

Omfattande inhalationsbruk av lustgas gav ryggmärgsskada

VID NEUROLOGISKA SYMTOM HOS UNGA INDIVIDER ÄR LUSTGASMISSBRUK EN VIKTIG DIFFERENTIALDIAGNOS

Staffan Svensson, specialist i allmänmedicin och klinisk farmakologi, Närhälsan Hjällbo vårdcentral, Göteborg
 ● staffan.svensson@pharm.gu.se

Allan Karbassi, ST-läkare i allmänmedicin, Närhälsan Hjällbo vårdcentral, Göteborg

Magnus Johnsson, specialist i neurologi, Neurologen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

En 19-årig man ringde sin vårdcentral angående smärta och stelhet i fingrar och tår; han nämnde att han 2 veckor tidigare inhalerat gas från ballonger på en fest. I telefonsamtal med läkare 6 dagar senare angav patienten stelhet och domningar i händerna och tog upp oro över nervskada av lustgas. Ett samband bedömdes dock osannolikt på grund av latensen mellan inhalation och symtomdebut, tillståndet tolkades som en följd av intensivt datorspelande och patienten hänvisades till arbetsterapeut.

Fem dagar senare ringde han åter om stickningar och domningar i fingrar, tår och ben. Hos läkare samma dag framkom att han tidigare haft lumbago och överkonsumerat droger samt inhalerat stora mängder lustgas en vecka före besöket. Efter det hade han fått känselbortfall i höger hand som spridits till vänsterhanden och bägge fötterna, och som nu stigit till mitten av låren. Stickningarna förvärrades vid lägesändring och tvingade honom att sova sittande. Han var fumlig och svag och behövde hjälp att knyta skosnören och resa sig från en stol.

I status noterades dålig balans med stapplande gång, ostadighet, nedsatt känsel av flera modaliteter i händer och nedom låren samt svårbedömda extremitetsreflexer. Neurolog kontaktades över telefon, och patienten remitterades akut till sjukhus. Där rapporterade han även smärta i underarmar och underben. Feber, infektion eller trauma mot rygg förelåg inte, och inte heller svårigheter med vattenkastning och avföring. Vid förnyad anamnes framkom att besvären debuterat med dysfunktion i tungmotoriken, vilken föregått handdomningen med 5-6 dagar och försvunnit spontant.

Förnyad statusundersökning visade en diskret dysartri, men i övrigt normalt kranialnervsstatus. Patienten svajade betydligt vid Rombergs test och klarade inte tandemgång, hade långsamt och lätt stapplande gångmönster samt svårt att resa sig från huksittande. Muskeltonus var normal. Måttlig muskelsvaghet noterades i armar och ben, samt antydd droppfot och dystaxi vid häl-knä-test. Areflexi sågs i armar och akillesenan, men patellarreflexer var livliga och Babinskis tecken saknades. Beröringskänslighet var nedsatt i händerna och vibrations- och stickkänslighet klart nedsatta i underbenen. Samtliga fynd var bilateralt symmetriska.

Primärt misstänktes Guillain-Barrés syndrom. Lustgasexponeringen noterades och det togs B₁₂-prov, dock inte prov för metylmalonat eller homocystein. Patienten lades in för utredning med MR, neurografi och lumbalpunktion.

MR hjärna och helrygg visade en långsträckt cer-

vikal högsignalförändring dorsalt bilateralt i medulla, från foramen magnum till C 6 (Figur 1), med misstänkt kontrastuppladdning från C 4 till C 6. Enstaka kontrastladdande nervrötter på T 12-L 1-nivå kunde inte uteslutas. Den radiologiska bilden var atypisk för Guillain-Barrés syndrom, varför ryggmärgsinflammation (myelit) misstänktes, möjligen neuromyelitis optica-spektrumsjukdom. Plasmaferesbehandling inleddes för att minska eventuell inflammatorisk aktivitet.

B₁₂-värdet visade sig ligga på 130 pmol/l (referensvärde > 140 pmol/l), och patienten behandlades från dag 2 efter inläggning med peroral vitamin B₁₂-substitution, 1 mg per dygn. Likvoranalys visade måttligt förhöjda nervskademärkörer i form av NFL (neurofilament light chain) 1400 ng/l (referensvärde < 380 ng/l) och GFAP (surt gliofibrillärt protein) 370 ng/l (referensvärde < 175 ng/l), men normala värden för cellantal, albumin, likvoreflores och IgG-index. Test för antikroppar mot serumglykolipider, AQP4 (aquaporin-4) och MOG (myelinoligodendrocytglykoprotein) var negativa.

Efter 2 dagars inläggning var patienten förbättrad och kunde resa sig utan hjälp, men tappade fortsatt ofta sin telefon. Sensorisk och motorisk neurografi var normal. Uppgift om tämligen omfattande lustgasbruk under de senaste månaderna gjorde att symtombilden bedömdes vara orsakad av lustgastoxicitet med sekundär B₁₂-brist. Perifer känsel och motorik återhämtades sakta, och efter 5 plasmaferesbehandlingar skrevs han ut med recept på vitamin B₁₂ och instruktion om att helt avstå från lustgas.

Vid återbesök hos neurolog efter 3 veckor var patien-

HUVUDBUDSKAP

- Användning av lustgas (N₂O) i berusningssyfte ökar bland ungdomar.
- Lustgas inaktiverar vitamin B₁₂, vilket ger funktionell vitamin B₁₂-brist.
- Lustgas är vid hög konsumtion neurotoxisk och kan ge irreversibel påverkan på ryggmärg och perifera nerver.
- Debutsymtom vid nervskada är vanligen känselstörning och balansrubning.
- Vid neurologiska symtom hos unga är lustgasbruk en viktig differentialdiagnos.
- Tillståndet kan misstas för inflammatoriska tillstånd i ryggmärgen och akut polyneuropati.
- Behandlingen består av vitamin B₁₂ och abstinens från lustgas.

ten avsevärt förbättrad och hade knappt några sensoriska bortfall, men fortsatt något nedsatt balans. En uppföljande MR-undersökning 2 veckor därpå visade kvarstående signalförändringar i ryggmärgen, utan kontrastuppladdning (Figur 2). Patienten remitterades till primärvården 5 månader senare och hade då endast kvar en diskret domning lateralt i ena lilltån.

Patienten sökte därefter vårdcentralen med bland annat viktuppgång och sömnstörning. Sju månader efter insjuknandet uppmättes vitamin B₁₂-värdet 190 pmol/l, medan homocysteinvärdet (som nu mättes för första gången) var kraftigt förhöjt, 103 µmol/l (referensvärde 5-15 µmol/l). Patienten medgav fortsatt användning av lustgas, vilket antogs förklara fyndet. Han uppmanades åter till total abstinens, och vid uppföljande prov 2 veckor senare hade homocysteinvärdet fallit till 65 µmol/l; värdena för metylmalonat och holotranskobalamin var 5,1 µmol/l (referensvärde <0,34 µmol/l) respektive 70 pmol/l (referensvärde 25-165 pmol/l). Vitamin B₁₂-dosen ökades till 4 mg per dygn. Vid den senaste uppföljningen, 8 månader efter inläggningen, hade patienten kommit i arbete och mådde bättre.

KOMMENTAR

Patienten i fallbeskrivningen drabbades av progredierande distalt känselbortfall, balanssvårigheter, muskelsvaghet, stickningar och stelhet efter att ha inhaled stora mängder lustgas. Ämnet dikväveoxid (N₂O) syntetiserades första gången 1772 och har sedan mitten av 1800-talet använts inom sjukvården för sin snabbt övergående dissociativa och smärtröskelhöjande effekt [1]. Det medicinska bruket föregicks dock av ett halvsekel med användning i russyfte, vilket nu åter blivit populärt bland ungdomar. Det vanligaste sättet att använda lustgas som partydrog är att brukaren andas in gasen (boffar) från en ballong som fylls på från en gastub eller små patroner [2]. Patronerna säljs som tillbehör till gräddsifoner. Innehållet i en 10 ml-patron motsvarar 4 l gas vid normalt lufttryck [3, 4].

Ruset av lustgas är kort och intensivt, med dissociation, eufori och fnissighet som kulminerar inom någon minut efter inhalationen för att sedan snabbt avta [2, 4]. Den farmakologiska mekanismen är oklar. Ruseffekten är dock sannolikt kopplad till hämning av excitatorisk glutaminerg neurotransmission via icke-kompetitiv hämning av NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorer [5], en verkningsmekanism som är besläktad med ketamins, medan den analgetiska effekten verkar medieras via frisättning av endogena opioidagonister [1].

Enligt Global Drug Survey 2020, med 110 000 respondenter från 25 länder, är lustgas en vanlig berusningsmetod i västvärlden [6]. Användningen av lustgas de senaste 12 månaderna hade ökat från 7 till 13 procent mellan 2015 och 2020 [6]. Respondenterna var övervägande unga som rekryterats via nyhetsmedier och sociala medier. Den typiska användaren verkade vara en yngre man som också använder andra droger. Lustgas nyttjades i vanliga fall sällan, men en minoritet angav, liksom i det beskrivna fallet, riklig och tät användning [2]. Försäljning av lustgas är laglig i Sverige, vilket gör att substansen kan uppfattas som ofarlig. Förfrågningar till Giftinformationscentralen har på senare tid ökat kraftigt [7].



Figur 1. MR halsrygg vid inläggningen. Sagittal T2-viktad bild. Notera långsträckt dorsal högsignalförändring i halsryggmärgen (pil).



Figur 2. MR halsrygg 5 veckor efter insjuknande. Sagittal T2-viktad bild. Patienten var i detta skede kliniskt klart förbättrad, men uppvisade fortfarande tydligt patologisk MR-bild (pil). På en T1-viktad bild med kontrast (ej visad) såg man dock att kontrastuppladdningen gått i regress.

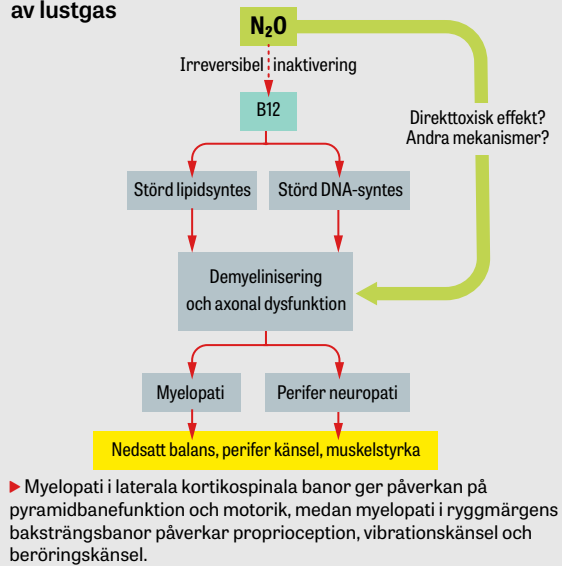
Lustgas i patroner innehåller inte syrgas (vilken gör att grädde härsknar), och inhalation medför därför en risk för hypoxi genom bortträngning av syre ur blodet. Ett femtiotal dödsfall av hypoxi har rapporterats, nästan undantagslöst efter inhalation från ett slutet andningssystem, till exempel en andningsmask ansluten till en större gasbehållare eller en påse trädd över huvudet [1]. Fallskador och andra olyckor orsakade av yrsel och svagt omdöme efter N₂O-inhalation är vanliga [1], liksom hallucinationer och förvirring [2]. Frysskador i ansiktet efter inhalation har också rapporterats [8].

Patofysiologin bakom lustgasens nervskadande inverkan är inte helt klarlagd. Det har föreslagits att N₂O är direkttoxiskt på axonal nivå [9], men den huvudsakliga effekten medieras sannolikt av gasens inverkan på vitamin B₁₂ (Figur 3). Lustgas orsakar en irreversibel inaktivering av vitamin B₁₂ (kobalamin) genom oxidering av vitaminets koboltjon, vilket medför en funktionell B₁₂-brist [10]. Detta leder i sin tur till störd DNA- och lipidsyntes med benmärgspåverkan [11], demyelinisering och axonal dysfunktion [12, 13].

Vanligt medicinskt bruk eller glest rekreativt bruk av lustgas medför sällan några allvarliga biverkningar, medan omfattande bruk, särskilt hos individer med redan låg B₁₂-nivå, kan orsaka betydande sjuklighet [10, 12]. Nivån av vitamin B₁₂ är ibland, men inte alltid, sänkt vid långvarigt lustgasbruk: homocystein och metylmalonat stiger vid funktionell B₁₂-brist och anses vara känsligare markörer [12, 13].

Den kliniska bilden vid lustgasorsakad nervskada överlappar den vid B₁₂-brist och består klassiskt av kombinationen ryggmärgspåverkan och perifer nervpåverkan; myeloneuropati [9]. Den typiska skadan är en subakut degeneration av ryggmärgen med myelopati både i ryggmärgens baksträngsbåner (vibration/beröring/proprioception) och de laterala kortikospinala banorna (pyramidbanefunktion/motorisk funktion) [11, 14]. Detta leder kliniskt till nedsatt balans,

FIGUR 3. Möjliga mekanismer för neurotoxisk effekt av lustgas



känsl och muskelstyrka. Mest tydlig brukar den proprioceptiva känselnedsättningen vara, med nedsatt balans och vibrationskänsl.

I en fallserie från London [4] beskrivs 10 patienter som utvecklat neurologiska symtom efter att ha använt lustgas i omfattningen 75-2000 patroner per vecka. Det vanligaste debutsymtomet var ändrad känsl i extremiteterna. Muskelstyrkan var vanligen välbevarad. Patienterna hade ofta gångataxi, positivt Rombergs test och pseudoatetos (abnorma vridrörelser, ofta i fingrarna). Vissa, men inte alla, patienter hade sänkta B₁₂-nivåer, och de flesta hade höga nivåer av metylmalonat. Minst en patient var medveten om risken med lustgas och tog B₁₂-tillskott i förebyggande syfte, men drabbades ändå av nervskada [4].

MR-bilden vid N₂O-betingad nervskada är likartad den vid vitamin B₁₂-brist [15], men möjligen ses mer högsignalförändringar [9]. Vid myelopati av B₁₂-brist ses typiskt högsignalförändringar cervikalt i baksträngsbanor, mindre ofta kontrastladdande lesioner [16]. Viss kontrastuppladdning verkar kunna förekomma vid lustgasskada, men dominerar inte bilden [15]. I fallserien från London påvisades hos 9 patienter sig-

nalförändring i baksträngsbanor som vid subakut degeneration; vid uppföljning fanns detta kvar hos 2 av 4 patienter [4]. Irreversibla skador nämns i flera rapporter [10, 13, 17].

I det aktuella fallet talade nedsatta reflexer och distalt känsel- och motorikbortfall i första hand för polyneuropati, medan den radiologiska bilden förde tankarna till myelit. Neurografi visade inga hållpunkter för perifer neuropati, kanske för att undersökningen gjordes tidigt i förloppet och att symtomen övervägande förklarades av ryggmärgspåverkan. Misstanken om myelit, ett neuroinflammatoriskt tillstånd med potentiellt allvarliga följder om det lämnas obehandlat, gjorde att patienten fick plasmaferesbehandling. I ljuset av den slutliga diagnosen kan denna immunterapeutiska behandling dock inte antas ha påverkat tillfrisknandet. Gångse behandling av lustgas-inducerad nervskada är i stället avbruten exponering och vitamin B₁₂-substitution. Det saknas dock konsensus om optimal dosering och administrationsätt av vitaminet [13].

Den lärdom vi dragit av fallet är att lustgastoxicitet måste finnas med som differentialdiagnos vid oklara neurologiska symtom, särskilt hos yngre individer med symtom liknande dem vid vitamin B₁₂-brist eller Guillain-Barrés syndrom [14]. Patienten meddelade tidigt sin misstanke om lustgasskada, något vi inte uppmärksammade tillräckligt. Bedömningen försvårades av att beskrivningen av symtom och lustgasexponering var spretig, vilket illustrerar vikten av en god anamnes. Utredningsfynden var delvis svårtolkade och ledde in på sticksår samt en vid retrospektion sannolikt onödig plasmaferesbehandling. Substitution med vitamin B₁₂ ska sättas in omedelbart vid misstanke om tillståndet, och det är viktigt att nödvändiga prov (vitamin B₁₂, homocystein, metylmalonat) tas tidigt i förloppet och inte, som i vårt fall, med fördröjning. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2022;119:21200

REFERENSER

- van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(3):790-6.
- Kaar SJ, Ferris J, Waldron J, et al. Up: the rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *J Psychopharmacol*. 2016;30(4):395-401.
- Razaq J, Qureshi S. Recreational nitrous oxide abuse causing B12 deficiency with subacute combined degeneration of the spinal cord: a case report. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(11):5772-5.
- Keddie S, Adams A, Kelso ARC, et al. No laughing matter: subacute degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide inhalation. *J Neurol*. 2018;265(5):1089-95.
- Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennicker S, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*. 1998;4(4):460-3.
- Winstock AR, Timmerman C, Davies E, et al. Global drug survey 2020. GDS 2020 psychedelics key findings report. <https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2021/03/GDS2020-Psychedelics-report.pdf>
- Silverberg J. Rekordökning av frågor om lustgas till Giftinformationscentralen. *SVT Nyheter*. 13 nov 2021. <https://www.svt.se/nyheter/inrikes/gifinformationscentralen-ser-okning-finns-fog-for-att-vara-orolig>
- Baran KC, de Vries AM. Frostbite of the mouth after partying. *BMJ*. 2021;373:n1441.
- Tani J, Weng HY, Chen HJ, et al. Elucidating unique axonal dysfunction between nitrous oxide abuse and vitamin B12 deficiency. *Front Neurol*. 2019;10:704.
- Lindstedt G. Lustgas kan utlösa kobalaminbrist. Vitamin B₁₂ enkelt och billigt motmedel. *Läkartidningen*. 1999;96:4801-5.
- Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):949-60.
- StatPearls; Qudsiya Z, De Jesus O. Subacute combined degeneration of the spinal cord. 30 aug 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559316/>
- Xiang Y, Li L, Ma X, et al. Recreational nitrous oxide abuse: prevalence, neurotoxicity, and treatment. *Neurotox Res*. 2021;39(3):975-85.
- Haljamäe H. Risk för neurologisk skada efter lustgasanestesi. Sällsynt, men sannolikt underreporterad biverkning. *Läkartidningen*. 1999;96:4764-5.
- Dong X, Ba F, Wang R, et al. Imaging appearance of myelopathy secondary to nitrous oxide abuse: a case report and review of the literature. *Int J Neurosci*. 2018;129(3):225-9.
- Xiao CP, Ren CP, Cheng JL, et al. Conventional MRI for diagnosis of subacute combined degeneration (SCD) of the spinal cord due to vitamin B-12 deficiency. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(1):34-8.
- Thompson AG, Leite MI, Lunn MP, et al. Whippits, nitrous oxide and the dangers of legal highs. *Pract Neurol*. 2015;15(3):207-9.

SUMMARY

Cervical myelopathy due to nitrous oxide inhalation

A 19 year old male presented to his GP with bilateral numbness and stiffness of hands and lower limbs, as well as muscle weakness and poor balance. The patient admitted recreational use of nitrous oxide (laughing gas) some days earlier. He was hospitalised and underwent a series of plasmapheresis treatments due to an initial suspicion of inflammatory myelitis. Further investigation gave evidence of cervical myelopathy which was deemed secondary to heavy use of nitrous oxide. Substitution therapy with hydroxycobalamine was initiated and the patient gradually recovered, although he was later found to have hyperhomocysteinaemia. The adverse effects of recreational nitrous oxide use are discussed, as well as potential pitfalls in diagnosis.