja cefalosporina i penicilina, kao encefalopatija karakterizirana psihozom nakon nekoliko dana primjene lijeka (u slučaju primjene kinolona, makrolida i prokain penicilina) i encefalopatija udružena sa cerebelarnim znakovima uz MRI jasne znakove nakon nekoliko dana primjene metronidazola (5).

Encefalopatija je neuobičajena i vrlo rijetka nuspojava kod bolesnika koji uzimaju metronidazol primijenjen intravenski ili u peroralnom obliku (13). U tom slučaju govorimo o metronidazolom induciranoj encefalopatiji.

Potrebno je razlikovati rijetke slučajeve etilmalonske encefalopatije koja je posljedica rijetke autosomno recesivne mitohondrijske bolesti uzrokovane bialelnom abnormalnom varijantom ETHE1 gena koji kodira mitohondrijsku sumpor-dioksidenu. Bolest karakterizira neurorazvojni poremećaj i propadanje te pojava piramidnih i ekstrapiramidnih znakova uz pojavu petehija, kroničnog proljeva i ortostatske akrocijanoze. Laboratorijskom obradom utvrđen je porast laktata u serumu, C4, C5 acilkarnitina i pojačano izlučivanje etilmalonične kiseline urinom te značajno isobutirglicina i 2-metilbutirglicina (25,28).

Encefalopatija u bolesnika s kroničnim bolestima koji uzimaju metronidazol zahtijeva širu laboratorijsku i posebno neuroradiološku obradu koja obuhvaća MRI mozga u T2 i FLAIR prikazu koje pokazuju karakteri-

stične promjene u korpusu kalozumu, nukleusu dentatusu i nukleusu ruberu, a moguće i drugim strukturalama mozga. MRI je od pomoći i za diferencijalnu dijagnostiku prema drugim oblicima encefalopatija (29). Svakako je potrebno diferencijalno dijagnostički razlikovati Wernickeovu encefalopatiju kao i rijetke etilmalonične encefalopatije. Stoga je potrebno uz MRI mozga učiniti i širu diferencijalno dijagnostičku laboratorijsku obradu koja uključuje i gensko testiranje (25,28,30). Istraživanja pokazuju da bolesnici s encefalopatijom uzrokovanom metronidazolom, uz kliničku sliku kojom dominiraju smetnje govora i cerebelarni znakovi, konfuzna stanja i oštećenje kognitivnih funkcija, imaju i specifične prikaze MRI mozga s hiperintenzitetima u T2 i FLAIR prikazu obostrano u nukleusu dentatusu malog mozga, moždanom deblu i nukleusu ruberu. Uz to se registriraju promjene encefalograma (EEG) uz theta aktivnost simetrično u frontalnoj regiji koja se širi anterio-posterioro u skladu s kliničkim pogoršanjem (31-33). Svakako je potrebno diferencijalno dijagnostički razlikovati encefalopatiju uzrokovanu metronidazolom od drugih mogućih uzroka encefalopatija, kako različitih sistemskih bolesti, tako i genetski uvjetovanih poremećaja. Na temelju kumulativne doze ili trajanja primjene metronidazola, nije moguće predvidjeti kada će pacijenti razviti neurološke simptome (34). Neurološke promjene su najčešće reverzibilne i prestankom uzimanja metronidazola, uz primjenu pulsne terapije metilprednizolonom, smetnje regrediraju tijekom nekoliko dana do nekoliko tjedana (31).

ZAKLJUČAK

Metronidazol je antibiotik koji se već desetljećima koristi širom svijeta u liječenju bakterijskih i parazitaranih infekcija. Neurotoksičnost je rijetka nuspojava primjene ovog lijeka, a encefalopatija se kao posljedica primjene metronidazola pojavljuje iznimno rijetko. Encefalopatija se dijagnosticira temeljem kliničke slike, neuroradiološke obrade, laboratorijskih testova te ako je potrebno i temeljem genskih testiranja.

L I T E R A T U R A

1. Ceruelos AH, Romero-Querzada LC, Ruvalcaba ledezma JC i sur. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(1): 397-401.
2. Godfrey MS, Finn A, Zainah H i sur. Metronidazole-induced encephalopathy after prolonged metronidazole course for treatment of *C. difficile* colitis. *BMJ case Rep* 2015; 2015: bcr2014206162.

3. Sun Y, Overby PJ, Mehta H. Case 271: Metronidazole-induced encephalopathy. *Radiology* 2019; 293(2): 473-9.
4. AlDhaleei W, AlMarzooqi A, Gaber N. Reversible metronidazole-induced neurotoxicity after 10 weeks of therapy. *BMJ Case Rep* 2018; bcr2017223463.
5. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P i sur. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016; 86(10): 963-71.
6. Boot EM, Hanny KH, Meijer FJA i sur. A women with reversible encephalopathy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017; 161: D690.
7. Eren F, Aldan MA, Dogan VB i sur. A case with reversible neurotoxicity induced by metronidazole. *Ideggogy Sz* 2017; 70(11-12): 429-32.
8. Kim DW, Park JM, Yoon BW i sur. Metronidazole-induced encephalopathy. *J Neurol Sci* 2004; 24(1-2): 07-11.
9. Fehérvári I, Nemes B, Görög D, i sur. Hepatic encephalopathy and liver transplantation. *Magy Seb* 2012; 5(2): 8-62.
10. Haridas A, Trivedi TH, Moulick ND i sur. Metronidazole-induced encephalopathy in chronic diarrhoea. *J Assoc Physicians India* 2015; 3(6): 7-9.
11. Kato H, Sosa H, Mori M i sur. Clinical characteristics of metronidazole-induced encephalopathy: a report of two cases and a review of 32 japanese cases in the literature. *Kansenshogaku Zasshi* 2015; 9(5): 59-66.
12. Dhar A, Manoila I, Dugay MH i sur. Mystery case: metronidazole-induced encephalopathy. *Neurology* 2016; 87(9): e89-90.
13. Hobbs K, Stern-Nezer S, Buckwalter MS i sur. Metronidazole-induced encephalopathy: not always a reversible situation. *Neurocrit Care* 2015; 22(3): 429-36.
14. Roy U, Panwar A, Pandit A i sur. Clinical and neuroradiological spectrum of metronidazole induced encephalopathy: our experience and the review of literature. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(6): OE01-9.
15. Clements A. Case report of metronidazole-induced encephalopathy. *WJM* 2017; 116(5): 221-3.
16. Thakkar N, Bhaarat, Chand R i sur. Metronidazole induced encephalopathy. *J Assoc Physicians India* 2016; 64(11): 72-4.
17. Sonthalia N, Pawar SV, Mohite AR i sur. Metronidazole-induced encephalopathy in alcoholic liver disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Emerg Med* 2016; 51(4): e79-e83.
18. Jawaro T, Yang A, Dixit D, Bridgeman MB. Management of hepatic encephalopathy: a primer. *Ann Pharmacother* 2016; 50(7): 569-77.
19. Boyer M, Sowa M, Di Meo I i sur. Response to medical and a novel dietary treatment in newborn screen identified patients with ethylmalonic encephalopathy. *Mol Genet Metab* 2018; 124(1):57-63.
20. Mekky MA, Riad AR, Gaber MA i sur. Rifayimin versus metronidazole in management of acute episode of hepatic encephalopathy: an open labeled randomized clinical trial. *Arab J*

Gastroenterol 2018; 19(2): 76-9.

21. Iwadata D, Sato K, Kanzaki M i sur. Thiamine deficiency in metronidazole-induced encephalopathy: a metabolic correlation? *J Neurol Sci* 2017; 379: 324-6.

22. Rizvi I, Garg RK, Kumar N sur Metronidazole-associated encephalopathy: a reversible condition. *Internal and Emergency Medicine* 2018; 13: 1323-5.

23. Kim J, Chun J, Park JY i sur. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with Crohn's disease. *Intest Res* 2017; 15(1): 124-9.

24. Mizuta K, Sonohata M, Nozaki O i sur. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with pyogenic spondylitis: a case report. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19(1): 336.

25. Tam A, AlDhaheri NS, Mysore K sur. Improved clinical outcome following liver transplant in patients with ethylmalonic encephalopathy. *Am J Med Genet* 2019; 179(6): 1015-9.

26. Takada K, Maki Y, Kinoshita M i sur. Metronidazole induced encephalopathy mimicking and acute ischemic stroke event. *Neurol Med Chir* 2018; 58(9): 400-3.

27. Gonzalez-Nafira N, Rojo-Lopez A, Martinez-Velasco E i sur. Metronidazole-induced encephalopathy: description of a case with radiological and anatomopathological findings. *Rev Neurol* 2019; 69(1): 27-31.

28. Kitzler TM, Gupta IR, Osterman B i sur Acute and chronic management in a typical case of ethylmalonic encephalopathy. *JIMD Rep* 2019; 45: 57-63.

29. Matsuo T, Mori N, Sakurai A i sur. Metronidazole-induced encephalopathy and cytotoxic lesion of the corpus callosum in a patient with diabetic foot infection. *International J Infect Dis* 2019; 89: 112-5.

30. Hou W, Yiin RSZ, Goh CK. Metronidazole induced encephalopathy: case report and discussion on the differential diagnoses, in particular, Wernicke's encephalopathy. *J Radiol Case Rep* 2019; 13(9): 1-7.

31. Li L, Tang X, Li W i sur. A case of methylprednisolone treatment for metronidazole-induced encephalopathy. *BMC Neurol* 2019; 19(1): 49.

32. Jemura T, Kitano T, Ishii A i sur. Metronidazole-induced encephalopathy during treatment for refractory diarrhea after cord blood transplantation. *Clin J Gastroenterol* 2019; 12(5): 414-9.

33. Ricci L, Motolese F, Tombini M i sur. Metronidazole encephalopathy EEG features: a case report with systematic review of the literature. *Brain Sci* 2020; 10(4): 227.

34. Sørensen CG, Karlsson, WK., Amin FM i sur. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review. *J Neurol* 2020; 267: 1-13.

SUMMARY

ENCEPHALOPATHY CAUSED BY THE APPLICATION OF METRONIDAZOLE

I. MERČEP^{1,2}, M. TITLIĆ^{3,4}, A. ĆURKOVIĆ KATIĆ⁴, A. REPIĆ BULIČIĆ⁴, N. FRIŠČIĆ²

¹University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb; ²Zagreb University Hospital Centre, Department of Internal Medicine, Zagreb; ³University of Split, School of Medicine, Split; ⁴Split University Hospital Centre, Department of Neurology, Split, Croatia

Metronidazole is an antibiotic used for treating anaerobic bacterial and parasitic infections. A rare side effect of using this drug is encephalopathy. The most commonly observed symptoms include dysarthria, gait instability, and/or ataxia. Metronidazole induced encephalopathy should be differentiated from other possible causes of encephalopathy. Clinical picture with data on metronidazole application, as well as magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, T2 and FLAIR sequences, neurological diagnostic procedures such as electroencephalography (EEG), laboratory tests and lumbar puncture should be performed. Typical brain MRI findings in T2 and FLAIR technique show hyperintensity, which in most cases affects dentate nucleus of the cerebellum, parts of brainstem, and splenium *corporis callosi*. Genetic testing is sometimes required to distinguish some rare causes of encephalopathy. Neurological changes due to metronidazole application are most often reversible and vanish after metronidazole withdrawal. Use of methylprednisolone in treating this type of encephalopathy is sometimes helpful.

Key words: metronidazole, side effects, encephalopathy