

CARTAS AL EDITOR

Neurotoxicidad inducida por metronidazol



Neurotoxicity induced by metronidazole

Sr. Editor:

El metronidazol es un antimicrobiano de uso común en todo el mundo. Entre sus efectos adversos destacan, sobre todo los de índole digestivo como náuseas, diarrea y dolor abdominal. No obstante, pueden aparecer efectos indeseables en el sistema nervioso central y periférico que son menos conocidos.

Describimos el caso de un varón de 19 años que fue intervenido de una resección ileocecal por enfermedad de Crohn y que estaba tratado desde entonces con omeprazol 20 mg/día, mesalazina 2 g/12 h y metronidazol 250 mg/8 h. Consultó en urgencias por un cuadro progresivo de parestesias en miembros inferiores que se iniciaron en los dedos de los pies con sentido ascendente hasta las rodillas, inestabilidad de la marcha y parestesias «en guante y calcetín» en miembros de 3 semanas de evolución. En los últimos días, presentaba además, dificultad para articular el lenguaje. En la exploración neurológica destacaba disartria escándica, sin afectación de pares craneales, hiperreflexia generalizada y marcha con aumento de la base de sustentación, sin déficit motor y disminución de la sensibilidad táctil distal en los 4 miembros, precisando ayuda para la marcha. La exploración física general fue normal.

Se realizó analítica que incluyó hemograma y bioquímica sin alteraciones, excepto GOT 55 U/l, GPT 105 U/l, GGT 126 U/l con fosfatasa alcalina y bilirrubina total dentro de los valores normales. Además, se solicitó ANA y ANCA, serología VIH y sífilis, y tóxicos en orina, también dentro de la normalidad. No se solicitaron anticuerpos anti-NMO y anti-MOG. La radiografía de tórax y la ecografía de abdomen no mostraron alteraciones de interés.

Se realizó una resonancia magnética (RM) craneal y cervico-dorsal en la que se objetivó una lesión de 1,5 cm en el esplenio del cuerpo caloso de contorno mal delimitado, con señal débilmente hiperintensa en secuencias T2, isointensa en T1 y francamente hiperintensa en secuencia difusión, sin realce tras la administración de contraste (figs. 1A y B) y pequeñas lesiones en la porción posterior del bulbo raquídeo y núcleos dentados con distribución simétrica en T2 (figs. 2A y B). Todo ello sugería un origen tóxico-metabólico. Se rehistorió nuevamente al paciente que negó consumo de ningún tipo de sustancia tóxica. Se revisaron las medicaciones prescritas y se advirtió el uso

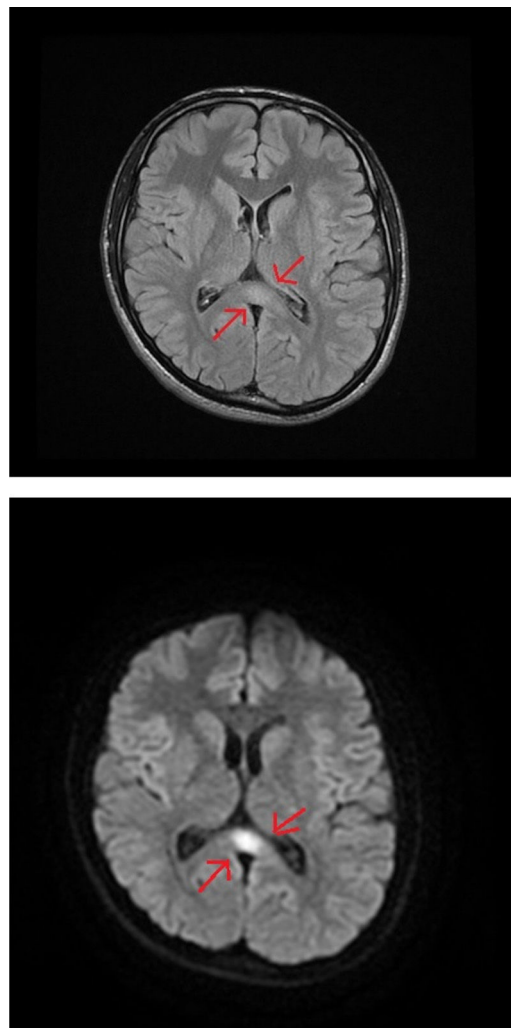


Figura 1 Resonancia magnética craneal. A y B) Lesión de 1,5 cm en el esplenio del cuerpo caloso de contorno mal delimitado, con señal débilmente hiperintensa en secuencias T2 (FLAIR) y francamente hiperintensa en secuencia difusión (valor B-1000).

continuado de metronidazol 250 mg/8 h desde mayo hasta octubre del mismo año cuando es atendido en urgencias. El paciente no había acudido a la revisión posquirúrgica por lo que estuvo tomando metronidazol durante 5 meses seguidos. Se procedió a la suspensión del fármaco presentando mejoría progresiva de la clínica en la primera semana, fundamentalmente de las alteraciones del lenguaje y la inestabilidad de la marcha persistiendo en el momento del alta

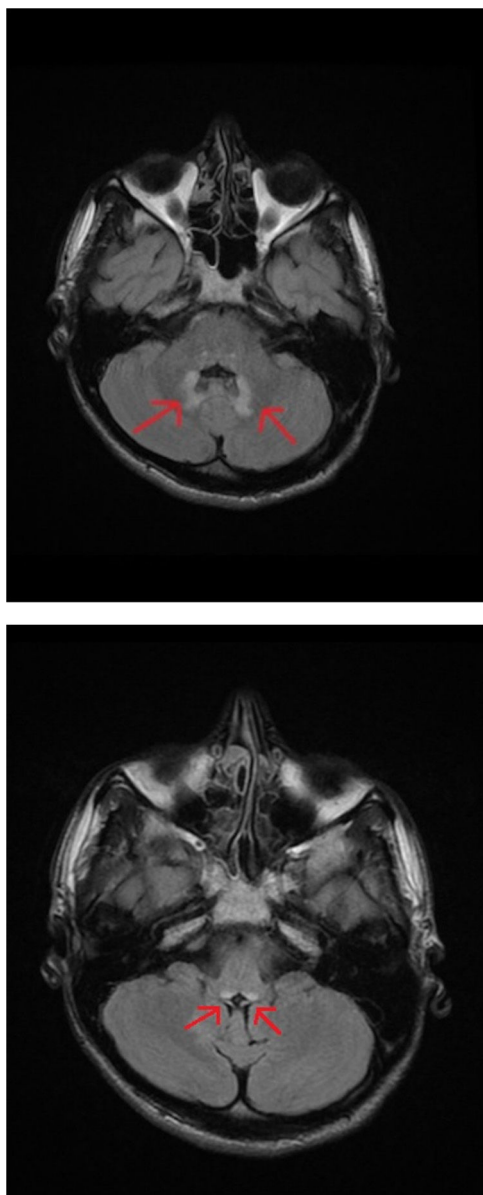


Figura 2 Resonancia magnética craneal. A y B) Pequeñas lesiones en la porción posterior del bulbo raquídeo y núcleos dentados con distribución simétrica en T2.

las parestesias en los miembros inferiores, desde las rodillas hasta los pies y sutilmente en los dedos de las manos. Se solicitó un ENG que mostró polineuropatía sensitivo-motora de predominio sensitivo y axonal distal bilateral en grado moderado. Una RM de cráneo realizada 4 meses después mostró desaparición completa de las lesiones y en el ENG de control mostró persistencia de la afectación sensitiva y axonal en grado leve.

El mecanismo de neurotoxicidad inducida por el metronidazol no está del todo definido, siendo la principal hipótesis la producción de un espasmo vascular que da lugar a una isquemia reversible leve que se traduce en lesiones hiperintensas en la difusión como es el caso de la lesión en el esplenio del cuerpo calloso. Estas lesiones se observan también en la enfermedad de Marchiafava-Bignami, por lo que es fundamental el diagnóstico diferencial entre ambas

entidades. Sin embargo, se desconoce el mecanismo del resto de los hallazgos radiológicos. Así, se postulan otros mecanismos fisiopatológicos como su posible modulación sobre los receptores GABA, especialmente en el sistema cerebeloso y vestibular^{1,2}, así como una posible disminución de los niveles de tiamina debido a la conversión de metronidazol en un metabolito análogo³. Habitualmente, las complicaciones neurológicas son comunes con dosis superiores a 2 g/día durante períodos prolongados⁴, y en aquellos con mal estado nutricional y enfermedades médicas crónicas, que pueden hacer que sean más susceptibles a la toxicidad⁵.

Los hallazgos radiológicos son de localización variada, siendo el área del núcleo dentado cerebeloso la más frecuentemente afectada, seguida de esplenio de cuerpo calloso, ganglios basales, tálamo y pedúnculos cerebelos. Las lesiones se caracterizan por ser simétricas, hiperintensas en T2 o FLAIR e hipointensas en T1⁶ y en la difusión isointensas o hiperintensas. Los síntomas suelen incluir varias formas de deterioro neurológico progresivo, como síndrome cerebeloso (trastornos de la marcha, disartria y dismetría), encefalopatía, convulsiones, neuropatía autonómica, óptica y periférica. En el diagnóstico diferencial es necesario considerar enfermedades inflamatorias desmielinizantes como la neuromielitis óptica o la encefalitis aguda diseminada, enfermedades autoinmunes (LES, síndrome de Sjögren), enfermedad infecciosa (tuberculosis, toxoplasmosis, VIH y sífilis) y causas metabólicas como la encefalopatía de Wernicke y la enfermedad de Marchiafava-Bigmani⁷. La reversibilidad de la clínica y de las alteraciones radiológicas después de la suspensión es un rasgo característico que lo diferencian de otras enfermedades, aunque la sospecha clínica debe ser elevada porque es un evento adverso poco frecuente. El diagnóstico precoz mediante el uso de la RM cerebral y el cese rápido de la medicación aportan beneficio a la mayoría de los pacientes.

Bibliografía

1. Roy U, Panwar A, Pandit A, Das SK, Joshi B. Clinical and neuroradiological spectrum of metronidazole induced encephalopathy: Our experience and the review of literature. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:OE01-9.
2. Knorr J.P., Javed I, Sahni N, Cankurtaran CZ, Ortiz JA. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with end-stage liver disease. *Case Reports Hepatol.* 2012;2012:1-4.
3. Alston TA, Abeles RH. Enzymatic conversion of the antibiotic metronidazole to an analog of thiamine. *Arch Biochem Biophys.* 1987;257:357-62.
4. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. Imaging of metronidazole induced encephalopathy: Lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1652-8.
5. Knorr JP, Javed I, Sahni N, Cankurtaran CZ, Ortiz JA. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with end-stage liver disease. *Case Rep Hepatol.* 2012;2012:209258.
6. Erdener SE, Kansu T, Arsava EM, Dericioglu N. Brain MRI evolution of metronidazole intoxication. *Neurology.* 2013;7:1816-7.
7. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: A systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51:319-25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033>.

V. Agustín-Bandera, J.A. Aguilar-García*,
J. Aparicio-Camberos y C. Romero-Gómez

Servicio de Medicina Interna, Agencia Sanitaria Costa del
Sol, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: peagga@hotmail.com
(J.A. Aguilar-García).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.08.001>

Schwannoma del nervio tibial en un paciente con schwannomatosis asociada a una nueva mutación en el gen *LZTR1*



Schwannoma of the posterior tibial nerve in a patient with schwannomatosis and a novel mutation of the *LZTR1* gene

Sr. Editor:

La schwannomatosis es el tercer tipo principal de neurofibromatosis, tras la neurofibromatosis tipo 1 y la tipo 2 (NF-1 y NF-2), caracterizada por la presencia de múltiples schwannomas no intradérmicos en ausencia de schwannomas vestibulares bilaterales, descrita en los años 90 tras un estudio clínico-patológico de pacientes con schwannomas múltiples que no cumplían criterios de NF-2¹. Posteriormente se han identificado distintas alteraciones genéticas implicadas en esta enfermedad, entre las que destacan las mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral *SMARCB1*, así como las mutaciones que originan una pérdida de función del gen *LZTR1*, ambos situados en el cromosoma 22^{2,3}. Desde el punto de vista clínico existe un gran solapamiento entre esta entidad y la NF-2, dificultando enormemente el correcto diagnóstico de los pacientes, por lo

que las pruebas genéticas constituyen una importante herramienta diagnóstica en casos dudosos⁴.

Presentamos el caso de un paciente con un schwannoma en el nervio tibial posterior, en el que se ha identificado una mutación no descrita previamente en el gen *LZTR1*, que origina una pérdida de función del mismo, subrayando la importancia de la sospecha clínica de este tipo de enfermedades en casos concretos.

Se trata de un varón de 54 años, con antecedentes más relevantes de schwannoma del nervio mediano izquierdo intervenido, e hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, que acude a consulta de neurología por cuadro de alrededor de 3 años de evolución, consistente en dolor de perfil neuropático localizado en el talón y la planta del pie izquierdo, en la distribución habitual del nervio tibial posterior. No había antecedentes familiares de enfermedades neurológicas conocidas, y tenía una hija sana. La exploración física y neurológica fue normal, con signo de Tinel negativo y sin masas palpables a ningún nivel. El paciente aportaba una resonancia magnética (RM) de columna lumbar y un electromiograma (EMG), que no mostraban alteraciones relevantes, y había sido valorado en varias ocasiones en el servicio de urgencias y en traumatología, con juicio clínico de dolor inespecífico en el pie izquierdo. Dada la sospecha clínica, se solicitó una RM del miembro inferior izquierdo, que reveló una tumoración a nivel del nervio tibial posterior en su tramo inicial (figs. 1 y 2), en la que el análisis anatomopatológico tras la exéresis del mismo confirmó el diagnóstico de schwannoma. El estudio se completó mediante RM craneal de alta resolución centrada en ambos

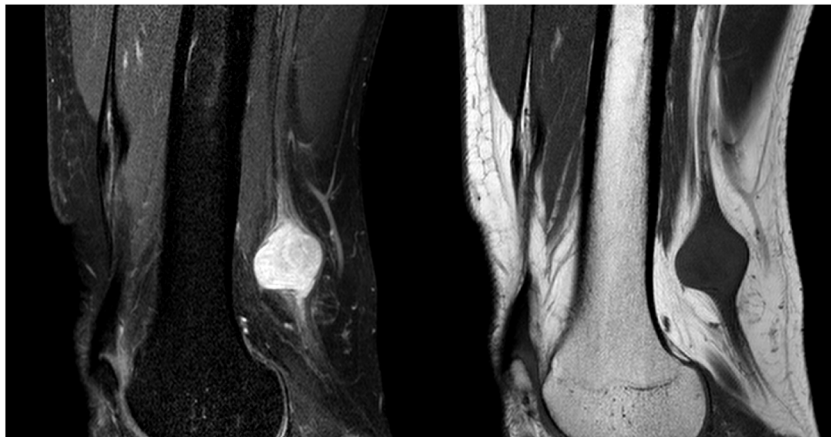


Figura 1 RM sagital en secuencia de densidad protónica (DP) FS y T1, en las que se observa una lesión en la fosa poplíteica superior que depende del nervio tibial posterior, que es isointensa en T1 e hiperintensa de forma heterogénea en DP. Destacar el signo del nervio entrando y saliendo.