

Un caso di neurotossicità acuta da metronidazolo nel gatto

RIASSUNTO

Ad un gatto con insufficienza renale cronica vengono somministrate per errore due dosi di metronidazolo di 125 mg/kg PO a distanza di 12 ore. Dopo un'ora dalla seconda somministrazione presenta: disorientamento, sordità, atassia, debolezza generalizzata, ipo/analgesia sui quattro arti e iperestesia alla testa. Dopo 24 ore dall'interruzione dell'assunzione del farmaco e dall'istituzione della terapia di supporto si assiste a un miglioramento della sintomatologia neurologica - eccezion fatta per un breve accesso convulsivo - che regredisce gradualmente e completamente nell'arco di circa 2 mesi.

INTRODUZIONE

Nonostante il largo impiego del metronidazolo nel gatto, giustificato dalla sua azione battericida sugli anaerobi, antiprotozoaria ed immunomodulante^{1,2,3,4}, c'è carenza di studi farmacocinetici che possano aiutare a stabilire una posologia e dei margini terapeutici di efficacia e sicurezza in questa specie⁵. I dosaggi proposti per il gatto variano da 20 a 50 mg/kg al giorno, a seconda che si tratti, rispettivamente, di terapie a lungo o a breve termine, anche se diversi autori ritengono non opportuno superare i 30 mg/kg giornalieri^{1,2,4,6}.

Effetti collaterali del farmaco non sono comuni, si osservano in genere dopo trattamenti prolungati con dosaggi elevati ed interessano più spesso l'apparato digerente e raramente il sistema nervoso¹. Il coinvolgimento di quest'ultimo è dovuto alla liposolubilità del metronidazolo, che gli consente di attraversare la barriera ematoencefalica, raggiungendo il parenchima cerebrale, dove è in grado di accumularsi a concentrazioni più alte di quelle sieriche^{1,7}. Mentre nell'uomo si tratta prevalentemente di neuropatie periferiche e, meno frequentemente, di alterazioni telencefaliche e cerebellari^{8,9,10}, nel cane e nel gatto sono più comuni le manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale: prevalentemente cerebellare e vestibolare nel primo^{6,11,14}, per lo più telencefalico nel secondo^{12,13}.

I sintomi neurologici insorgono in genere in maniera acuta e regrediscono rapidamente dopo la sospensione del farmaco, a meno che non siano così gravi da portare a morte l'animale^{3,6,11,12,13,14}.

Le ipotesi formulate per spiegare la neurotossicità del metronidazolo riguardano fondamentalmente due meccanismi:

- danno assonale che, a seconda della gravità, andrebbe dall'edema intracellulare alla degenerazione e sarebbe attribuibile ad inibizione della sintesi proteica o a fenomeni di ischemia reversibile indotta da spasmo vascolare^{8,9};
- antagonismo competitivo nei confronti del GABA, neurotrasmettitore inibitore particolarmente presente nella corteccia cerebrale, cervelletto e sistema vestibolare centrale^{6,15}.

Non esistendo correlazione tra neurotossicità da metronidazolo e le sue concentrazioni nel siero o nel liquido cefalo-rachidiano, il dosaggio del farmaco in questi liquidi biologici risulta privo di utilità diagnostica¹⁶. La diagnosi di intossicazione da metronidazolo è quindi presuntiva e basata sull'anamnesi di somministrazione cronica di dosi normali o eccessive del farmaco e sulla risoluzione dei segni clinici dopo l'interruzione della somministrazione¹³.

Il trattamento consiste essenzialmente nell'istituzione di una terapia di supporto¹³, anche se il diazepam ha dimostrato di determinare una più rapida risoluzione della sintomatologia nel cane¹⁵.

Marisa Masucci, Massimo De Majo, Daniela Malara¹, Gabriella Lombardo², Linda Privitera³, Maria Grazia Pennisi
DVM, PhD - Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Messina

¹ DVM, PhD - Libera professionista Reggio Calabria

² DVM - Dottorato di ricerca in "Medicina interna degli animali da compagnia" presso il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Messina

³ DVM - Libera professionista Catania

Il lavoro è stato presentato al LXII Congresso SISVet, San Benedetto del Tronto, 2008.

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 18/01/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 30/06/2010".

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Un gatto domestico a pelo corto, femmina, di 6 anni di età, viene condotto a visita per problemi neurologici insorti in maniera acuta poche ore prima. L'animale da qualche mese presentava poliuria e polidipsia. Dopo un'assenza da casa della durata di una settimana, si era ripresentato dimagrito, con scolo oculo-nasale mucopurulento, gengivite e anoressia, per cui gli era stata prescritta una terapia a base di metronidazolo (12,5 mg/kg) e spiramicina (75.000 UI/kg) *per os* ogni 12 ore (Stomorgyl 2®). Il proprietario ne somministrava però, erroneamente, una dose dieci volte superiore sia la sera dello stesso giorno che la mattina successiva. Un'ora dopo la seconda assunzione il gatto manifestava disorientamento, atassia e sordità.

Alla visita clinica, oltre ai sintomi già citati, vengono evidenziati: postura plantigrada, disidratazione, pallore delle mucose e riduzione delle dimensioni dei reni, che si presentano a superficie irregolare. La reazione di raddrizzamento è assente e, a carico dei quattro arti, si evidenzia una notevole riduzione delle reazioni posturali, dei riflessi spinali e della sensibilità dolorifica profonda, mentre quella superficiale è del tutto assente. L'animale manifesta infine iper-reattività alla stimolazione tattile della testa.

I sintomi neurologici evidenziati sono compatibili con una duplice localizzazione della lesione, a carico dell'encefalo (alterazione dello stato mentale e delle reazioni posturali) e del sistema nervoso

periferico (debolezza, alterazione delle reazioni posturali, iporeflessia, alterazioni della sensibilità). Entrambe le strutture appaiono interessate in maniera diffusa. Sulla base dei rilievi clinici e anamnestici, nell'ambito della diagnosi differenziale vengono prese in considerazione cause di natura tossica, metabolica e infiammatoria.

Viene quindi eseguita un'ecografia addominale e si richiedono i seguenti esami di laboratorio: profilo ematobiochimico (Tabb. 1 e 2), esame delle urine, protidogramma sierico ed esami sierologici per *Toxoplasma gondii*, FIV, FeLV e FCoV.

L'esame ecografico evidenzia a livello renale una spiccata iperecogenicità corticale bilaterale, suggestiva di nefropatia cronica. Il gatto presenta inoltre anemia normocitica normocromica arigenerativa, associata a linfopenia ed eosinopenia, aumento di: BUN, creatininemia, fosfatemia, colesterolemia, glicemia, AST, CK, e lieve ipocalcemia (Tabb. 1 e 2). Le urine risultano isostenuriche (PS 1.008) ed è presente proteinuria (30 mg/dl). Non si rilevano alterazioni del protidogramma sierico. Gli esami sierologici, il cui esito viene ottenuto una settimana dopo, danno risultato negativo per FIV, FeLV e Coronavirus, mentre sono presenti IgM (titolo 16) e IgG (titolo > 1024) anti-*T. gondii*.

Essendo trascorse solo poche ore dall'ultima assunzione dell'antibiotico, ed essendo l'assorbimento del metronidazolo nel gatto molto variabile da soggetto a soggetto, raggiungendosi il picco di concentrazione ematica in un periodo che oscilla da 1 a 8 ore⁵, il trattamento iniziale è volto a favorire l'eliminazione di quello già ingerito me-

TABELLA 1
Profilo biochimico (T₀: giorno della prima visita; T₁₄: controllo dopo 14 giorni;
T₃₀: controllo dopo 1 mese; T₇₅: controllo dopo 2 mesi e mezzo)

Parametro	Unità di misura	Risultato T ₀	Risultato T ₁₄	Risultato T ₃₀	Risultato T ₇₅	Intervallo di riferimento
BUN	mg/dl	132,2	170,4	67,3	67,8	10-33
Creatinina	mg/dl	8,7	8,1	3,2	3,2	<2
Colesterolo	mg/dl	166	238	190		70-150
Fosfati	mmol/l	3,6	2,4	2,1	0,6	0,8-1,9
Calcio	mmol/l	2,22	2,61	2,6	2,61	2,3-3
Magnesio	mmol/l	1,11	1,5	1,3		0,6-2
Sodio	mmol/l	152	154	142	143	146-165
Potassio	mmol/l	3	4,6	3,4	4,1	3-5
Bilirubina totale	mg/dl	0,12	0,1	0,1		<0,3
ALT	U/l	90,5	50,6	47,8		<175
ALP	U/l	10	10	20		<105
GGT	U/l	1	1	1		<5
GLDH	U/l	2,7	1,8	1,3		<9
LDH	U/l	126	111	89		< 260
AST	U/l	132	22	14,5		<120
CK	U/l	5.885	88	90		<475
Glucosio	mg/dl	147	91	96		54-100
Fruttosamine	μmol/l	250				<340
Trigliceridi	mg/dl	72	80			50-100

dante induzione dell'emesi (tramite soluzione saturata di NaCl *per os*), inibire il suo assorbimento attraverso la somministrazione di carbone attivo *per os* (2 g/kg in 50 ml di acqua) e favorire l'eliminazione renale di quello già assorbito mediante fluidoterapia endovenosa (Ringer lattato: 350 ml/die + KCl: 7 mEq/die). Viene inoltre interrotta la somministrazione dell'antibiotico.

Il giorno seguente si osserva un miglioramento, con regressione della sordità, dell'atassia e dell'ipersensibilità; l'animale dimostra inoltre un certo interesse per il cibo. Persistono però gli altri segni neurologici e si manifesta inoltre una crisi convulsiva generalizzata motoria di breve durata, che conferma il coinvolgimento encefalico. La fluidoterapia viene integrata con benazepril (Fortekor®) e dieta specifica per l'insufficienza renale (Hill's Prescription Diet Feline k/d®).

Dopo una settimana, durante la quale si assiste a un progressivo miglioramento dello stato mentale e dell'appetito, le reazioni posturali si normalizzano, vengono riacquistati i riflessi sugli arti posteriori e la sensibilità dolorifica profonda sulle quattro zampe, mentre quella superficiale è ancora ridotta. Sulla base dei risultati degli esami sierologici, ottenuti nel frattempo, viene istituita una terapia con clindamicina (Clindacyn®) alla dose di 12,5 mg/kg *per os* due volte al giorno per quattro settimane. Dopo due settimane (Tabb. 1 e 2) gli enzimi muscolari, la calcemia, la glicemia e il leucogramma si normalizzano ma persistono: aumento di BUN, creatinina, colesterolo e fosforo; anemia; isostenuria e proteinuria.

Dopo un mese, l'unica anomalia neurologica osservabile è la riduzione del riflesso flessore sugli arti

anteriori. Viene ripetuto il test sierologico per *T. gondii* ed il titolo IgM e IgG appare invariato. Gli esami ematobiochimici confermano le alterazioni osservate al controllo precedente (Tabb. 1 e 2).

Dopo due mesi e mezzo l'esame neurologico risulta normale mentre persistono i segni clinici e le alterazioni del quadro ematobiochimico (Tabb. 1 e 2) dell'insufficienza renale cronica, che porterà l'animale a morte dopo circa quattro mesi.

DISCUSSIONE

L'anamnesi di iperdosaggio, l'insorgenza della sintomatologia neurologica subito dopo la somministrazione del farmaco e il rapido miglioramento dopo la sua interruzione e la terapia di supporto permettono di formulare una diagnosi presuntiva di intossicazione acuta da metronidazolo. Sebbene la formulazione assunta fosse un'associazione con la spirammina, è possibile escludere un suo ruolo, non essendo noti effetti neurotossici di questo antibiotico.

Il ruolo dell'infezione da *Toxoplasma gondii* e dell'insufficienza renale cronica nel quadro neurologico del gatto in esame può essere escluso sulla base delle seguenti considerazioni: miglioramento della sintomatologia precedente all'inizio della terapia specifica per *T. gondii*; assenza di variazioni del basso titolo IgM (16) tra siero acuto e siero convalescente e di alterazioni da flogosi acuta sia nell'esame emocromocitometrico che nel protidogramma; risoluzione della sintomatologia neurologica nonostante il progredire dell'insufficienza renale.

L'insorgenza della sintomatologia neurologica in tempi molto rapidi, inferiori alle tredici ore dalla

TABELLA 2
Esame emocromocitometrico (T₀: giorno della prima visita; T₁₄: controllo dopo 14 giorni; T₃₀: controllo dopo 1 mese; T₇₅: controllo dopo 2 mesi e mezzo)

Parametro	Unità di misura	Risultato T ₀	Risultato T ₁₄	Risultato T ₃₀	Risultato T ₇₅	Intervallo di riferimento
Eritrociti	n/mm ³	3.430.000	3.400.000	3.430.000	4.030.000	5.000.000-10.000.000
Emoglobina	g/dl	5,4	5,2	5,4	6,58	9-15
Ematocrito	%	17	16,7	17	19	28-45
MCV	fl	49	49	49	47	40-55
MCH	pg	16	15,3	16	16	13-17
MCHC	g/dl	32	31,1	32	35	31-35
Reticolociti	n/mm ³	15.200	15.150	15.200	14.300	anemia rigenerativa > 60.000
Leucociti	n/mm ³	7.790	6.800	11.400	6.800	6.300-19.600
Neutrofili	n/mm ³	6.700	4.807	7.068	4.807	3.000-13.400
Linfociti	n/mm ³	930	2.400	3.648	1.625	2.000-7.200
Monociti	n/mm ³	150	135	114	271	0-1.000
Eosinofili	n/mm ³	0	400	570	135	300-1.700
Basofili	n/mm ³	10	0	0	0	0-100
cellule atipiche	n/mm ³	90	0	0	0	0-200
Piastrine	n/mm ³	234.000	342.000	412.000	342.000	156.400-626.400
MPV	fl	18,3	18	17,8	18	8,6-18,9

prima somministrazione di metronidazolo, non trova riscontri in letteratura, dove la comparsa dei segni clinici viene sempre riportata dopo un periodo compreso tra i quattro giorni e i dieci mesi (con dosaggi variabili da 48 mg/kg/die a 222 mg/kg/die)^{3,12,13} e potrebbe essere attribuibile sia all'alto dosaggio assunto dal gatto in esame (250 mg/kg nell'arco di sole dodici ore) che alla concomitante insufficienza renale cronica, che avrebbe favorito fenomeni di accumulo (circa il 70% del metronidazolo viene infatti eliminato con le urine)¹.

La polineuropatia presentata dal gatto in esame sembra avere interessato sia i nervi motori, con manifestazioni di debolezza generalizzata, che quelli sensitivi, con sordità, riduzione della sensibilità dolorifica ed iperestesia. Tali alterazioni della sensibilità, più volte segnalate nell'uomo^{8,9}, sono state riportate, a conoscenza degli autori, solo una volta nel gatto come ipersensibilità agli stimoli tattili¹². Mentre le manifestazioni dovute a interessamento encefalico sono regredite molto rapidamente dopo la sospensione del farmaco e l'istituzione della terapia di supporto, come già riportato in letteratura^{12,13}, la remissione della sintomatologia a carico del sistema nervoso periferico è stata più lenta, cosa che peraltro avviene anche nell'uomo⁹. Ciò sarebbe dovuto a una diversa sensibilità neuronale all'azione del metronidazolo: mentre i neuroni del sistema nervoso centrale sembrano andare incontro prevalentemente, almeno nelle fasi iniziali, ad edema intracellulare, facilmente reversibile, quelli del sistema nervoso periferico sarebbero maggiormente predisposti alla degenerazione, il che, ovviamente, richiede tempi di rigenerazione più lunghi⁹. Relativamente alle alterazioni dei parametri di laboratorio riscontrate nel caso descritto, la linfopenia e l'aumento degli enzimi muscolari sono già stati segnalati in corso di intossicazione da metronidazolo nel gatto^{12,13}. Le va-

riazioni di BUN, creatinina, fosforo, colesterolo, peso specifico delle urine associate a proteinuria e ad anemia arigenativa sono invece attribuibili all'insufficienza renale cronica, ulteriormente confermata dall'ecografia renale. Il carattere transitorio della lieve iperglicemia, dimostrato dal valore normale delle fruttosamine, è imputabile a reazione da stress, frequentemente osservata nella specie felina. Alla luce di quanto detto, l'interesse del caso descritto è legato sia all'insorgenza iperacuta della sintomatologia che all'interessamento del sistema nervoso periferico. Bisogna infine sottolineare la reversibilità della sintomatologia neurologica - in tempi diversi nei due settori coinvolti - nonostante l'elevato dosaggio assunto dal gatto e la concomitanza dell'insufficienza renale.

Parole chiave

Metronidazolo, neurotossicità, insufficienza renale cronica, gatto.

■ A case of acute metronidazole neurotoxicity in cat

Summary

A cat with chronic renal failure received two 125 mg/kg doses PO q12 of metronidazole. One hour after the second dose the animal experienced acute onset of neurological signs: disorientation, deafness, ataxia, generalized weakness, hypo/analgesia in the extremities and hyperesthesia in the head. The neurological abnormalities improved dramatically within 24 hours after discontinuing metronidazole, except for a brief seizure, and initiating supportive therapy and resolved gradually in about 2 months.

Key words

Metronidazole, neurotoxicity, chronic renal failure, cat.

BIBLIOGRAFIA

1. Prescott JF: Miscellaneous antibiotics: ionophores, nitrofurans, nitroimidazoles, rifamycins, and other. In: Prescott JF, Baggot JD, Walker RD: Antimicrobial therapy in veterinary medicine, Ames, Iowa State University Press, 2000, pp 339-366.
2. German AJ: Update of the medical management of feline inflammatory bowel disease. Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, 2005, pp 351-352.
3. Olson EJ, Morales SC, McVey AS et al: Putative metronidazole neurotoxicosis in a cat. Vet Pathol 42: 665-669, 2005.
4. Lappin MR: Standard of Care (How I treat) Giardia infection. World Congress WSAVA-FECAVA/CSAVA, 2006, pp 50-51.
5. Sekis I, Ramstead K, Rishniv M et al: Single-dose pharmacokinetics and genotoxicity of metronidazole in cats. Journal of Feline Medicine and Surgery 11: 60-68, 2009.
6. Dow SVW, LeCouter RA, Poss ML et al: Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984- 1987). J Am Vet Med Assoc 195 (3): 365-368, 1989.
7. Placidi G.F., Masuoka D., Alcaraz A., Taylor J.A.T., Earle R. (1970) Distribution and metabolism of 14C-metronidazole in mice. Arch. Int. Pharmacodyn; 188:168-179. Citato da Cayrol et al., 2001.
8. Bradley WG, Karlsson IJ, Rassol CG: Metronidazole neuropathy. BMJ 2: 610- 611, 1977.
9. Ahmed A, Loes DJ, Bressler EL: Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. Neurology 45: 588-589, 1995.
10. Ferroir JP, Corpechot C, Freudenreich A et al: Metronidazole-related polyneuritis, convulsive seizures, and cerebellar syndrome. Contribution of MRI. Rev Neurol 165 (10): 828-830, 2009.
11. Fitch R, Moore M, Roen D: A warning to clinicians: metronidazole neurotoxicity in a dog. Progress in Veterinary Neurology 2 (4): 307-309, 1991.
12. Saxon B, Magne ML: Reversible central nervous system toxicosis associated with metronidazole therapy in three cats. Progress in Veterinary Neurology 4 (1): 25-27, 1993.
13. Caylor KB, Cassimatis MK: Metronidazole neurotoxicosis in two cats. J Am Anim Hosp Assoc 37: 258-262, 2001.
14. Wright KH, Tyler JW: Recognizing metronidazole toxicosis in dogs. Veterinary Medicine 98: 410-418, 2003.
15. Evans J, Levesque D, Knowles K et al: Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: a retrospective study of 21 cases. J Vet Intern Med 17: 304-310, 2003.
16. Kusumi R.K., Plouffe J.F., Wyatt R.H., Fass R.J. (1980) Central nervous system toxicity associated with metronidazole therapy. Ann. Intern. Med.; 93, 1: 59-60. Citato da Wright et al., 2003.