

Nitroz Oksit Anestezisinin İndüklediği B12 Vitamin Eksikliğine Bağlı Miyelonöropati / *Myeloneuropathy Due to Vitamin B12 Deficiency Induced by Nitrous Oxide Anesthesia*

Esra Başar Gürsoy, Ahmet Hakyemez, Mehmet Kolukısa, Nilgün Vardar,
Banu Atasoy, Arif Çelebi

Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bilimsel Zemin: Nitroz oksit B12 vitaminini inaktive eden bir genel anestetik ajandır. Subklinik B12 vitamin yetmezliği rutin kullanılan nitroz oksit anestezisi ile semptomatik hale gelebilir. Sonuç olarak B12 yetmezliğine bağlı gastrointestinal, hematolojik ve nörolojik patolojiler ortaya çıkar.

Amaç: Bu yazıda nitroz oksit anestezisinin kullanıldığı tiroidektomi operasyonundan 6 hafta sonra B12 yetmezliğine bağlı subakut kombine dejenerasyon ve duysal aksonal nöropati gelişen 58 yaşında olgu sunulmuştur.

Bulgular: Ataksi, vibrasyon-pozisyon duyu kaybı, C4 seviyesine uzanan hipoestezi saptanan olguda yapılan incelemeler sonucu megaloblastik anemi, MR incelemelerinde servikal ve üst dorsal spinal kord posteromedialinde T2 görüntülemeye hiperintens sinyal değişikliği ve EMG'de duysal aksonal nöropati saptanmış ve B12 vitamin düzeyi düşük olarak bulunmuştur. B12 replasman tedavisinden 1 ay sonra hastanın kliniğinde düzelme ve 3 ay sonra tekrarlanan MR incelemelerinde lezyonlarda gerileme izlenmiştir

Sonuç: Postoperatif dönemde gelişen miyelopati, nöropati ve kognitif

değişikliklerde nitroz oksit anestezisinin indüklediği B 12 vitamin yetmezliği ayrıntılı tanıda düşünülmeli ve B12 replasman tedavisine erken dönemde başlanmalıdır.

ABSTRACT

Myeloneuropathy Due to Vitamin B12 Deficiency Induced by Nitrous Oxide Anesthesia

Background: Nitrous oxide is an general anaesthetic agent that inactivates vitamin B12. A subclinical vitamin B12 deficiency could be symptomatic with the use of nitrous oxide anesthesia. Neurological, gastrointestinal and hematological disorders occur as a result of B12 deficiency.

Objective: We describe a 58 year old patient introduced with subacute combined degeneration and sensorial axonal neuropathy associated with vitamin B12 deficiency 6 weeks after the thyroidectomy operation at which a nitrous oxide anesthesia was used.

Findings: The patient presented with ataxia, loss of vibration and positional sense and hypoesthesia extending towards to level C4. We found megaloblastic anemia, hyperintense T2 signals at cervical and

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12 eksikliği, nitroz oksit, subakut kombine dejenerasyon

Key words: Vitamin B12 deficiency, nitrous oxide, subacute combined degeneration

Yazışma Adresi: Dr. Esra Başar Gürsoy
Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği Adnan Menderes Bulvarı, Fatih, İSTANBUL
Tel: 0212 534 69 00 - 1456 azizeesra@superposta.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 30.03.2005
Revizyon İsteme Tarihi/Sent for revision: 05.04.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 25.04.2005

upper thoracic region in the posteromedial part of the spinal cord in cervical spinal MRI and electrophysiological evidence of sensorial axonal neuropathy. One month after the vitamin B12 replacement therapy, the patient's clinical symptoms were improved and an MRI reevaluation of the condition three months after the initiation of the therapy showed partial regression of spinal cord lesions.

Result: Vitamin B12 deficiency induced by nitrous oxide anesthesia should be differentially diagnosed in patients with an advancing myelopathy, neuropathy and cognitive changes during the postoperative period and vitamin B12 replacement therapy should be initiated at early stages.

GİRİŞ

Vitamin B12 yetmezliği hematolojik bulguların yanı sıra spinal kord, beyin, periferik sinirler ve optik sinirleri de etkileyen patolojilere yol açar.⁽¹⁾ En sık görülen nörolojik tutulum subakut kombine dejenerasyondur ve hastalığın erken tanısı tedavi edilebilir bir durum olması nedeniyle önem taşır.^(2,3) Subakut kombine dejenerasyon klinik olarak spinal kord posterior kolumna tutulumuna bağlı pozisyon ve vibrasyon duyusunda kayıp ve dizestezilere yol açar. Nöropatinin eşlik ettiği olgularda sıklıkla duysal aksonal tutulum saptanır. Bazı olgularda kognitif değişiklikler ve optik sinir tutulumu tabloya eklenir.⁽⁴⁾ Nitroz oksit anestezisi sonrası gelişen subakut kombine dejenerasyon olguları az sayıda bildirilmiştir.

OLGU

58 yaşında kadın hasta dengesizlik, yürüyememe ve ayaklarından göğsüne kadar uyuşma yakınması ile başvurdu. Hastada ilk yakınmaların 1 hafta önce ayaklarında uyuşukluk ile başladığı, bu uyuşukluğun gövdeye yayıldığı, dengesinin giderek bozulduğu ve bu süre içinde desteksiz ayakta duramaz hale geldiği öğrenildi. Hastanın soy geçmişinde özellik yoktu. Özgeçmişinde 1994 yılında kolesistektomi, yatışından 2 ay önce de multinodüler guatr nedeniyle tiroidektomi operasyonu öyküsü vardı. Hastanın nörolojik muayenesinde kranial alanla ilişkili patoloji saptanmadı. Kas gücü değerlendirmesinde iki yanlı üst ekstremiteler ve alt ekstremiteler proksimallerinde kas güçleri tam, iki yanlı alt ekstremiteler distal kas gruplarında 4/5 bulundu. Derin tendon refleksi iki yanlı biceps, triceps ve stiloradial refleksi normoaktif, iki yanlı patella refleksi hipoaktif olarak

değerlendirildi, iki yanlı Aşil refleksi alınamadı. Taban derisi refleksi iki yanlı ekstansör yanıt veriyordu. Yüzeysel duyu muayenesinde C4 düzeyine kadar hipoestezi, ekstremiteler distallerinde anestezi mevcuttu. Her 4 ekstremitelerde vibrasyon ve pozisyon duyusu alınamadı. Hasta desteksiz ayakta duramıyordu, trunkal ataksi mevcuttu. Hastanın biokimyasal incelemeleri normal sınırlar içinde idi. Hemogramında RBC: 3.58 M/ul (Normal:4,04-6,13), Hgb: 12,4 g/dl (Normal: 12,2-18,1), Hct: 37%, MCV: 103fL (Normal: 80-97), MCH: 34,6 pg (Normal: 27-31,2), RDW:15,4 (Normal: 11,6-14,8) olarak bulundu. Elektrofizyolojik incelemede iki yanlı peroneal sinir duysal aksiyon potansiyelleri kaydedilemedi, iki yanlı sural ve mediyan sinir duysal aksiyon potansiyel amplitüdüleri düşük bulundu. Motor ileti incelemeleri ve iğne EMG bulguları normaldi. Alt ve üst ekstremitelerde SEP yanıtları kaydedilemedi. BOS inceleme sonuçları normaldi. C4 düzeyini altında duyu kusuru nedeniyle istenen servikal MR görüntülemesinde servikal ve üst dorsal spinal kord posteromedial bölümünde simetrik tarzda ve her iki serebellar hemisfer inferolateral bölümünde T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens sinyaller saptandı. Hastanın megaloblastik anemisi nedeniyle istenen B 12 vitamin düzeyi 143 pg/ml (Normal: 193-982 pg/ml) olarak bulundu. Servikal MR bulguları ile birlikte olgu B 12 hipovitaminoza bağlı subakut



Resim 1.

kombine dejenerasyon olarak değerlendirildi (Resim 1, 2: Servikal spinal MR incelemesinde T2 ağırlıklı sagittal ve aksiyel kesitlerde servikal ve üst dorsal spinal kord posteromedialinde hiperintens sinyaller). Hastanın gastroskopi incelemesi normal bulundu. 2 ay önce hastanemizde tiroidektomi operasyonu olan hastanın dosya bilgileri tarandı, tetkiklerinde MCH'da hafif yükselme (33,6 pg) dışında özellik saptanmadı. Nitroz oksit anestezinin operasyonda kullanılması ile subklinik B12 hipovitaminozun semptomatik duruma gelmesi göz önünde bulundurularak Anesteziyoloji kliniği ile görüşüldü ve operasyonda nitroz oksit anestezisinin kullanıldığı öğrenildi. Nitroz oksit anestezinin indüklediği subakut kombine dejenerasyon tanısı ile hastaya 10 gün parenteral B12 vitamin tedavisi uygulandı ve haftada bir dozda idame tedavisine geçildi. Hastanın semptomlarında 1 ay içinde kısmi düzelleme saptandı, hasta desteksiz yürüyebilir duruma geldi, kas gücü ve derin tendon refleksleri muayenesinde değişikli olmadı, yüzeysel duyu muayenesi normaldi, hastanın alt ekstremitelerinde parestezik yakınmaları vardı. Hastanın yatışından 3 ay sonra yapılan kontrol amaçlı servikal MR incelemesinde posterior santral bölgelerde T2 ağırlıklı incelemede minimal hiperintens sinyal değişikliği saptandı. (Resim 3, 4: Tedavinin 3. ayındaki servikal spinal MR incelemesi:

Sagittal ve aksiyel T2 görüntülemelerde ilk MR'la karşılaştırıldığında lezyonlarda belirgin gerileme saptandı).

TARTIŞMA

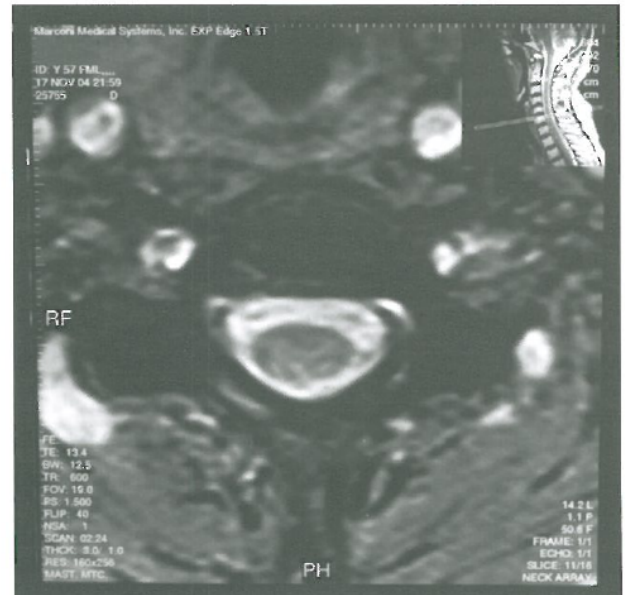
Vitamin B 12 yetmezliği hematolojik, gastrointestinal, nörolojik bozukluklara yol açar. Gastrointestinal semptomlar glossit, gastrit, ikter veya diyare şeklinde görülebilir. Nörolojik tutulum olguların yaklaşık %75'inde saptanır. Bu tutulumlar periferik nöropati



Resim 3.



Resim 2.



Resim 4.

(sıklıkla simetrik duysal aksonal form), kraniyal nöropatiler (anosmi, tat duysusu kaybı, görme kaybı), ensefalopati (kognitif değişiklikler, kişilik değişiklikleri, depresyon, psikoz), miyelopati (ataksi, spastik parezi, sfinkter disfonksiyonu, impotans) şeklindedir, bir çok hastada bu semptomların kombinasyonu saptanır.⁽⁹⁾ Megaloblastik anemi sıklıkla tanıya götüren erken bulgudur,⁽⁴⁾ fakat hematolojik bulgular ortaya çıkmadan da nörolojik tutulum saptanabilir.⁽⁶⁾

Kobalamin homosisteinden metiyonin sentezini sağlayan metiyonin sentetaz enziminin katalizörüdür ve metiltetrahidrofolattan metil grubu homosisteinden methionin oluşumu için transfer edilir. Bu süreçte metiltetrahidrofolat tetrahidrofolata dönüşür. Tetrahidrofolat pürinler ve timin sentezinde anahtar role sahiptir. Bu nedenle eksikliği hızlı proliferen olan dokularda primer hasara yol açar. Kobalamin ayrıca metilmalonil CoA'dan süksinil CoA'ya dönüşümü sağlayan metilmalonil coenzim A mutaz enzimi için de katalizördür. Bu yol bloke olursa metilmalonil CoA metilmalonikasite hidrolize olur. Kobalamin eksikliğinde santral sinir sistemi hasarı methionin eksikliğine bağlı miyelin basic proteinin azalmış metilasyonuna bağlanmaktadır.^(5,7) Ayrıca miyelin kılıfında anormal yağ asiti birikimi de patofizyolojide yer alır.^(5,8)

Nitroz oksit inhalan bir genel anestetik ajandır. Aktif vitamin B12 (Metilkobalamin) indirgenmiş formda kobalt (Co+) içerir. Nitroz oksit monovalan kobaltı geri dönüşümsüz oksidasyon ile bi- ve trivalan formlarına dönüştürür ve B12 vitamini inaktif hale gelir.⁽⁹⁻¹⁰⁾ Nitroz oksitin yol açtığı vitamin B12 inaktivasyonu sonucu methioninsentaz reaksiyonu inhibe olur, methionin üretimi azalır ve intraselluler inaktif metiltetrahidrofolat birikimi olur. Metiyonin sentezi yolundaki bu blok nedeniyle öncelikle eritrositlerde megaloblastik değişiklikler, anemi ve demiyelinizasyon gelişir.^(9,10) Normal bireylerde genel anestezide kullanılan nitroz oksidin inaktive ettiği B12 vitamini yerine kullanılacak yeterli düzeyde B12 vitamini bulunması nedeniyle klinik semptomlar ortaya çıkmaz, fakat subklinik B12 vitamin eksikliği olan hastalarda nitroz oksit kullanılması kalan Vitamin B12'nin de tükenmesine ve klinik nörolojik bulgulara yol açar.⁽⁹⁻¹¹⁾

Nitroz oksit ile Vitamin B12 etkileşimi uzun yıllardır bilinmektedir. 1978'de nitroz oksit kronik kullanımına bağlı miyelonöropati bildirilmiştir.^(9,10,12) İlk kez 1986'da Schilling tarafından subklinik vitamin B12 eksikliği olan iki olguda rutin nitroz oksit anestezisi sonrası spinal kordda subakut kombine dejenerasyon gelişimi tanımlanmıştır.⁽¹³⁾ Schilling'in bu bildirisinden sonra rutin nitroz oksit kullanımı sonrası gelişen miyelopati olguları az sayıda bildirilmiştir.^(9,10,11,14) Bizim olgumuzda da yakınmaların başlangıcından 6 hafta önce yapılan tiroidektomi operasyonu sırasında nitroz oksit anestezisi mevcuttu. Olgumuzda bu süre içinde gelişen megaloblastik anemi, subakut kombine dejenerasyon ve duysal aksonal periferik nöropati subklinik B12 yetmezliğinin nitroz oksit kullanımı ile semptomatik duruma gelmesi ile açıklanabilir.

Subakut kombine dejenerasyonda patolojik değişiklikler erken dönemde intramiyelinel vakuoller ve miyelin lamellerinde ayrışma ile karakterize miyelin kılıflarında şişme şeklindedir. Daha sonra küçük odaklar halindeki bu değişiklikler birleşme gösterir. Kronik dönemde aksonal tutulum ve gliosis ortaya çıkar. Bu değişiklikler sıklıkla medulla spinalisin servikal ve üst torasik segmentlerinde posterior kolonlarda başlar. Patolojik değişiklikler bu bölgelerde sınırlı kalmayıp lateral ve anterior kolonlara yayılabilir.^(1,3,8)

Subakut kombine dejenerasyonun MR görüntülemelerinde servikal ve torasik spinal kordda artmış su içeriğine bağlı T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens sinyal değişikliği saptanır, bazı olgularda kan beyin bariyeri yıkımına bağlı kontrast tutulumu bildirilmiştir.^(3,4,8,9,11,15-18) Sıklıkla posterior kolonda saptanan bu değişiklikler anterolateral uzanım gösterebilir. MR ile saptanan bu değişikliklerin tedavi ile birlikte klinik semptomların düzelmesi ile veya semptomlar düzelmeden önce gerileme gösterdiği bildirilmiştir.^(3,4,15,17) Bizim olgumuzda servikal ve üst torakal spinal kord posteromedial bölümünde saptanan T2 hiperintens sinyaller subakut kombine dejenerasyon ile uyumlu bulundu ve tedavinin 3. ayındaki incelemede klinik düzelleme ile birlikte MR lezyonlarında regresyon saptandı.

B12 vitamin yetmezliğine bağlı subakut kombine

dejenerasyonun yanı sıra periferik nöropati de bildirilmiştir. Nöropati sıklıkla duysal aksonal tiptedir. Nadir olgularda B12 vitamin yetmezliğine bağlı demiyelinizan nöropati saptanmıştır.^(2,4,19) Olgumuzda da subakut kombine dejenerasyonla birlikte duysal aksonal nöropati saptandı.

Olgumuzda klinik semptomlarla birlikte B12 vitamin düzeyinin düşük olması bizi tanıya götürdü. Fakat subakut kombine dejenerasyon saptanan hastaların yaklaşık %5'inde B12 vitamin seviyesi normal bulunabilir, bu durumda serum ve idrarda homosistein ve metilmalonik asit metabolitlerinin yüksek bulunması tanıyı destekler. Ayrıca serum B12 vitamin düzeyi ile nörolojik semptomların şiddeti arasında korelasyon yoktur.^(3,5,7,9,20)

Sonuç olarak postoperatif dönemde ortaya çıkan kognitif değişiklikler, miyelopati ve nöropati olgularında nitroz oksit anestezinin indüklediği B12 vitamin eksikliği akla gelmeli, B12 vitamin düzeyi normal sınırlarda bulunsa da homosistein ve metilmalonik asit düzeyleri belirlenmelidir. B12 vitamin replasman tedavisinin en kısa zamanda başlanması disabilitenin azaltılması açısından büyük önem taşır. Subakut kombine dejenerasyon olgularında spinal MR tanı ve tedavinin takibinde güvenilir bir inceleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Victor M, Ropper AH Adam's and Victor's Principles of Neurology Seventh Edition , New York, Mc Graw-Hill Yayın; 2001: Adams S:1218-1223
2. Thomas PK. Editorial commentary. Subacute combined degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 807
3. Ertan S, Tanrıverdi T, Kızıltan G, Tata G Complete resolution of myelopathy in a patient with vitamin B12 deficiency: A case report The Internet Journal of Neurology 2003; 2 (1)
4. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lücking CH Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging findings J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 822-827
5. Fritschi J, Sturzenegger M Spinal MRI supporting myelopathic origin of early symptoms in unsuspected cobalamin deficiency. Eur Neurol 2003; 49: 146-150
6. Lindenbaum j, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318: 1720-1728
7. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency Neurology 1995; 45: 1435-1440
8. Iwata K, O'Keefe GB, Karanas A Neurologic Problems Associated with Chronic Nitrous Oxide Abuse in a Non_Healthcare Worker Am J Med Sci 2001; 322 (3): 173-174
9. Sesso RMCC, lunes Y, Melo ACP Myeloneuropathy following nitrous oxide anesthesia in a patient with macrocytic anaemia Neuroradiology 1999; 41: 588-590
10. Flippo TS, Walter DH Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with vitamin B12 deficiency Arch Surg 1993; 128: 1391-1395
11. Ilniczky S, Jelencsik I, Kenez J, Szirmai I MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia- two cases Eur Jour Neurol 2002; 9: 101-102
12. Layzer RB Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. Lancet 1978; 2: 1227-1230
13. Schilling RF Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12 deficient subjects? Jama 1986; 255: 1605-1606
14. Marie RM, Le Biez E, Busson P Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy. Arch Neurol 2000; 57: 380-382
15. Berlit P, Ringelstein A, Liebig T Spinal MRI precedes clinical improvement in subacute combined degeneration with B12 deficiency Neurology 2004; 63 (3): 592
16. Yamada K, Shrier DA, Tanaka H, Yamaguchi Y A case of subacute combined degeneration: MRI findings. Neuroradiology 1998; 40: 398-400
17. Srikanth SG, Jayakumar PN, Vasudev MK, Taly AB, Chandrashekar HS MRI in subacute combined degeneration of spinal cord: a case report and review of literature Neur India 2002; 50 (3): 310-312
18. Scherer K Neurologic manifestations of vitamin B12 deficiency New Engl J Med 2003; 348 (22): 2208
19. Heyer EJ, Simpson DM, Wollner IB, Diamond SP Nitrous oxide: Clinical and electrophysiological investigation of neurologic complications Neurology 1986; 36:1618-1622
20. Healton EB, Savage DG, Bruste JCM, Garret TJ, Lindenbaum J Neurologic aspects of cobalamin deficiency Medicine 1991; 70: 229-24