

文章编号:1003-2754(2023)09-0844-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2023.0186



短篇与个案报告

铜缺乏性脊髓病1例报告及文献复习

贾沛哲, 臧立会, 王敬华, 李鹏飞, 熊莉, 许向华

摘要: 铜缺乏性脊髓病(copper deficiency myelopathy, CDM)是由于铜缺乏导致的神经系统变性疾病,可引起脊髓后索、侧索及周围神经病变,出现感觉性共济失调、痉挛性瘫痪及周围神经损害等症状,同时伴有贫血和(或)中性粒细胞减少血液系统异常。CDM临床上非常罕见,少有报道,易漏诊、误诊。笔者现报告1例CDM患者的临床资料和诊治过程,并结合相关文献进行复习,以期临床工作者提供参考。

关键词: 铜缺乏; 脊髓病; 脊髓亚急性联合变性

中图分类号: R745.4

文献标识码: A

Copper deficiency myelopathy: A case report, peizhe literature review JIA Peizhe, ZANG Lihui, WANG Jinghua, et al. (Department of Neurology, The Hospital of 82nd Group Army of Chinese PLA, Baoding 071000, China)

Abstract: Copper deficiency myelopathy (CDM) is a degenerative disease of the nervous system as a result of copper deficiency. It can affect the posterior cord, lateral cord, and peripheral nervous system to cause sensory ataxia, spastic paralysis, and peripheral nerve damage. Anemia and/or neutropenia are among accompanying abnormalities. CDM is so rare and little reported that there is a high probability of a miss diagnosis or misdiagnosis. In this article, we present the clinical data and diagnosis and treatment process of a patient with CDM, and reviewed relevant literature, in order to provide a reference for clinical workers.

Key words: Copper deficiency; Myelopathy; Subacute combined degeneration of spinal cord

铜缺乏性脊髓病(copper deficiency myelopathy, CDM)是由于铜缺乏导致的神经系统变性疾病,可引起脊髓后索、侧索及周围神经病变,出现感觉性共济失调、痉挛性瘫痪及周围神经损害等症状,同时伴有贫血和(或)中性粒细胞减少血液系统异常^[1]。CDM临床上非常罕见,少有报道,易漏诊、误诊。笔者现报告1例CDM患者的临床资料和诊治过程,并结合相关文献进行复习,以期临床工作者提供参考。

1 病例资料

患者,女,54岁,因“行走不稳10个月”入院。患者于2022年3月开始无明显诱因出现行走不稳,双下肢僵硬和抬步费力,踩地不实感,如踩棉花样,缓慢加重,伴四肢末梢麻木感,无头痛、恶心、呕吐,无发热、腹痛、腹泻,无视物成双,无耳鸣及听力下降,无言语不利、口角歪斜,无饮水呛咳、吞咽困难,无肢体抽搐及意识障碍。于2022年5月28日发现贫血在我院消化科住院诊治,予以输血治疗6d后出院,血常规检查(见表1)。2023年1月12日患者因行走不稳症状加重,需他人搀扶下完成行走,再次来我院就诊,由门诊收入我科。既往2015年5月因胃癌在我院普外科行胃全切除术,近1年饮食差。入院查体:体温36.3℃,脉搏74次/min,呼吸20次/min,血压111/75 mmHg,体重42 kg,身高152 cm, BMI 18.2 kg/m,基本体格示营养差,贫血弱,头发苍白(见图1),中上腹可见一长约12 cm陈旧性手术瘢痕,心肺查体未见明

显异常,神志清楚,言语流利,双侧瞳孔等大等圆,直径3.0 mm,光反射灵敏,眼球各方向运动尚可,无复视,无眼震,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,示齿口角无歪斜,双上肢肌力V级,双下肢肌力V级,肌张力正常,双侧轮替试验、指鼻试验及跟膝胫试验欠稳准。双侧肘膝关节以下浅感觉减退,双下肢深感觉减退,双侧膝、跟腱反射减弱,双侧病理征阳性,脑膜刺激征阴性, Romberg征阳性。实验室检查:血常规,红细胞数低、体积变大,余见表1。血清铜534.5 μg/L(参考值800~1 550 μg/L),铜蓝蛋白12.7 mg/dl(参考值16~45 mg/dl),24 h尿铜12.25 μg/24 h(参考值15~60 μg/24 h),血清锌12.31 mg/L(参考值4.8~9.3 mg/L),维生素B12 925.0 pg/ml(参考值200~1 100 pg/ml),同型半胱氨酸62.1 μmol/L(参考值0~20 μmol/L),叶酸7.19 ng/ml(参考值5.21~20 ng/ml)。血清铁三项,总铁结合力33.1 μmol/L(参考值45~75 μmol/L)、总蛋白48.6 g/L(参考值60~85 g/L)、转铁蛋白0.84 g/L(参考值2~3.6 g/L),不饱和铁结合力16.0 μmol/L(参考值31~51 μmol/L)。肝功能,总胆红素30.0 μmol/L(参考值1.7~25 μmol/L)、直接胆红素7.7 μmol/L(参考值0.001~7 μmol/L)、间接胆红素22.3 μmol/L(参考

收稿日期:2023-04-30;修订日期:2023-06-15

作者单位:(中国人民解放军陆军第八十二集团军医院神经内科,河北保定071000)

通信作者:贾沛哲, E-mail:jiapzhe@sohu.com

值 $0.001\sim 7\ \mu\text{mol/L}$ 、白蛋白 $32.8\ \text{g/L}$ (参考值 $40\sim 55\ \text{g/L}$)。尿常规、粪便常规正常,肾功能、血脂、血糖、糖化血红蛋白、心肌酶、红细胞沉降率、电解质、凝血功能、甲功五项和肿瘤标志物未见异常。乙肝五项及丙肝抗体、人免疫缺陷病毒抗体、梅毒螺旋体抗体均阴性。腰椎穿刺压力正常,脑脊液(CSF)常规、生化、细胞及微生物检查未见异常。心电图、胸部CT、腹部超

声、心脏超声和颈部血管超声未见明显异常。肌电图示:右正中、尺神经运动传导速度波幅减低,右第一骨间肌可见自发电位,运动单位电位时限增宽电压升高,右外展拇短肌运动单位电位时限增宽,左胫神经运动传导速度波幅减低。头部和腰椎MRI未见明显异常。颈椎MRI示:颈2-4椎体水平脊髓后索可见条状长 T_2 信号影,轴状位呈斑点状异常信号改变(见图2)。

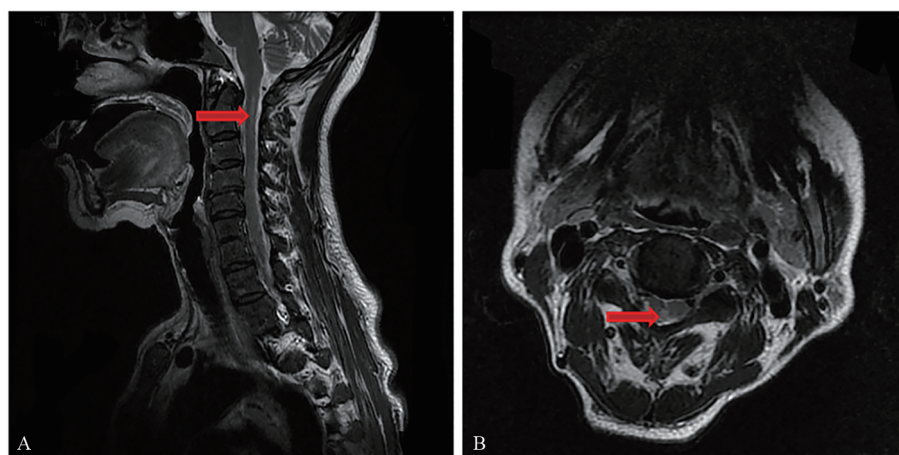
表1 血常规治疗前后实验室检查

项 目	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗后	参考值
	2022年5月28日	2022年6月2日	2023年1月12日	2023年1月19日	2023年4月8日	
白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	2.02	2.66	1.81	2.36	8.57	3.5~9.5
嗜中性粒细胞比率(%)	31.14	32.7	20.7	19.52	74.20	40~75
淋巴细胞比率(%)	63.4	62.0	51.9	69.9	19.8	20~50
血红蛋白(g/L)	44.2	92.0	60.0	98	133.0	115~150
红细胞($\times 10^{12}/\text{L}$)	1.14	2.80	1.54	2.76	4.58	3.8~5.1
红细胞平均体积(fl)	114.04	97.10	117.50	102.20	90.80	82~100
平均血红蛋白量(pg)	38.6	32.9	39.0	35.5	29.0	27~34
平均血红蛋白浓度(g/L)	338	338	331	348	320	316~354
血小板($\times 10^9/\text{L}$)	60	40	56	46	195	125~350



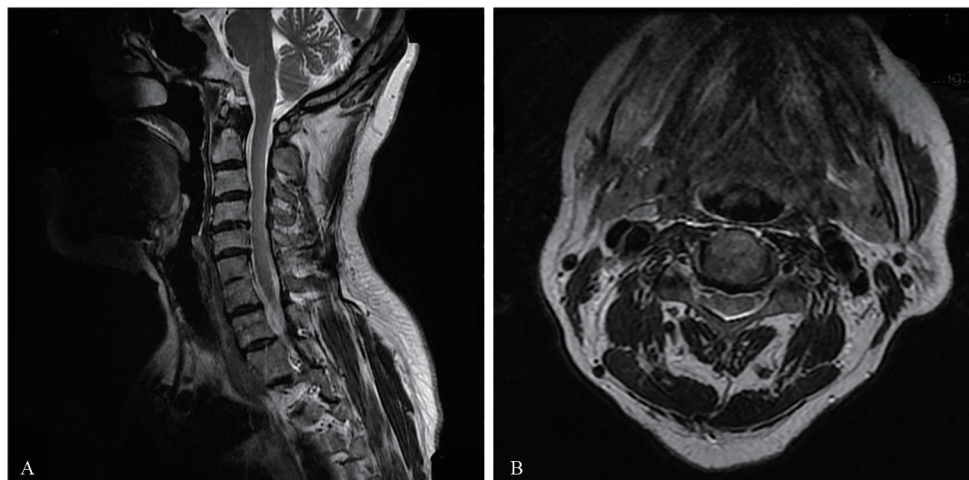
图1 患者基本体格检查

临床诊断:铜缺乏性脊髓病。入院后给予葡萄糖酸铜 $2\ \text{mg}$,口服每日1次,嘱一个月后改为 $4\ \text{mg}$,口服每日1次;甲钴胺片 $0.5\ \text{mg}$,口服每日3次;输血等对症治疗。治疗8d后症状稍好转出院,复查血常规见表1,嘱继续口服“葡萄糖酸铜、甲钴胺片”药物治疗,定期复查血常规、铜锌指标和颈椎MRI等。3个月后症状缓解,复查血常规正常范围(见表1),血清铜 $924.2\ \mu\text{g/L}$,铜蓝蛋白 $25.8\ \text{mg/dl}$,血清锌 $5.1\ \text{mg/L}$,维生素B12 $815.0\ \text{pg/mL}$,颈椎MRI示:颈2-4椎体水平脊髓后索信号影消失(见图3)。嘱葡萄糖酸铜 $4\ \text{mg}$,长期口服每日1次;甲钴胺片 $0.5\ \text{mg}$,口服每日1次;定期复诊。



A: 矢状位示脊髓后索可见条状长 T_2 信号影(箭头所示); B: 轴状位示斑点状异常信号(箭头所示)。

图2 颈椎MRI检查(2023年1月12日)



治疗3个月后复查矢状位(A)和轴状位(B)异常信号影消失。

图3 颈椎MRI检查(2023年4月8日)

2 讨论

CDM是因体内铜缺乏导致神经系统髓鞘结构完整性改变的疾病,主要累及脊髓后索、侧索及周围神经,常表现为四肢无力及浅感觉异常,感觉性共济失调,深感觉障碍,肌张力增高,腱反射减弱或亢进,病理征常为阳性等。少数可累及脑组织和视神经损害,出现认知功能障碍及视力下降等表现^[2]。

铜是人体必需的微量元素之一,机体主要从食物和饮水中获取,摄入后从胃肠道吸收入血,经门静脉循环进入肝组织储存和利用,在肝细胞形成铜蓝蛋白后,转运至全身各系统,提供铜离子作为辅助因子或结构组成部分,在组织中与多种酶或蛋白结合,调节机体的生理活动。过量的铜在肝脏内降解,由胆汁排出至肠道,大部分随粪便排出体外,小部分再重吸收。铜的吸收、转运、储存、利用和排泄过程共同决定了铜代谢稳态的调节过程,任何一环节障碍导致铜含量的过多或过少均会造成机体损害^[3]。例如肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, 又称 Wilson's disease, WD)因铜排泄受阻,过量铜聚集全身多个组织器官,从而出现肝病、神经和精神症状、角膜K-F环、肾损害、骨关节病等受损的表现^[4]。

铜在人体内主要存在于氧化酶中,涉及机体氧的电子传递和氧化还原反应,已证实铜参与30多种重要酶的组成和活化,如细胞色素C氧化酶、铜-锌超氧化物歧化酶、多巴胺-β-羟化酶、单胺氧化酶、赖氨酰氧化酶、铜氧化酶(铜蓝蛋白)和酪氨酸酶(参与黑色素合成)等^[5]。这些含铜酶对机体代谢、生长发育和免疫防御等方面发挥重要作用,尤其在维持正常造血和神经系统等功能中起到关键作用^[6]。

CDM以贫血和(或)中性粒细胞减少及神经系统损害最为常见,类似于脊髓亚急性联合变性(sub-

acute combined degeneration of spinal cord, SCD),贫血多为巨幼细胞或正常性,少数为小细胞性,可伴有中性粒细胞减少,少数有淋巴细胞和血小板减少^[7]。神经系统损害为髓鞘合成障碍及髓鞘病变,病理组织学改变主要为脊髓后索及侧索白质的变性,颈段及胸段的病变最为常见,严重时累及大脑白质和视神经;周围神经病变为髓鞘脱失和轴突损害^[8]。

首先,铜缺乏引起细胞色素C氧化酶活性减低,ATP生成减少,神经髓鞘磷脂和血小板合成受阻,出现神经髓鞘形成障碍和血小板减少^[6,9]。并且,铜缺乏能导致甲硫氨酸合成酶等酶类功能异常,造成甲硫氨酸循环合成受阻,四氢叶酸再生障碍,叶酸利用率减少,出现叶酸缺乏和同型半胱氨酸浓度增加,相应的脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)和神经髓鞘形成障碍,导致贫血和神经纤维髓鞘脱失、轴突变性^[10]。此外,铜离子能直接与DNA结合,在DNA两条链中形成架桥,形成金属络合物,在维持核酸结构的稳定性起关键作用,缺乏能引起贫血。

铜对维持人体正常免疫系统的结构和功能发挥重要作用,铜缺乏造成免疫器官损伤,中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞数量生成减少,同时免疫细胞出现变性和坏死现象,例如铜缺乏时中性粒细胞的铜-锌超氧化物歧化酶活性降低,导致中性粒细胞过氧化物产生,中性粒细胞功能损害。这些病变是可逆的,随着补铜后免疫细胞的数量和功能恢复正常^[11]。

CDM因血清铜、铜蓝蛋白水平低下引起,但是不能作为诊断唯一标准,神经影像学 and 电生理检查对本病的定位诊断和疗效评估有重要作用。典型的CDM在MRI矢状位上常表现为脊髓后索和侧索条状长T₂信号,通常不强化,颈髓及胸髓最常受累,在横轴位上颈胸髓为斑点状异常信号改变,部分患者

脊髓MRI可无异常征象;而SCD在MRI上以颈髓及上段胸髓最常受累,矢状位上常表现为脊髓后索和侧索长条状或斑点状长 T_1 、长 T_2 信号,在横轴位上颈髓为典型的“倒V字征”“反兔耳征”,胸髓为“哑铃”或“双筒望远镜”形^[12]。CDM经治疗后MRI上病灶可缩小或无变化,与临床症状和体征的变化相关。神经电生理检查可有轴性多发性感觉运动神经病表现,以感觉神经受累常见;体感诱发电位有中枢性或周围性感觉通路传导障碍^[13]。

现CDM诊断标准^[14]:(1)亚急性或慢性起病;(2)有引起低铜、锌过量等易患因素;(3)贫血和(或)中性粒细胞减少,少数全血细胞减少;(4)临床表现有痉挛性瘫痪、感觉性共济失调及周围神经损害等表现;(5)血清铜、铜蓝蛋白以及24h尿铜水平低下,血清锌水平可正常或增高,可有尿锌水平增高;(6)脊髓MRI检查可有颈、胸段后索出现长 T_2 异常信号。本例患者慢性病程,既往有胃全切除术史,长期饮食差,实验室检查示全血细胞减少,血清铜、铜蓝蛋白和24h尿铜减低及血清锌增高,结合患者具有CDM的典型症状、体征、电生理检查及影像学特征,CDM诊断明确。而对于WD实验室检查同样出现血清铜、铜蓝蛋白减低,但是24h尿铜是明显增加^[4]。

目前,对于CDM患者的治疗,最方便、有效的是口服铜制剂,包括葡萄糖酸铜、枸橼酸铜、硫酸铜和醋酸铜等,如病情较重者可在口服铜制剂之前给予静脉补铜,以迅速补充体内铜储备及防止临床症状加重。相关文献报道^[15,16]维生素B12缺乏导致的SCD与CDM的临床特征及影像学表现极其相似,同时二者疾病可以并存,补铜时应注意补充维生素B12。多数患者经补铜治疗后,血象和铜指标参数基本恢复正常,但神经症状改善较缓慢,甚至无明显变化^[17]。所以,在临床诊治中加强随访,尤其注意血液学参数和脊髓MRI的动态复查,随时调整治疗方案将有助于提高诊治经验。

综上所述,CDM起病隐匿,发病率低,临床表现复杂多样,易与SCD相混淆,在临床工作中提高对该病的认识,及早完善相关检查明确病因,并给予针对性治疗,能避免神经系统损害,改善预后。

伦理学声明:本研究方案经由中国人民解放军陆军第八十二集团军医院医院伦理委员会审批(编号:20230028),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:贾沛哲负责设计论文框架、起草论文;臧立会负责实验操作、研究过程的实施;王

敬华负责数据收集、统计学分析、绘制图表;李鹏飞负责论文修改;贾沛哲负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy [J]. J Neurol, 2010, 257(6): 869-881.
- [2] Kumar G, Goyal MK, Lucchese S, et al. Copper deficiency myelopathy can also involve the brain stem [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32(1): E14-E15.
- [3] 刘骏达, 钟薇薇, 鲁显福, 等. 铜死亡与铜代谢相关疾病研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2022, 32(4): 318-325.
- [4] Shribman S, Marjot T, Sharif A, et al. Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(6): 560-575.
- [5] Lorincz MT. Wilson disease and related copper disorders [M]//Neurogenetics, Part I. Amsterdam: Elsevier, 2018: 279-292.
- [6] 付鹏钰, 韩 涵, 叶 冰, 等. 微量元素铜对人体健康的影响 [J]. 河南预防医学杂志, 2021, 32(12): 888-892.
- [7] Urtiaga S, Terrero R, Malumbres M, et al. Myelopathy secondary to copper deficiency: the great imitator [J]. Neurologia, 2018, 33(4): 278-281.
- [8] 张颖冬, 梁秀龄. 获得性铜缺乏性脊髓病研究进展 [J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(6): 430-432.
- [9] 王吉耀, 葛均波, 邹和建. 实用内科学 [M]. 16版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 913-914.
- [10] 张 杰, 喻绪恩, 艾文龙, 等. Wilson病过度驱铜致铜缺乏周围神经病一例并文献复习 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(11): 919-924.
- [11] 王 莹, 蔡 威, 于黎华. 铜缺乏对免疫功能的影响 [J]. 中国临床营养杂志, 2004, 2: 141-145.
- [12] Matsuura H, Nakamura T. Inverted V sign: subacute combined degeneration of the spinal cord [J]. QJM Int J Med, 2018, 111(1): 65-66.
- [13] 高丽霞, 晏 峰, 汤亚男, 等. 铜缺乏性脊髓病临床分析 [J]. 中国临床神经科学, 2012, 20(4): 420-423.
- [14] 汤亚男, 高丽霞, 卢丽萍. 铜缺乏性脊髓病诊治进展 [J]. 中馈与神经疾病杂志, 2013, 30(7): 664-665.
- [15] Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback) [J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(10): 1371-1384.
- [16] Nakamura T, Nishi M, Rikitake M, et al. A case of subacute combined degeneration of the spinal cord due to folic acid and copper deficiency [J]. Brain Dev, 2019, 41(1): 111-115.
- [17] Roland Seifert C, Didrihson I, Isensee C. Neurological and hematological recovery following copper replacement in severe copper deficiency-induced myelopathy and cytopenia [J]. Clin Neurol Neurosci, 2021, 5(1): 1.

引证本文: 贾沛哲, 臧立会, 王敬华, 等. 铜缺乏性脊髓病1例报告及文献复习 [J]. 中馈与神经疾病杂志, 2023, 40(9): 844-847.