

MIELOPATÍA CERVICAL SECUNDARIA AL CONSUMO RECREATIVO DE ÓXIDO NITROSO UNA AFECCIÓN EMERGENTE

PIERRICK LE BORGNE¹, JULES COLIN¹, PASCAL BILBAULT¹,
EMMANUEL ANDRES², NOEL LORENZO-VILLALBA²

¹Service des Urgences, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Francia, ²Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Francia

Resumen Se describe el caso de una paciente de 27 años que se presentó al servicio de urgencias por hipoestesia y parestesia de dos meses de evolución. El cuadro se inició en ambos pies, progresó en pocos días hasta las rodillas sin trastornos de la marcha y se acompañó de distonías en pulgar e índice de ambas manos. La analítica sanguínea incluyendo tóxicos fue negativa. La resonancia magnética medular mostró una imagen sugestiva de mielopatía o mielitis (C3-C5) sin otras anomalías sugestivas de enfermedad sistémica. El análisis bioquímico y el bacteriológico del líquido cefalorraquídeo fueron normales. Ante estos elementos se re-interrogó a la paciente en busca de consumo de tóxicos inusuales con la confirmación de consumo de óxido nitroso. La paciente fue internada para la realización de otros estudios que confirmaron la hipótesis diagnóstica del servicio de urgencias.

Palabras clave: óxido nitroso, mielopatía, vitamina B12

Abstract *Cervical myelopathy secondary to recreational nitrous oxide use: an emergent pathology.*

We describe the case of a 27-year-old female patient who presented to the emergency ward with hypoesthesia and paresthesia developing over the last two months, initially in both feet and progressing to the knees in a few days without associated gait disorders. Dystonia in the thumb and index finger of both hands was noted. Blood tests including toxic drugs were negative. The spinal magnetic resonance imaging was consistent with (C3-C5) myelopathy or myelitis without other abnormalities suggestive of systemic diseases. The biochemical and bacteriological analysis of the cerebrospinal fluid was normal. Because of these findings, the patient was re-interviewed to determine the consumption of unusual drugs, and nitrous oxide consumption was referred. The patient was admitted for further studies, which confirmed the diagnosis.

Key words: nitrous oxide, myelopathy, vitamin B12

El diagnóstico rápido de las mielopatías metabólicas y tóxicas es de vital importancia en la práctica clínica dado que en la mayoría de los casos estos trastornos son prevenibles y tratables. Los pilares básicos de su diagnóstico son una historia clínica completa, un examen neurológico minucioso y las investigaciones complementarias, incluida la resonancia magnética de la médula espinal. Las mielopatías metabólicas suelen tener un inicio insidioso y un curso crónico progresivo, mientras que las mielopatías tóxicas tienen un curso temporal más variable¹. Otros elementos de ayuda diagnóstica son los hábitos dietéticos, la residencia en zonas endémicas, la presencia de

comorbilidades y el uso de drogas recreativas. En este sentido, se ha constatado en Francia un aumento progresivo del uso de ciertas drogas recreativas como el óxido nitroso². El óxido nitroso, también conocido como el gas de la risa, es un anestésico utilizado en procedimientos quirúrgicos y odontológicos. Es consumido como droga recreativa, ya que provoca euforia.

Caso clínico

Mujer de 27 años que se presentó en el servicio de urgencias por hipoestesia y parestesia de dos meses de evolución. El cuadro se manifestó inicialmente en ambos pies y progresó hasta las rodillas en pocos días sin trastornos de la marcha. Esta sintomatología se acompañó de posiciones anómalas en los dedos de ambas manos con rigidez indolora del pulgar y el índice de evolución progresiva hasta hacerse permanente, lo que afectaba su vida cotidiana. Al interrogatorio, ella también describió falta de coordinación de los movimientos de las manos en la última semana. No refirió trastornos esfintereanos. No tenía sintomatología infecciosa, vacunación ni exposición sexual de riesgo.

Recibido: 15-III-2021

Aceptado: 27-V-2021

Dirección postal: Noel Lorenzo Villalba, Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France
e-mail: noellorenzo@gmail.com

En sus antecedentes médicos se destacan tres episodios de pancreatitis aguda de origen alcohólico (2012, 2018 y 2019), un episodio de colitis infecciosa en 2011. No sigue ningún tratamiento en la actualidad. Relató ser fumadora de entre 5 y 20 cigarrillos por día desde hace 10 años y negó el consumo de alcohol u otras sustancias. Es soltera y trabaja en una residencia de ancianos.

Al examen físico, la paciente estaba alerta y orientada en las tres esferas. La presión arterial era 120/70 mm Hg, la frecuencia cardíaca 77 latidos por minuto y la saturación de oxígeno 98% en aire ambiente. Al examen neurológico, no se detectaron anomalías de pares craneales ni déficit motor en los miembros superiores y 4+/5 en miembros inferiores sin déficit localizado. Las maniobras de Barré y Mingazzini eran normales así como las de dedo-nariz y talón-rodilla. La exploración de la sensibilidad reveló hipoestesia al tacto grueso y disestesia en la cara interna de las muñecas, palmas y todos los dedos de ambas manos, así como en los miembros inferiores desde los pies hasta las rodillas. No había alteraciones sensoriales profundas ni anomalías en la prueba del tacto. Los reflejos osteo-tendinosos estaban presentes y simétricos sin síndrome piramidal. Refería una sensación de descargas eléctricas en la superficie posterior de ambos miembros inferiores cuando se flexionaba el cuello (signo de Lhermitte). La marcha era estable sin ataxia, la marcha sobre los talones y las puntas de los pies era normal así como la marcha a ciegas. Se constataron episodios intermitentes de distonía no dolorosa en flexión de ambos pulgares y en extensión de ambos dedos índices, fluctuantes pero no distraíbles por las pruebas de cálculo mental.

Los ruidos cardíacos eran regulares sin soplos audibles y los pulsos periféricos presentes y simétricos. La auscultación pulmonar era normal y el examen abdominal anodino.

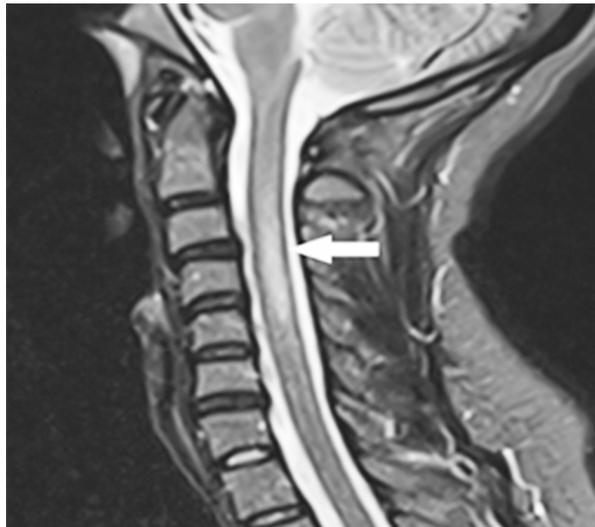
La analítica sanguínea mostró: leucocitos 9.0 G/l (3.9-10.5) con fórmula diferencial normal, Hb 12.4 g/dl (12.0-16.0) y plaquetas 526.0 G/l (150-400). La función hepática, renal y tiroidea era normal. El ionograma y las pruebas de coagulación eran normales. La proteína C reactiva era negativa (< 4.0) y la creatinfosfoquinasa (CPK) era normal. El *screening* toxicológico fue negativo para opiáceos, cannabis, cocaína y anfetaminas.

Se realizó una resonancia magnética medular en urgencias que mostró una hiperseñal medular extensa en T2 desde C3 a C5, finamente realizada tras la inyección de material de contraste, sin restricción de difusión, sugestiva de mielopatía o mielitis sin otras anomalías sugestivas de enfermedad sistémica (Fig. 1).

Las investigaciones se completaron en la sala de urgencias con la realización de una punción lumbar que mostró un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, proteínas 0.47 g/l (0.15-0.45), glucosa 3.36 mmol/l (2.22-3.85), albúmina 315 mg/l (130-350), albúmina (LCR/sérica) $\times 10^3$ 6.6 (< 6.5) e índice de Tibbling 0.43 (< 0.70). Solo se detectó una célula y un glóbulo rojo por mm³. El examen microbiológico directo y el cultivo del LCR fueron negativos, el examen anatomopatológico y la identificación de bandas oligoclonales fueron informados como negativos posteriormente. La PCR viral en el LCR fue negativa para citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus del herpes simple tipos 1 y 2, herpes 6, virus de la varicela zóster y enterovirus. La serología HIV resultó negativa.

Ante estos elementos clínicos, analíticos y radiológicos, se re-interrogó a la paciente con el objetivo de descartar un origen tóxico del cuadro. En esta ocasión nos refirió el consumo irregular de óxido nítrico durante un año con períodos mensuales sin consumo y posteriormente consumo de cien cartuchos al día hasta tres semanas previas a la consulta. Con estos elementos se decidió su ingreso al servicio de neurología con el diagnóstico probable de mielopatía inducida

Fig. 1.— Resonancia magnética medular muestra una hiperseñal medular extensa en T2 desde C3 a C5



por óxido nítrico, que fue confirmado posteriormente con los resultados de los siguientes análisis: homocisteína aumentada, vitamina B12 normal-baja, *bilan* autoinmune negativo, complemento normal, así como serología para HTLV 1/2, brucelosis, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, sífilis, toxocara, hidatidosis, equinococosis y esquistosomiasis.

Discusión

La paciente presentaba un cuadro de mielitis cervical C3-C5. La abolición de los reflejos rotulianos hizo sospechar un trastorno neuropático asociado y el contexto de consumo intenso de óxido nítrico orientó el diagnóstico etiológico. La mielitis cervical por consumo de óxido nítrico es un trastorno emergente. Se asemeja a la esclerosis combinada subaguda de la médula por hipovitaminosis B12, lo que se refleja en la hiperhomocisteinemia y los niveles altos de ácido metilmalónico. Sin embargo, en este caso no se debe a una deficiencia absoluta de vitamina B12 sino funcional por inactivación.

En efecto, el óxido nítrico provoca la inactivación irreversible de la vitamina B12, lo que da lugar a un cuadro clínico idéntico al de la deficiencia de vitamina B12. El óxido nítrico resulta en la oxidación del centro de cobalto de la cianocobalamina de la forma monovalente (reducida) a las formas bivalente y trivalente^{1,3}. Estas formas inactivas de vitamina B12 bloquean por un lado la metilación de la homocisteína requerida para la síntesis de metionina y por el otro la conversión de metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato. El bloqueo de estos dos procesos de transmetilación interfiere con la síntesis tanto de ADN como de mielina³.

La degeneración combinada subaguda de la médula espinal asociada a la toxicidad por óxido nítrico es clínica

y radiográficamente idéntica a la producida por deficiencia de vitamina B12^{4,5}. Este cuadro puede aparecer inclusive después de exposiciones breves como un procedimiento quirúrgico. El tratamiento consiste en administrar suplementos de vitamina B12 y evitar exposición al óxido nitroso⁶.

Las distonías intermitentes de las manos se pueden encontrar en los cuadros con afectación medular. Su mecanismo no está elucidado pero podría ser el resultado de una transmisión interneuronal no sináptica en las zonas desmielinizadas y responden bien al tratamiento con carbamazepina como en el caso presentado.

El contexto clínico, el aspecto radiológico y los resultados analíticos no eran sugestivos de una enfermedad autoinmune por lo tanto no se indicó tratamiento con corticoides sino suplementación con vitamina B12 y carbamazepina de liberación prolongada 200 mg dos veces al día.

El diagnóstico de la mielopatía por óxido nitroso requiere un alto índice de sospecha clínica ya que no se ha establecido ninguna prueba diagnóstica específica. Dado el aumento creciente del consumo recreativo de esa sustancia, esta etiología debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes jóvenes que se

presentan en el servicio de urgencias con resultados de estudios analíticos normales.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar⁴

Bibliografía

1. Parks NE. Metabolic and toxic myelopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2021; 27: 143-62.
2. Association française des centres d'addictovigilance. Micallef J, Mallaret M, Lapeyre-Mestre M, et al. Augmentation des complications sanitaires graves lors de l'usage non-médical du protoxyde d'azote en France. *Thérapie* 2021; 76: 53-4.
3. Flippo TS, Holder WD Jr. Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with vitamin B12 deficiency. *Arch Surg* 1993; 128:1391-5.
4. Oussalah A, Julien M, Levy J, et al. 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: 551.
5. Yuan JL, Wang SK, Jiang T, Hu WL. Nitrous oxide induced subacute combined degeneration with longitudinally extensive myelopathy with inverted V-sign on spinal MRI: a case report and literature review. *BMC Neurol* 2017; 17: 222-3.
6. Massey TH, Pickersgill TT, Peall KJ. Nitrous oxide misuse and vitamin B12 deficiency. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016215728.