

Lustgasbruk gav pseudodemens

PSYKOSTILLSTÅND MED SYNHALLUCINOS OCH UTTALAD MINNESSVIKT HOS TIDIGARE FRISK PERSON EFTER LÅNGVARIG LUSTGASANVÄNDNING

Roffe Wekim, ST-läkare, internmedicin, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

Erik Lindeman, överläkare, Giftinformationscentralen

Johanna Nordmark Grass, med dr, överläkare, Giftinformationscentralen

Jenny Bång Arhammar, överläkare, Giftinformationscentralen
 ● jenny.bang.arhammar@gic.se

Lustgas (dikväveoxid) används allt oftare i berusnings-syfte med potentiellt allvarliga medicinska följder, och flera artiklar i Läkartidningen har berört detta. Under de två senaste åren har det skett en brant ökning av samtal från vården till Giftinformationscentralen gällande unga personer med allvarliga konsekvenser av rekreationellt lustgasbruk. Detta är en trend som ses även i andra delar av världen [1-3].

Vi beskriver här ett fall med en ung person som förutom allvarlig psykisk och neurologisk påverkan också utvecklade pancytopeni efter extensivt lustgasbruk.

Patofysiologi

Lustgas har flera toxiska effekter, men en av de mest kända är att gasen oxiderar koboltatomen i vitamin B₁₂. Reaktionen är irreversibel, och den patologi som ses vid extensiv, upprepad lustgasanvändning är snarlik den som ses vid vitamin B₁₂-malabsorption, pernicios anemi. Vid bägge tillstånden är myeloneuropati och psykiska besvär/kognitiv påverkan vanliga. När lustgas inaktiverar B₁₂ blir följden att enzymet metioninsyntas, för vilket B₁₂ är en nödvändig kofaktor, inaktiveras. Komplexet metioninsyntas-B₁₂ överför normalt en metylgrupp till aminosyran homocystein, som då omvandlas till metionin. Detta är första steget i en kedja vars slutresultat är att förse myelinsyntesen med byggstenar (metylgrupper). Störningar av denna process, som kallas metionincykeln, leder till att homocystein ansamlas och demyeliniserings-skador uppkommer [4, 5]. Det är viktigt att förstå att totalnivån av B₁₂ i serum kan vara normal trots uttalad funktionell brist, eftersom analysen även mäter irreversibelt inaktiverat B₁₂ [6].

Fallbeskrivning

En tidigare väsentligen frisk patient i 20-årsåldern ankom till akuten med ambulans. Närstående hade slagit larm efter att ha funnit hen förvirrad och blek i hemmet, omgiven av tomma lustgaspatroner.

På akuten var patienten blek, trött och tagen och beddede sig konfusoriskt. Hen kunde varken följa med i samtal eller följa enkla uppmaningar, »tappade bort« orden, glömde frågorna, var ljus- och ljudkänslig och inte orienterad till plats. Vid bedömning av psykiater 1 dygn senare noterades psykostillstånd med synhallucinos och uttalad minnessvikt.

Övrigt kroppsligt status var normalt.

I proven framträdde en blodbild som vid pancytopeni med som lägst leukocyter $2,6 \times 10^9/l$ (referensvärde $3,5-8,8 \times 10^9/l$), erythrocyter $3,0 \times 10^{12/l}$ ($3,9-5,2 \times 10^{12/l}$), trombocyter $115 \times 10^9/l$ ($165-387 \times 10^9/l$) och Hb 99 g/l, men MCH (medelhemoglobinnehåll) och MCV (erythrocytmedelvolym) normala. Initialt misstänktes intoxication med centralstimulantia, men det avskrevs

efter negativ urintoxikologisk screening.

Patienten lades in på avdelning för observation och utredning. Det framkom att hen sedan 5 år tillbaka inhalerat lustgas nästan dagligen, och i ökande omfattning det senaste året. Hen uppgav att den dagliga mängden vid inskrivning var 10-15 stycken mindre patroner och 1-2 större patroner. Tidigare var intaget lägre, ett par mindre patroner dagligen. Patienten kunde inte uppgive hur mycket lustgas som fanns i respektive patron. Symtom debuterade flera månader före söktillfället med framför allt uttalad trötthet.

På misstanke om lustgasrelaterad patologi togs prov för vitamin B₁₂ (kobalamin), P-homocystein och metylmalonat. Mycket höga nivåer P-homocystein noterades (205 $\mu\text{mol/l}$; referensvärde $<15 \mu\text{mol/l}$), liksom lätt sänkta kobalaminkoncentrationer (110 pmol/l ; re-

»... vår patient hade kvarstående psykiska och neurologiska symtom även vid uppföljning ett knappt halvår efter initiala kontakten ...«

ferensvärde 150-650 pmol/l) och förhöjt metylmalonat (9,0 $\mu\text{mol/l}$; referensvärde $<0,37 \mu\text{mol/l}$). Folatvärdet var initialt 23 nmol/l (referensvärde $>7 \text{nmol/l}$) och sjönk till 16 nmol/l efter ett dygn.

Behandling sattes in med tablett B₁₂, 2 mg \times 2. Behandlingen kompletterades med folsyra 5 mg \times 1. B₁₂ normaliserades efter 2 dygn och P-homocystein sjönk snabbt för att normaliseras dag 10 (Figur 1).

Kompletterande radiologisk undersökning med DT hjärna visade inget patologiskt. MR hjärna visade ospecifika punktata signalförändringar i båda foramen semiovale samt enstaka icke-konfluerande vitsubstansförändringar supratentoriellt och periventriku-

HUVUDBUDSKAP

- Rekreationell användning av lustgas ökar, och allt fler personer behöver sjukvård för skador relaterade till detta.
- Risker med upprepad lustgasbruk är bland annat neurologiska skador och allvarliga psykiska symtom.
- En mer ovanlig konsekvens är benmärgspåverkan och pancytopeni.

lärt, medan MR ryggrad var utan anmärkning.

5 dagar efter ankomst till sjukhus gjordes fördjupad neurologisk undersökning, varvid man noterade tydlig falltendens, polyneuropati i form av nedsatt känsel och kraft i nedre extremiteter samt ataxi. Psykotiska tecken och minnespåverkan kvarstod, varför kognitiv status utvärderades med bedömningsinstrumentet Montreal Cognitive Assessment (MOCA) [7]. Detta test, som vanligen används för demensscreening, gav 18 av 30 poäng: 18-25 poäng motsvarar lindrig kognitiv funktionsnedsättning och 10-17 poäng måttlig kognitiv funktionsnedsättning. Under vårdtiden förbättrades status successivt, men förnyat MOCA-test efter 24 dagar var fortfarande tydligt påverkat med 23/30. Efter 7 veckors inläggande vård fortsatte värden polikliniskt med täta intervall. 5 månader senare kvarstod minnesstörningar och mental uttrötthet (MOCA-poäng 27/30), och patienten hade inte ännu kunnat återgå i arbete.

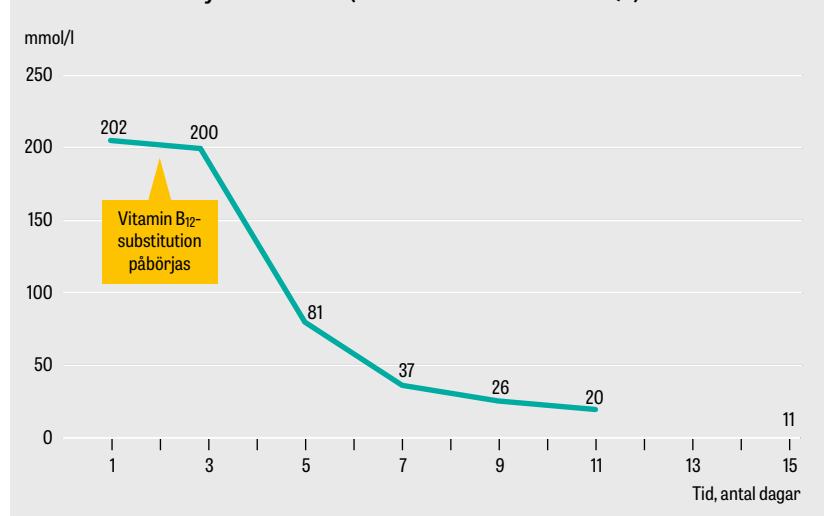
P-homocystein normaliserades helt (7,9 mmol/l), en stark indikation på upphörd lustgasöverkonsumtion.

Diskussion

Fallet beskriver en patient som efter långvarig lustgasanvändning förutom polyneuropati också utvecklade uttalad kognitiv påverkan. Kognitiv påverkan/psykiska besvär är den näst vanligaste inrapporterade komplikationen till lustgasmisshandling, enligt Giftinformationscentralens statistik över rådgivningssamtal 2022. Patientens resultat på MOCA var initialt 18/30, ett påtagligt dåligt utfall hos en ung människa där väntat resultat ligger nära maxvärdet [7]. MOCA-poängen steg sedan långsamt, men vår patient hade kvarstående psykiska och neurologiska symtom även vid uppföljning ett knappt halvår efter den initiala kontakten, trots upphörd lustgaskonsumtion och adekvat vitaminbehandling. Det finns risk för irreversibla besvär [3].

Pancytopenin som sågs i detta fall svarade snabbt på substitution och blev inte särskilt uttalad. Även om denna komplikation är känd sedan 1950-talet är den betydligt ovanligare än neurologisk skada vid lustgasinducerad B₁₂-påverkan [8-10]. Metionincykeln är tätt förbunden med folsyracykeln. Källan till de metylgrupper som metionincykeln skickar vidare för syntes av myelin är en form av folsyra, 5-met-THF. Om metionincykeln stannar, ansamlas 5-met-THF. Denna form av folsyra kan inte användas för DNA-syntes, och om ingen folsyra tillförs via kosten uppkommer snabbt en benmärgspåverkan. Hos en person som inte har malabsorption eller otillräcklig nutritionstillför-

FIGUR 1. P-homocysteinvärden (referensvärde <15 mmol/l)



sel kommer det dock att ta tid innan en benmärgspåverkan utvecklas [11]. B₁₂, folsyra och även vitamin B₉ (riboflavin) samverkar i ett intrikat system i DNA-syntesen, och sambandet är alltför komplext för att kunna förklaras i denna artikel [12]. När vår patient fick B₁₂ gavs även folsyra för att tillföra substrat i båda systemen.

Riskfaktorer för att utveckla pancytopeni vid lustgasbruk är tidigare vitaminbrist, atrofisk gastrit och andra malabsorptionssyndrom. Vår patient hade ingen av dessa riskfaktorer och utvecklade sannolikt pancytopeni enbart på grund av lång tids överkonsumtion av lustgas. Efter substitution av vitamin B₁₂ och folsyra normaliserades blodbildningen snabbt.

P-homocysteinvärdet var vid ankomsten till sjukhus mycket högt men sjönk dramatiskt när exponeringen upphörde (Figur 1). Detta är typiskt vid uttalad lustgasanvändning, och Giftinformationscentralen rekommenderar numera P-homocystein som standardprov både vid diagnostik av lustgasinducerad patologi och för att upptäcka återfall.

Patienten har givit sitt godkännande för publicering av fallbeskrivningen förutsatt full anonymitet, varför pronomen och vissa omständigheter, irrelevanta för det medicinska utfallet, har anonymiserats. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2023;120:23008

REFERENSER

- Paulus MC, Wijnhoven AM, Maessen GC, et al. Does vitamin B12 deficiency explain psychiatric symptoms in recreational nitrous oxide users? A narrative review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(11):947-55.
- Zheng D, Ba F, Bi G, et al. The sharp rise of neurological disorders associated with recreational

nitrous oxide use in China: a single-center experience and a brief review of Chinese literature. *J Neurol*. 2020;267(2):422-9.

- van Amsterdam JG, Nabben T, van den Brink W. Increasing recreational nitrous oxide use: should we worry? A narrative review. *J Psychopharmacol*. 2022;36(8):943-50.
- Hathout L, El-Saden S. Nitrous oxide-induced B12 deficiency myelop-

athy: perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B12. *J Neurol Sci*. 2011;301(1-2):1-8.

- Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-11.
- Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, et al. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. *Diagnosis of*

deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58(6):399-429.

- Davis DH, Creavin ST, Yip JL, et al. Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(7):CD010775.
- Depuis Z, Gatineau-Sailliant S, Ketelslegers O, et al. Pancytopenia due to vitamin B12 and folic acid deficiency - a

case report. *Pediatr Rep*. 2022;14(1):106-14.

- Norris F, Mallia P. Lesson of the month 2: a case of nitrous oxide-induced pancytopenia. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(2):129-30.
- Lassen HCA, Henriksen E, Neukirch F, et al. Treatment of tetanus: severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anesthesia. *Lancet*. 1956;267(6922):527-30.
- Viña JR, Davis DW,

Hawkins RA. The influence of nitrous oxide on methionine, S-adenosylmethionine, and other amino acids. *Anesthesiology*. 1986;64(4):490-5.

- Marotta DA, Kesserwani H. Nitrous oxide induced posterior cord myelopathy: beware of the methyl folate trap. *Cureus*. 2020;12(7):e9319.

SUMMARY

Severe neurologic and psychiatric symptoms after extensive use of nitrous oxide

We present a case of severe neurologic and psychiatric symptoms after extensive recreational use of nitrous oxide. The patient also had a transient pancytopenia that responded well to substitution with vitamins. Six months later the patient still had neurologic and psychiatric sequelae, due to the abuse.