много важни за правилната диагноза.

За диагностичното отграничаване на спиналната ТМС от интрамедуларен тумор могат да ни бъдат от полза някои клинични данни, характерни за неопластичния процес (9):

- Начин на протичане: неизменна прогресия на симптомите в продължение на седмици и месеци.
- Болковият синдром се засилва нощно време, след няколко часа в легнало положение и се подобрява при сядане.
- Когато интрамедулярният тумор засегне централното сиво вещество, може да се стигне до сирингомиелитен синдром със сегментна термоаналгезия при запазена тактилна сетивност, амиотрофия, ранна инконтиненция и двгателен дефицит.

Що касае МРТ находките – липсата на контрастиране на интрамедуларните тумори не е невъзможна, но е изключително рядка находка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тумороподобната МС е необичайна и трудна за диагностициране форма на първична демиелинизация. Поради това идентифицирането и като демиелинизация, а не като злокачествено заболяване, е от решаващо значение за лечението. За тази цел изключително важно е интегрирането на клиничните и лабораторни данни с резултатите от образните изследвания и нерядко проследяване на случаите във времето.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thompson, A., Banwell, B., Barkhof, F., Carroll, W., Coetzee, T., Comi, G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb; 17, 2, 162-173.
2. Algahtani, H., Shirah, B., Alassiri, A. Tumefactive demyelinating lesions: A comprehensive review. Mult Scler Relat Disord, 2017 May, 14, 72-79.
3. Kuroda, Y., Kawasaki, T., Haraoka, S., Fujiyama, F., Kakigi, R., Abe. Et al. Autopsy report of primary CNS B-cell lymphoma indistinguishable from multiple sclerosis: diagnosis with the immunoglobulin gene rearrangements analysis. J Neurol Sci. 1992 Sep, 111, 2, 173-179.
4. Ng, S., Butzkueven, H., Kalnins, R., Rowe, C. Prolonged interval between sentinel pseudotumoral demyelination and development of primary CNS lymphoma. J Clin Neurosci. 2007 Nov, 14, 11, 1126-1129.
5. Vaquero J, Martinez R, Ross E, et al. Primary cerebral lymphoma: the „ghost tumor" Case report. J Neurosurg 60, 174-176, 1984.
6. Alderson L, Fetell MR, Sisti M, Hochberg F, Cohen M, Louis DN. Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Jan, 60, 1, 102-105.
7. Makary, M., Kirsch, C. Tumefactive demyelinating disease with isolated spinal cord involvement. Acta Radiol Short Rep. 2014 Jun 20, 3, 5.
8. White, J., Miller, G., Layton, K., Krauss, W. Nonenhancing tumors of the spinal cord. J Neurosurg Spine. 2007 Oct, 7, 4, 403-407.
9. Ropper, A., Samuels, M., Klein, J., Prasad, S. Diseases of the Spinal Cord In: Adams and Victor's Principles of Neurology – 11th ed., McGraw-Hill, Inc., 2019, 1297.

Адрес за кореспонденция:
Н. Топалов
УМБАЛНП „Св. Наум",
Отделение по образна диагностика
ул. Любен Русев №1
София 1113, България
e-mail: nikolatbg@yahoo.com

НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧНАТА УПОТРЕБА НА РАЙСКИ ГАЗ В ЮНОШЕСКА ВЪЗРАСТ

Т. Чамова[1], М. Ганева[2], Г. Тачева[3], Ив. Литвиненко[3], М. Пенков[4], И. Търнев[1,5]

[1] Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска", Медицински университет – София
[2] Клиника по ревматология, СБАЛДБ „Иван Митев", Медицински университет – София
[3] Клиника по неврология, СБАЛДБ „Иван Митев", Медицински университет – София
[4] Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Иван Рилски"
[5] Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS, CAUSED BY CHRONIC NITROUS OXIDE ABUSE IN ADOLESCENTS

T. Chamova[1], M. Ganeva[2], G. Tacheva[3], I. Litvinenko[3], M. Penkov[4], I. Tournev[1,5]

[1] Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovska", Medical University of Sofia
[2] Department of Pediatric Rheumatology, Medical University Sofia, Sofia, Bulgaria.
[3] Department of Pediatric Neurology, University Pediatrics Hospital, Medical University – Sofia
[4] Deaprtment of diagnostic imaging, University hospital „Ivan Rilski"
[5] Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia

ABSTRACT

Nitrous oxide misuse in adolescence and young adults is a recognized issue worldwide. Prolonged abuse inactivates vitamin B12, causing a myeloneuropathy.

We present five patients, aged between 15 and 18 years with a mean N2O consumption of 10-12 canisters twice a week during the last 3 months to 2 years. At presentation, paresthesias and gait unsteadiness were common, and one patient was with severely impaired gait. NCS were consistent with mixed sensorimotor neuropathy with more severe involvement of the lower limbs. Serum B12 levels were decreased in 4/5 and normal in one patients. In contrast, mean serum homocysteine and metylmalonic acid were more than 7 times increased. Spinal magnetic resonance imaging (MRI) showed characteristic dorsal column T2 hyperintensities in 1 patients. Patients were treated with intramuscular vitamin B12, with variable functional recovery.

Nitrous oxide misuse can cause a severe but potentially reversible subacute myeloneuropathy. Neurological deficits can improve with abstinence and B12 supplementation, even in the most severely affected patients.

KEY WORDS: Nitrous oxide, myeloneuropathy, vitamin B12, homocysteine, metylmalonic acid

РЕЗЮМЕ

Хроничната злоупотреба с райски газ сред юношите се превръща в сериозен проблем, тъй като води до функционален дефицит на витамин B12 с последващи миелоневропатии.

Представяме кохорта от 5 пациента на възраст от 15 до 18 г. с анамнестични данни за хронична злоупотреба на райски газ до 10-12 пълнителя на ден – един до два пъти седмично за период между 3 месеца и 2 г. При всички пациенти се установяват парестезии по дистален тип, сензорна атаксия, а при една болна и силно смутена походка. Електроневрографското изследване е с данни да смесен тип полиневропатия, по-изразена в долните крайници. Серумните нива на витамин B12 са намалени при 4/5, докато нивата на хомоцистеин и метилмалонова киселина са увеличени над 7 пъти над нормата при всички. Магнотнорезонансната томография е с данни за хиперинтензни лезии, засягащи задните стълбци на гръбначния мозък при една болна. Пациентите са лекувани с витамин B12 с различна степен на подобрение.

Хроничната злоупотреба с райски газ води до обратима подостро прогресираща миелоневропатия. Преустановяването на приема и приложението на витамин B12 е с добър ефект.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Райски газ, миелоневропатия, витамин B12, хомоцистеин, метилмалонова киселина

ВЪВЕДЕНИЕ

Диазотният оксид (N2O; райски газ) е синтезиран през 1772 г., като от 1884 г. започва да се използва, като инхалаторен анестетик (13). В последните 10 г. се употребява и като рекреационен наркотик сред юноши и млади хора. През 2019 Global Drug Survey го определя, като десетия по популярност наркотик, без да се включват алкохол и цигари (15).

Механизмите, чрез които N2O предизвиква анестезия и аналгезия, не са напълно изяснени (11). Предполага се участието на различни рецептори: допаминови, a2-адренергични, бензодиазепинови (GABA-A) и глутаматергични (NMDA N-methyl-D-aspartic acid) рецептори (6). Еуфоричните и халюциногенните ефекти на райския газ най-вероятно са в резултат на инхибирането на NMDA-рецепторите (1).

N2O е с много ниска липидна разтворимост и е с по-бързо начало на действие в сравнение с другите инхалаторни анестетици при минимална алвеоларна концентрация (1). Той има и анксиолитичен ефект, поради което намира приложение в стоматологията, педиатричната популация и при раждане.

Райският газ, като „рекреационен наркотик", се инхалира от флакони и балони, като един балон съдържа 10 мл втечнен газ, което е еквивалентно на 4 л газ. Желаните ефекти са еуфория, повишено настроение, най-изразени около 1 мин. след инхалирането му и отзвучаващи около 2 мин. след това, което води до прилагане на няколко флакона последователно.

При инхалиране на субанестетични дози на N2O непосредствено след употребата могат да се проявят паметови нарушения (със засягане на краткотрайната вербална памет и припомняне), обучителни затруднения, халюцинации, гадене, загуба на съзнание.

Хроничната злоупотреба на високи дози обуславя развитието на функционален дефицит на витамин B12, поради окисление на кобалтовата му субединица (1) с последваща мегалобластна анемия. Неврологичните прояви – полиневропатия и миелопатия са следствие от различни механизми: от една страна витамин B12 инхибира ензима метионин синтетаза, като са намалени количествата на тетрахидрофолат и 5-метилтетрахидрофолат, необходими за синтезата на ДНК. От друга страна натрупването на метилмалонова киселина нарушава липидната синтеза с последваща демиелинизация на периферните нерви и пътищата на гръбначния мозък (10, 12, 13). Други токсични механизми, независими от витамин B12 са свързани с цитокиновата система, както и с повишените нива на хомоцистеин, които са невротоксични, поради повишена стимулация на NMDA рецепторите, повишаване на вътреклетъчния калций и засилване на оксидативния стрес с последваща апоптоза (7).

Повишените нива на хомоцистеин обуславят и риск от тромбози и тромбемболии – дълбоки венозни тромбози, белодробен тромбемболизъм, мезентериални тромбози, тромбози на венозни синуси, миокардни инфаркти и исхемични инсулти (8). По-редки клинични прояви включват: хематологични усложнения, психиатрични прояви, кожни хиперпигментации и остър панкреатит (3).

Основни диагностични методи са изследването на серумните нива на витамин B12, хомоцистеин, метилмалонова киселина, електроневрография (ЕНГ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) на гръбначен мозък при клинични прояви на миелопатия. Преустановяването на употребата на N2O и приложението на витамин B12 води до бързо подобрение на състоянието, макар че пълното възстановяване може да отнеме месеци (5).

Материал и методи: Представяме пет пациента, три момчета и две момичета, на възраст между 15 и 18 г., с анамнестични данни за хронична злоупотреба на райски газ до 10-12 балона на ден един до два пъти седмично за период между 3 месеца и 2 г. При двете момичета са налице и данни за хипокалорийна диета с редукция на телесната маса с 4-5 кг. за последните 3 мес.

При пациентите е проведен неврологичен преглед, ЕНГ, МРТ на главен мозък и шиен миелон, изследване на серумните нива на витамин B12, хомоцистеин и метилмалонова киселина. Приложено е лечение с витамин B12 в различен дозов режим в зависимост от тежестта на клиничните прояви, като е проследен ефектът по отношение на неврологичния статус и ЕНГ изследването.

Резултати: Клиничните прояви и резултатите от лабораторните изследвания са представени в таблица 1. Първите оплаквания при пациентите са:

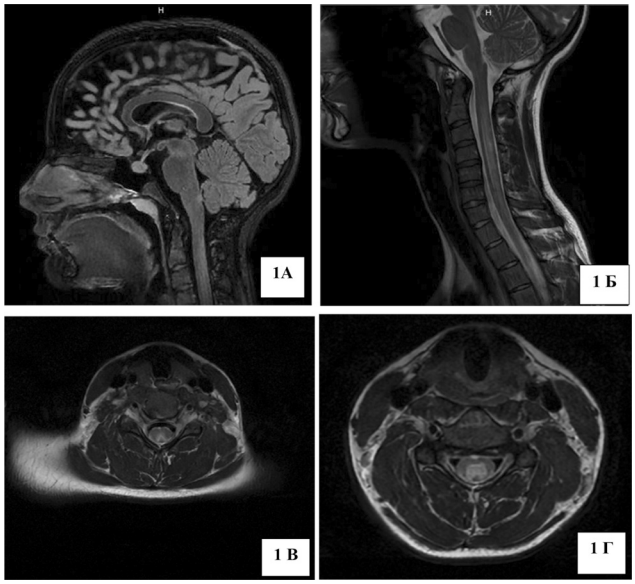
- Нестабилност при ходене и затруднено стъпване на пръсти и пети при 4/5
- Изтръпвания на дисталните отдели на четирите крайника при 2/5
- Проксимална и дистална слабост в долните крайници до степен на смутена самостоятелна походка при една пациентка

От неврологичния статус са налице:

- Сезомоторен полиневропатен синдром с двустранна тибиална и перонеална пареза, сухожилна арефлексия за коленните и ахилови рефлекси, дистална хипестезия за повърхностна сетивност, вибрационен усет 4-5/8 и графестезия в долните крайници и положителен Romberg при 4/5. При една болна е налице и слабост 3/5 (от мануално мускулно тестуване) в дистални и проксимални отдели на долните крайници
- Сензорен полиневропатен синдром с дистални парестезии в 4 крайника при една болна
- Сетивен синдром – задностълбцов със смутен вибрационен, ставно-мускулен и позиционен усет в долните крайници при 2/5
- Положителен симптом на Lhermitte при 2/5

Електроневрографското изследване е с данни за смесен тип периферностволова увреда за сетивните и двигателни влакна в долните крайници и сетивните в горните при 4/5 и увреда само на сетивните влакна в долните крайници при 1/5 (таблици 1, 2, 3, 4).

От МРТ на шиен миелон при пациент №4 се установи лон-



Фигура 1. Магнитнорезонанстна томография на главен мозък и шиен миелон при пациент № 4. С данни на демиелинизираща лезия в областта на шийния миелон, предимно в областта на задните стълбци с характер на обърнато V.

гитудинална хиперинтензна лезия на T2 и FLAIR, ангажираща предимно задните стълбци (фигура 1).

Серумните концентрации на витамин B12 са понижени при 4/5 и нормални при един болен. При всички се установяват силно повишени нива на хомоцистеин и метилмалонова киселина.

При всички болни е преустановена злоупотребата с райски газ и е започната терапия с витамин B12, като на първия месец се отчита клинично подобрение по отношение на дисталната слабост и парестизиите при всички пациенти.

Обсъждане: Райският газ, освен ефективен анестетик, представлява и широко разпространен и лесно достъпен „рекреационен наркотик" (15).

Настоящото изследване представя най-сериозните рискове от хроничната злоупотреба с N2O в юношеска възраст. Аналогично на предшестващи проучвания (4, 9) и в нашата кохорта първите прояви включват сензорна атаксия и дистална хипестезия. Ефектите на засягане на нервната система при злоупотреба с райски газ са вариабилни между отделните индивиди и не съществува точна корелация между честотата на употреба и тежестта на клиничните прояви (13). Допълнителен рисков фактор за развитие на полиневропатия и миелопатия може да бъде и понижения прием на B12 при момичета на диета, което е налице и при две от нашите болни (пациентки №4 и №5). От МРТ на гръбначния мозък за патогномоничен белег се счита демиелинизацията на задните стълбци под формата на обърнато V (14), което е установено при болната с най-ниски серумни концентрации на витамин B12 в нашата кохорта.

Серумните нива на витамин B12 с пациентите с хронична злоупотреба в нашата кохорта варират от силно намалени до нормални. В предходни проучвания за по-чувствителни маркери са описвани хомоцистеина и метилмалоновата киселина, които са многократно повишени при нашите болни (13).

Заключение: Хроничната злоупотреба с райски газ има невротоксичен ефект, като такава винаги трябва да се подозира при юноши и млади хора с подостро прогресираща сензорна атаксия. В такива случаи изследването на серумните нива на витамин B12, хомоцистеин и метилмалонова киселина, както и МРТ на шиен миелон са от особена важност.

Таблица 1. Клинични прояви и резултати от изследванията на пациентите с хронична злоупатреба с N2O

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Възраст (г.)	15	15	16	16 г.	18 г.
Пол	М	М	М	Ж	Ж
Първи прояви	Промяна в походката, затруднено стъпване на пръсти и пети	Промяна в походката, затруднено стъпване на пръсти и пети	Промяна в походката, затруднено стъпване на пръсти и пети	Проксимална и дистална слабост в долните крайници	Парестезии по дистален тип в четирите крайника
МРТ на главен мозък и шиен миелон	Б.о	Не е провеждан	Б.о.	Демиелинизация в областта на шийния миелон с по-тежко засягане на задните стълбци	Б.о
Витамин B12	296	132	123	Под 112	135
Хомоцистеин	86	89	106	97	76
Метилмалонова киселина	600	590	498	479	305

Нормални стойности: Витамин B12 – 145-580 мкмол/л; Хомоцистеин – под 12 мкмол/л; Метилмалонова киселина – 9-32 мкг/л.

Таблица 2. ЕНГ-изследване при пациент № 1.

	При поставяне на диагнозата			**След 1 мес. лечение**		
	ДЛ (ms)	**СП (m/s)**	**А (mV/mcV)**	**ДЛ (ms)**	**СП (m/s)**	**А (mV/mcV)**
n. medianus dex./sin. (моторен)	4.73/4.06	54.4/48.5	6.7/9.7	3.98/2.97	53.3/45.0	8.8/10.1
n. medianus dex./sin. (сетивен)	4.65/4.29	51.4/42.8	9.7/7.8	4.21/3.94	47.9/53.4	8.9/8.7
n. ulnaris dex./sin. (моторен)	2.60/2.71	56.2/52.7	7.5/7.4	2.73/2.65	56.0/56.4	8.6/8.1
n. ulnaris dex./sin. (сетивен)	0/5.10	0/29.7	0/8.0	4.64/4.62	53.1/23.5	23.1/23.5
n. peroneus dex./sin.	3.50/6.13	28.7/28.4	1.18/0.36	7.07/6.68	36.0/31.0	0.26/0.20
n. tibialis dex./sin	6.10/5.73	34.3/40.5	0.41/0.77	4.23/4.82	36.2/36.0	0.65/0.36
n. suralis	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Таблица 3. ЕНГ-изследване при пациент № 2.

	При поставяне на диагнозата		
	ДЛ (ms)	**СП (m/s)**	**А (mV/mcV)**
n. medianus dex./sin. (моторен)	4.80/4.06	44.4/48.5	6.7/7.0
n. medianus dex./sin. (сетивен)	4.75/4.89	21.1/22.8	9.7/7.8
n. ulnaris dex./sin. (моторен)	2.60/2.71	56.2/52.5	8.5/8.1
n. ulnaris dex./sin. (сетивен)	0/5.10	0/29.7	0/8.0
n. peroneus dex./sin.	5.58/4.28	36.0/35.1	0.89/1.68
n. tibialis dex./sin	4.0/3.93	30.7/35.1	2.2/2.4
n. suralis	0/0	0/0	0/0

Таблица 4. ЕНГ изследване при пациент № 3.

	При поставяне на диагнозата		
	ДЛ (ms)	**СП (m/s)**	**А (mV/mcV)**
n. medianus dex./sin. (моторен)	4.80/4.06	44.4/48.5	6.7/7.0
n. medianus dex./sin. (сетивен)	3.75/4.89	21.1/22.8	9.7/7.8
n. ulnaris dex./sin. (моторен)	2.60/2.71	56.2/52.5	8.5/8.1
n. ulnaris dex./sin. (сетивен)	2.3/3.10	24.7/29.7	6.1/8.0
n. peroneus dex./sin.	8.87/7.19	44.5/46.0	0.11/0.78
n. tibialis dex./sin	5.25/4.89	40.3/39.3	0.35/0.37
n. suralis	0/0	0/0	0/0

Таблица 5. ЕНГ при пациент №5.

	При поставяне на диагнозата		
	ДЛ (ms)	**СП (m/s)**	**А (mV/mcV)**
n. medianus dex./sin. (моторен)	2.80/2.51	41.4/42.0	8.7/9.0
n. medianus dex./sin. (сетивен)	3.75/3.23	61.1/66.3	49.6/43.1
n. ulnaris dex./sin. (моторен)	2.60/2.75	66.2/65.0	6.5/5.3
n. ulnaris dex./sin. (сетивен)	3.3/3.15	54.7/59.4	46.1/42.6
n. peroneus dex./sin.	0/5.63	0/30.9	0/0.17
n. tibialis dex./sin	5.99/4.52	34.7/35.8	0.21/0.56
n. suralis	0/0	0/0	0/0

ЛИТЕРАТУРА

1. van Amsterdam, J., Nabben, T., van den Brink, W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. Regul Toxicol Pharmacol, 2015, 73, 3, 790-796.
2. Chen, S., Guo, L., Wang, Y. Acute pancreatitis after nitrous oxide abuse: A case report. JGH Open. 2022, 1, 7, 1, 75-77.
3. Home Office, 2014. Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales. Government. www.gov.uk. ONS, 2014 15/08/2014.
4. Keddie, S., Adams, A., Kelso, ARC., Turner, B., Schmierer, K., Gnanapavan, S., Malaspina, A., Giovannoni, G., Basnett, I., Noyce, AJ. No laughing matter: subacute degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide inhalation, J Neurol, 2018, 265, 5, 1089-1095.
5. Lin, RJ., Chen, HF., Chang, YC., Su, JJ. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: case reports. Acta Neurol, 2011Taiwan 20, 129e137.
6. Maze, M., Fujinaga, M. Pharmacology of nitrous oxide. Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2001, 15, 339e348.
7. McCormick, JP., Sharpe, S., Crowley, K., Dudley, A., O'Laoi, R., Barry, M., Owens, L., Doherty, CP., Redmond, J., Yeung, SJ. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy: an emerging public health issue. Ir J Med Sci, 2023, 192, 1, 383-388.
8. Oulkadi, S., Peters, B., Vliegen, AS. Thromboembolic complications of recreational nitrous oxide (ab)use: a systematic review. J Thromb Thrombolysis, 2022, 54, 4, 686-695.
9. Oussalah, A., Julien, M., Levy, J., Hajjar, O., Franczak, C., Stephan, C., Laugel, E., Wandzel, M., Filhine-Tresarrieu, P., Green, R., Guéant, JL. Global burden related to nitrous oxide exposure in medical and recreational settings: a systematic review and individual patient data meta-analysis, J Clin Med, 2019, 8, 4, 551.
10. Richardson PG. Peripheral neuropathy following nitrous oxide abuse. Emerg. Med. Australas, 2010, 22, 88e90.
11. Schallner, N., Goebel, U. The perioperative use of nitrous oxide: renaissance of an old gas or funeral of an ancient relict? Curr= Opin. Anaesthesio, 2013, 26, 354e360.
12. Sluyts, Y., Pals, P., Amir, R., Vanherpe, P. Recreational use of nitrous oxide may cause collateral neurological damage, Acta Neurol Belg, 2021, 121, 4, 1097-1099.
13. Swart, G., Blair, C., Lu, Z., Yogendran, S., Offord, J., Sutherland, E., Barnes, S., Palavra, N., Cremer, P., Bolitho, S., Michael, Halmagyi, G. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy, Eur J Neurol, 2021, 28, 12, 3938-3944.
14. van den Hoven, C., Lambrechts, S., Reynders, T. Neuro-image: nitrous oxide-induced myelopathy due to vitamin B(12)deficiency, Acta Neurol Belg. 2022, 122, 1, 203-205.
15. Winstock, A. Global Drug Survey 2019 8th Annual Survey Key Findings Report. https://www.globa ldrug survey.com/wp-content/theme s/globa ldrug surve y/resul ts/GDS20 19-Exec- Summary.pdf2019.

Адрес за контакт:
доц. Теодора Чамова,
Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „ Александровска“, София,
е-мейл: teodoratch@abv.bg