

8. Cha CH, Patten BM. Amyotrophic lateral sclerosis: Abnormalities of the tongue on magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1989;25:468–72.
9. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escurial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293–9.

H.R. Martínez^{a,c,*}, C.E. Escamilla-Ocañas^a,
M.T. González-Garza^b y J.E. Moreno Cuevas^b

^a Instituto de Neurología y Neurocirugía, Centro Médico Zambrano Hellion, Tecnología de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México



Mielopatía por déficit de cobre: la gran simuladora

Myelopathy secondary to copper deficiency: The great imitator

Sr. Editor:

La mielitis longitudinalmente extensa se define como una alteración medular aguda de carácter inflamatorio que afecta a 3 o más segmentos medulares concatenados. De inicio agudo o subagudo, sus causas son muy variables: desde un origen tumoral, hasta uno infeccioso, inflamatorio-desmielinizante, disímune, vascular o metabólico-carencial^{1,2}. Su incidencia es relativamente baja (1-8 casos por millón de personas/año); no obstante, es responsable de una importante morbilidad neurológica. Presentamos un caso de mielitis longitudinalmente extensa por déficit de cobre, enmascarado inicialmente por déficit de vitamina B₁₂ concomitante, una etiología de baja prevalencia, con casos aislados descritos fundamentalmente en pacientes gastrectomizados^{3–5}.

Nuestra paciente es una mujer de 86 años perteneciente a un nivel socioeconómico medio-alto, sin antecedentes personales de interés, que comienza con un cuadro subagudo de parestias en miembros inferiores, ataxia de la marcha sensitiva leve y alteración de la sensibilidad vibratoria nivel C₇-T₁ y de la artrocinética en el miembro inferior izquierdo. Tras estudio analítico y radiológico, se objetiva déficit de cobalamina, siendo diagnosticada de degeneración medular combinada subaguda, por la que se inicia terapia sustitutiva con B₁₂ intramuscular (inicialmente una ampolla diaria durante una semana después una ampolla semanal durante 4 semanas y finalmente una ampolla mensual), con mejoría clínica progresiva posterior.

Seis meses después (aun en tratamiento sustitutivo con B₁₂ intramuscular mensual), experimenta un empeoramiento de la clínica inicial, sobreañadiéndose una monoparesia braquial derecha predominantemente proximal que se acompaña de alodinia de la extremidad. En la exploración se constata una hipalgesia distal en extremidades con una artrocinética abolida globalmente (exceptuando miembro superior izquierdo) y una hiporreflexia generalizada con un reflejo cutáneo plantar extensor derecho.

^b Terapia Celular, CITES, Escuela Nacional de Medicina, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

^c Servicio de Neurología, Hospital Universitario UANL, Monterrey, Nuevo León, México

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

dr.hectormartinez@medicos.teccsalud.mx (H.R. Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.017>

0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>).

No se constatan alteraciones cognitivas. Analíticamente, presentaba una anemia normocítica normocromica (hemoglobina: 8.1 g/dl), con niveles de cobalamina normales. Se realiza resonancia magnética (RM) craneal (fig. 1), donde se visualizan varias lesiones redondeadas de distinto tamaño y morfología (unas de aspecto anular con paredes gruesas y otras mal delimitadas) en ambos hemisferios cerebelosos, región bulbar derecha y pedunculo cerebeloso medio ipsilateral, sin restricción del agua libre en el estudio de difusión y con cierta captación tras administrar contraste paramagnético intravenoso, sin edema vasogénico asociado. También se objetiva afectación de sustancia blanca periauricular y de ambos globos pálidos, sin captación de contraste. En la RM de columna completa destaca una afectación difusa del cordón medular y de cordones posteriores, con realce parcheado tras suministro de contraste predominantemente en los niveles C₁ a C₅. Se lleva a cabo búsqueda de neoplasia oculta, con tomografía axial computarizada de tórax y marcadores tumorales negativos. Las serologías de virus de la inmunodeficiencia humana, léus, Lyme y virus de la hepatitis C son negativas, así como el estudio de autoinmunidad con anticuerpos antiperoxidasa, complemento, ANA, ENA, ANCA y anti-NMO (tabla 1). El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra alteraciones inespecíficas, con una linfocitosis moderada y bandas oligoclonales positivas. Desde el punto de vista metabólico-carencial, los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂, ácido fólico, cinc, vitaminas A y E presentan valores normales, estando la homocisteína plasmática ligeramente elevada (13,9 μmol/l), siendo esto último indicativo de déficit de vitamina B₁₂, a pesar de niveles plasmáticos en rango. Se solicitan niveles de cobre (46,9 μg/dl) y ceruloplasmina (15,10 mg/dl), con niveles disminuidos en plasma y una determinación de cobre en orina de 24 h rigurosamente normal. Ya que la paciente carecía de antecedentes de cirugía gastrointestinal, no estaba en tratamiento con hierro ni tenía alteraciones de los niveles de cinc; se realiza gastroscopia en busca de posibles causas malabsorptivas del déficit, evidenciándose únicamente una leve gastritis crónica antral. Se establece así el diagnóstico de déficit de cobre de etiología indeterminada.

Se inicia tratamiento con sulfato de cobre (2 mg/24 h), complejos de vitaminas B orales e intramusculares y ácido fólico (5 mg/24 h). Paralelamente, se lleva a cabo infiltración de toxina botulínica a nivel del antebrazo derecho,

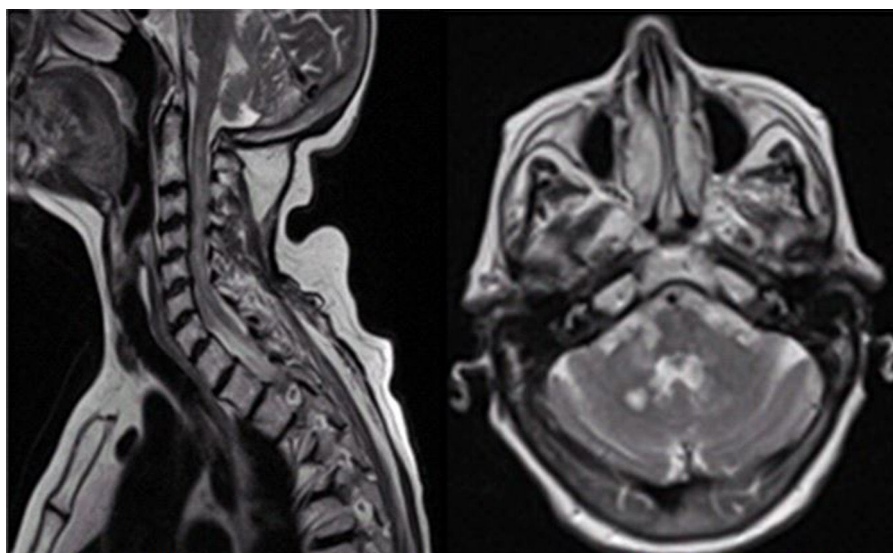


Figura 1 Izquierda: RM cervical, corte sagital, secuencia T2. Hiperintensidad en cordón medular. Derecha: RM craneal, corte axial, secuencia T2. Múltiples lesiones redondeadas hiperintensas repartidas por cerebelo.

con mejoría de la espasticidad y alivio secundario del dolor asociado.

En los meses siguientes al inicio de la reposición de cobre, la paciente ha ido experimentando mejoría progresiva de la alteración de la marcha (precisando de apoyo unilaterial para distancias largas), persistiendo discretas parestesias y dolor en el miembro superior izquierdo, con cierta paresia en el miembro superior derecho y torpeza manipulativa en mano derecha. A nivel sensitivo, se constata la total recuperación de la artrocinética, con sensibilidad táctil disminuida en el miembro superior derecho (hasta el codo) y sensibilidad vibratoria disminuida en los miembros inferiores y mano derecha. En las analíticas sanguíneas de control se constata la corrección de la anemia y la normalización de los valores de cobre. En cuanto a la neuroimagen, persisten pequeños focos de mielopatía en cordón medular cervical, prácticamente inapreciables, con tenue captación de contraste y atrofia focal así como pequeñas hiperintensidades en T₂ inespecíficas a nivel del cerebelo, sin captación de contraste ni edema asociado⁶.

Para establecer el diagnóstico etiológico de la mielitis transversa, resulta imprescindible el uso combinado de múltiples pruebas complementarias. Aunque la presencia de ciertas alteraciones radiológicas pueden orientarnos hacia una u otra entidad (múltiples pequeñas lesiones medulares son indicativas de lupus eritematoso sistémico o de esclerosis múltiple, mientras que lesiones extensas y a diferentes niveles lo son de una vasculitis), no existen características específicas para cada una de ellas. Del mismo modo, la clínica no permite tampoco la distinción etiológica del cuadro, de ahí la importancia de realizar un estudio completo que incluya bioquímica, hemograma y serologías así como perfil autoinmune (ANA, ANCA, anticuerpos antiperoxidasa, complemento, ENA, anti-NMO) y nutricional (cobre, cobalamina, ácido fólico) a la hora de realizar un buen diagnóstico diferencial. Si además se sospecha de etiología paraneoplásica, se recomienda realizar un cribado tumoral y solicitar un PET-FDG scan^{4,7-9}.

Si bien la fisiopatología del déficit de cobre en la mielopatía aguda está aún por esclarecer, se sabe que es un elemento crucial para el buen funcionamiento del sistema nervioso. Está presente en todo el cerebro, especialmente a nivel de los ganglios basales, el hipocampo y el cerebelo. Son varias las enzimas del sistema nervioso central que dependen de él para su función: la tirosinasa, la monooxigenasa peptidil-glicina alfa-amidante, la cobre/zinc superóxido dismutasa, la ceruloplasmina, la hefaestina, la dopamina-β-hidroxilasa y la citocromo C oxidasa^{5,10}. Su carencia, con una prevalencia de en torno al 23%¹¹, se asocia en un 78% a alteraciones hematológicas (el 68% presenta anemia y el 50% leucopenia), en un 47% a alteraciones de la resonancia magnética (medular y craneal) y en un 48% a alteraciones neurológicas¹², siendo la mielopatía con clínica de degeneración combinada subaguda, una de ellas. En la literatura se ha descrito algún caso con hallazgos en LCR similares a los del caso que aquí exponemos (pleocitosis y bandas oligoclonales positivas), si bien lo más frecuente es que el LCR sea normal (en el paraneoplásico puede verse proteinorrea con leve pleocitosis). El propio proceso inflamatorio causado por la neurodegeneración (con una probable desmielinización secundaria al déficit de cobre) que tiene lugar en esta entidad podría ser el responsable de estas alteraciones. Como causa subyacente, suele encontrarse hasta en un 47% de las veces una cirugía gastrointestinal previa mientras que en un 20% no se encuentra una causa clara¹³. Otras entidades más prevalentes, como la mielopatía por déficit de cobalamina o la causada por el virus varicela zóster, pueden presentarse con clínica similar, sobreañadiendo una dificultad a la hora de llegar al diagnóstico (tabla 1).

Así pues concluimos que la mielitis longitudinalmente extensa por déficit de cobre es una entidad infrecuente, con una presentación clínica y radiológica indistinguible de otras etiologías más prevalentes, como la degeneración medular combinada por déficit de cobalamina, por lo que si ambas coexisten, y especialmente en pacientes no

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de las mielopatías adquiridas no compresivas y proceso diagnóstico llevado a cabo^{1,2}

	Pruebas realizadas	Resultados obtenidos
<i>Causa nutricional:</i> Inhalación óxido nitroso Déficit cobre Déficit cobalamina	Análisis bioquímico y hemograma	<i>Análisis sanguíneo:</i> Anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 8,1 gr/dl) Cobre 46,9 microgr/dl, ceruloplasmina 15,10 mg/dl, cupruria normal.
<i>Causas infecciosas:</i> brucella, lúes, Lyme, VIH, VHC, VHB, Epstein-Barr, HTLV-1, virus herpes simple, varicela zóster...	Serologías	No datos de infección o entidad paraneoplásica. Serologías negativas.
<i>Causa inmunológica/inflamatoria:</i> Sarcoidosis Enfermedades desmielinizantes: esclerosis múltiple, mielitis transversa, encefalomiélitis diseminada aguda, neuromielitis óptica. Síndrome de Sjögren Enfermedad de Behçet Vasculitis	Perfil autoinmune (Anticuerpos antiperoxidasa y anti-NMO, ANAS, ANCAS, ENAS, complemento) Punción lumbar RM craneal y medular	Cobalamina, ácido fólico, zinc, vitaminas A, D y E: normales. ANAS 1/80 moteado, ANCAS 1/20, Anticuerpos antiperoxidasa 79. Resto normal. <i>Análisis LCR:</i> Células 17 células/mm ³ ; glucosa 40 g/dl, proteínas 60 g/L, bandas oligoclonales positivas. <i>Cultivo:</i> negativo. <i>Citología:</i> linfocitosis moderada.
<i>Alteración vascular:</i> Mielopatía venosa hipertensiva Fístula arteriovenosa dural		<i>RM cráneo-medular:</i> afectación difusa del cordón medular , predominantemente cervical, hemisferios cerebelosos , pedúnculo cerebeloso medio derecho, sustancia blanca periauricular y pálidos. Sin alteraciones significativas
<i>Siringomielia</i>	Gastroscoopia TAC tórax EMG Doppler troncos supraaórticos y transcraneal	

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticito plasma de neutrófilo; Anti-NMO: anticuerpos antiacuaporina 4; EMG: electro miograma; ENA: anticuerpos extraíbles del núcleo; HTLV-1: virus linfotrópico humano tipo 1; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En negrita, los valores alterados.

Tomado de Kitley et al.¹ y Eckstein et al.²

gastrectomizados en los que no hay sospecha de síndrome malabsortivo, el proceso diagnóstico se retrasa, así como el inicio de la terapia de sustitución con cobre, traducándose en posibles secuelas neurológicas irreversibles.

Bibliografía

- Kitley J, Leite M, George J, Palace J. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18:271–85.
- Eckstein C, Syc S, Saidha S. Differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis in adults. *ENJ*. 2011;3:27–39.
- Verma R, Prahara J, Khanna VK, Garg RK, Singh MK, Malhotra HS. Study of micronutrients (copper, zinc and vitamin B12) in posterolateral myelopathies. *JNS*. 2013;329(1-2):11–6.
- Kumar N, Ahlskog JE, Klein CJ, Port JD. Imaging features of copper deficiency myelopathy: A study of 25 cases. *Neuroradiology*. 2006;48:78–83.
- Allred JW, Aulino JM. Hypocupremia-associated myelopathy. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2007;31:157–9.
- Goodman BP, Chong BW, Patel AC, Fletcher GP, Smith BE. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B12 deficiency: Partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:2112–4.
- Gabreyes AA, Abbasi HN, Forbes KP, McQuaker G, Duncan A, Morrison I. Hypocupremia associated cytopenia and myelopathy: A national retrospective review. *Euro J Haematol*. 2013;90:1–9.
- Tobin WO, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Longitudinally extensive transverse myelitis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:279–89.
- Kumar N, Crum B, Petersen RC, Vernino SA, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy. *Arch Neurol*. 2004;61:762.
- Desai V, Kaler SG. Role of copper in human neurological disorders. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:855S–8S.
- Fayet-Moore F, Petocz P, Samman S. Micronutrient status in female university students: Iron, zinc, copper, selenium, vitamin B12 and folate. *Nutrients*. 2014;6:5103–16.

12. Riveiro Barciela M, Casals-Felip R, Ventura Cots M, Hernández Vara J. Mielopatía por déficit de cobre. *Meda Clin (Barc)*. 2011;137:708–9.
13. Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *Journal of Neurology*. 2010;257:869–81.

S. Urtiaga^{a,*}, R. Terrero^a, M. Malumbres^b y A. Pinel^a

^a *Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España*

^b *Servicio de Pediatría, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sarai.urtiaga@salud.madrid.org
(S. Urtiaga).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.02.009>
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).