

伴小脑病变的脊髓亚急性联合变性一例

宇辉 吴雪松 王小凤 翟瑞雪

【关键词】 脊髓亚急性联合变性； 小脑疾病； 维生素 B12 缺乏； 病例报告

【Key words】 Subacute combined degeneration; Cerebellar diseases; Vitamin B12 deficiency; Case reports

Subacute combined degeneration of the spinal cord with cerebellar lesion: one case report

YU Hui, WU Xue-song, WANG Xiao-feng, ZHAI Rui-xue

Department of Neurology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 234000, Anhui, China

Corresponding author: YU Hui (Email: yuhui052365@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 76 岁。因双下肢行走无力 1 月余, 四肢麻木 1 周, 于 2018 年 3 月 31 日入院治疗。患者 1 个月前无明显诱因出现双下肢无力, 直立、行走困难, 独立行走不能, 双手持物不稳, 同时伴记忆力减退, 病程中未曾发生头晕头痛、发热、视力减退, 以及精神行为异常或昏迷抽搐等症状与体征。入院前 30 d (2018 年 3 月 1 日) 曾因食管癌术后于我院肿瘤外科门诊进行复查, 实验室检查红细胞计数 $2.57 \times 10^{12}/L$ [$(3.65 \sim 5.13) \times 10^{12}/L$], 血红蛋白 95 g/L ($113 \sim 151 \text{ g/L}$), 红细胞平均体积为 106.60 fl ($66 \sim 100 \text{ fl}$), 血清同型半胱氨酸 (Hcy) $110.20 \mu\text{mol/L}$ ($0 \sim 15 \mu\text{mol/L}$); 头部 MRI 检查 (2018 年 3 月 4 日) 可见双侧小脑半球对称性、斑片状略短 T_1 、略长 T_2 信号, FLAIR 成像和扩散加权成像 (DWI) 可见双侧小脑半球呈对称性高信号 (图 1)。针对患者血清同型半胱氨酸水平较高, 门诊予甲钴胺 0.50 mg/次 、维生素 B₆ 10 mg/次 、叶酸 5 mg/次 口服 (均 3 次/d), 治疗 1 个月后双下肢无力症状有所改善, 但仍不能直立或行走, 近 1 周自觉四肢麻木不适且记忆力明显下降, 故再次至我院就诊, 以“双下肢行走无力原因待查”收入院。患者自患病以来, 饮食、睡眠及大小便正常, 体重未见明显减轻。2012 年因罹患食管鳞状细胞癌在我院接受肿瘤切除术及药物化疗 (具体方案不详), 每年定期复查, 肿瘤无复发。既往无明确高血

压、糖尿病、心脏病病史, 无感染性疾病病史, 无外伤史, 无药物及食物过敏史; 个人史及家族史均无特殊。

诊断与治疗过程 (1) 体格检查: 体温 $36.4 \text{ }^\circ\text{C}$, 脉搏 80 次/min , 呼吸 18 次/min , 血压 $120/60 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)。双肺呼吸音低, 未闻及明显干湿啰音; 心律整齐。全腹无压痛、反跳痛、肌肉紧张; 脊柱、四肢无畸形。(2) 神经系统检查: 神志清楚, 语言流利, 体型瘦, 精神欠佳。双眼视力正常, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 2.50 mm , 对光反射灵敏, 各向眼动充分, 无眼震; 双侧额纹、鼻唇沟对称, 示齿口角无偏斜; 双耳听力正常; 悬雍垂居中, 双侧咽反射正常, 构音正常, 伸舌居中。双上肢近端肌力 4 级、远端 5 级, 双下肢近端肌力 3+ 级、远端 5 级, 四肢肌张力降低, 腱反射未引出, 右侧 Babinski 征阳性, 左侧可疑阳性; 四肢远端呈“手套-袜套”样痛觉减退, 双上肢痛觉减退平面距腕关节上约 8 cm 、双下肢则距踝关节上约 13 cm ; 双下肢震动觉减退; 双侧指鼻试验及双下肢跟-膝-胫试验均欠稳准; Romberg 征阳性, 颈部柔软, 无抵抗, Kernig 征、Brudzinski 征均阴性。(3) 实验室检查: 红细胞计数 $2.63 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 91 g/L , 红细胞压积 0.29 ($0.36 \sim 0.50$), 红细胞平均体积为 109.10 fl , 平均血红蛋白含量为 34.60 pg ($26 \sim 31 \text{ pg}$); 血清叶酸 $> 45.40 \text{ nmol/L}$ ($9.53 \sim 44.90 \text{ nmol/L}$)、维生素 B₁₂ 251.40 pmol/L ($145 \sim 569 \text{ pmol/L}$)、同型半胱氨酸 $14.20 \mu\text{mol/L}$ (补充甲钴胺、叶酸 1 个月后), 余无异常。脑脊液各项指标均于正常值范围。血清和脑

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.06.013

作者单位: 234000 安徽省宿州市立医院神经内科

通讯作者: 宇辉, Email: yuhui052365@163.com

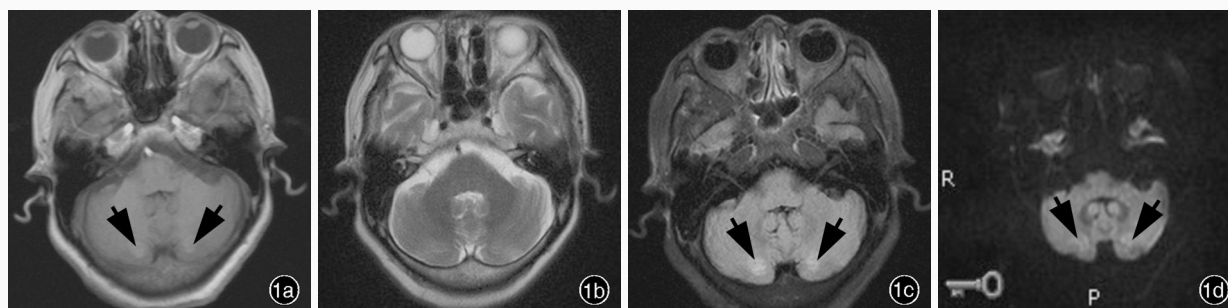


图1 头部MRI检查双侧小脑半球呈对称性高或略高信号 1a 横断面T₁WI(箭头所示) 1b 横断面T₂WI 1c 横断面FLAIR成像(箭头所示) 1d 横断面DWI(箭头所示)

Figure 1 Brain MRI findings showed symmetrical high-intensity or slightly high-intensity signals of bilateral cerebellar hemispheres. Axial T₁WI (arrows indicate, Panel 1a). Axial T₂WI (Panel 1b). Axial FLAIR (arrows indicate, Panel 1c). Axial DWI (arrows indicate, Panel 1d).

脊液副肿瘤综合征(PNS)抗体均呈阴性反应。(4)神经电生理学检查:双侧正中神经运动传导速度明显减慢、潜伏期明显延迟,双侧胫神经及腓总神经运动传导速度减慢;肌电图、脑电图无明显异常。心电图以及心脏彩超无异常。(5)认知功能评价:简易智能状态检查量表(MMSE)10分、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)5分,主要表现为记忆力、执行力、视空间结构、语言、计算力、注意力减退。临床诊断为伴小脑病变的脊髓亚急性联合变性(SCD);巨幼细胞贫血。明确诊断后予甲钴胺1000 μg/d静脉滴注,同时辅以叶酸5 mg/次、3次/d口服,连续治疗2周后可独立行走,四肢麻木症状减轻,痛觉减退平面退至双侧腕关节和踝关节处,记忆力虽无改善但未见明显进展,入院后1周(2018年4月7日)再次行头部MRI检查,结果显示双侧小脑半球异常信号消失。患者共住院15 d,出院后继续予肌肉注射甲钴胺500 μg/d(2次/周),2个月后改为500 μg/次(3次/d)口服。随访至今,一般情况良好,可做简单家务。

讨 论

脊髓亚急性联合变性是体内维生素B₁₂缺乏引起的神经系统变性病,通常累及脊髓后索和侧索,以及周围神经、视神经和大脑,临床表现为肢体麻木无力、感觉性共济失调、认知功能障碍、精神行为异常和视神经病变等^[1],但是伴小脑病变的脊髓亚急性联合变性临床较为少见。由于脊髓亚急性联合变性导致的神经功能缺损在疾病早期是可逆的,因此认识该病临床表现的多样性,早期治疗以使患者获得良好预后。

该例患者在发病初期因巨幼细胞贫血和血清

同型半胱氨酸水平升高而接受甲钴胺及叶酸治疗,虽然入院后实验室检查血清维生素B₁₂水平于正常值范围,但经排除引起血清同型半胱氨酸水平升高的其他因素,如叶酸缺乏、甲状腺功能异常和肾功能障碍等因素后,我们推断其血清同型半胱氨酸水平升高和巨幼细胞贫血均系维生素B₁₂缺乏所引起,经补充维生素B₁₂后症状明显改善,符合维生素B₁₂缺乏导致的脊髓亚急性联合变性诊断。提示在排除其他引起血清同型半胱氨酸水平升高的原因后,高血清同型半胱氨酸水平可以作为维生素B₁₂缺乏的间接指标。

维生素B₁₂主要以两种辅酶形式参与体内氨基酸代谢,一种是甲钴胺素,参与体内的甲基转移,以及叶酸和同型半胱氨酸代谢,从而促进蛋白质、核酸合成,以及神经递质和髓鞘合成,当甲钴胺素缺乏时,血清同型半胱氨酸水平即明显升高,从而引起巨幼细胞贫血、神经髓鞘脱失或轴突变性等代谢性疾病;另一种辅酶为5-脱氧腺苷钴胺素,参与甲基丙二酸向琥珀酰辅酶A的转变,从而进入三羧酸循环,如其缺乏,可导致能量代谢障碍、甲基丙二酸水平升高,进一步造成神经髓鞘损害^[2]。正常人体对维生素B₁₂的需求量仅为1~2 μg/d,但体内储存量一般为1~5 mg,且90%储存于肝脏,因此当维生素B₁₂缺乏或吸收障碍时,一般需耗尽体内储存后方出现临床症状,此过程为5~6年^[3]。维生素B₁₂缺乏的原因包括:(1)摄入不足,如长期素食者。(2)对维生素B₁₂的需求增加,如妊娠。(3)胃肠吸收障碍,如自身免疫性胃炎导致的壁细胞破坏,影响内因子分泌;或胃肠切除术后、炎性肠病等。(4)先天性内因子缺乏或者钴胺素转运蛋白缺乏。(5)药物性因素,

例如一氧化氮、质子泵抑制剂、二甲双胍、考来烯胺等^[4]。该例患者 2012 年曾接受食管癌手术,2018 年复诊时发现神经系统损害症状及巨幼细胞贫血,推测其维生素 B₁₂ 缺乏可能与食管癌术后造成的维生素 B₁₂ 吸收障碍有关,术后 6 年发病亦符合维生素 B₁₂ 缺乏后体内消耗的时间过程。

维生素 B₁₂ 缺乏导致的神经系统损害多见于颈胸髓后索和侧索、周围神经系统、脑白质,其损伤机制是 DNA 合成和转录障碍,损害染色体甲基化和表观遗传,以及由同型半胱氨酸介导的 DNA 损害。该例患者具有上述常见维生素 B₁₂ 缺乏的神经系统表现,如深感觉障碍、锥体束损害、周围神经及认知功能障碍;同时还存在明显的小脑功能障碍症状与体征。根据文献报道,临床表现为锥体外系症状如小脑性共济失调或舞蹈症的维生素 B₁₂ 缺乏症主要好发于婴幼儿^[5],而成人则相对少见。国外最早见诸文献报道的病例为 1998 年德国 Katsaros 等^[6]报告的 1 例 60 岁女性患者,因胆囊手术中使用一氧化氮而致维生素 B₁₂ 缺乏,除脊髓后索、侧索和周围神经损害症状外,尚表现为认知功能障碍,脑干、小脑损害;头部及颈椎 MRI 提示脑干、小脑及脊髓后索异常 T₂ 信号。2003 年,日本曾报道 1 例仅表现为小脑性共济失调的 48 岁女性患者,头部 T₂WI 显示存在与维生素 B₁₂ 缺乏相关的双侧脑桥小脑三角、双侧半卵圆区等白质区域高信号,经补充维生素 B₁₂ 后症状缓解、影像学改变消失^[7]。2004 年,韩国亦报道 1 例 53 岁男性患者,表现为眼外肌运动障碍、小脑性共济失调和爆发式构音障碍^[8]。国内迄今仅有 2 例报道,何雯等^[9]2014 年报告 1 例 83 岁老年男性患者,因长期素食导致维生素 B₁₂ 缺乏,以深感觉障碍、周围神经损害、小脑性语言和共济失调为主要表现,头部 MRI 显示双侧小脑半球多发短 T₁、长 T₂ 信号;另 1 例表现与之相似,2011 年由李富勇等^[10]报告,为 46 岁女性,头部 MRI 小脑异常信号表现为 T₁WI 和 T₂WI 对称性略高信号,FLAIR 成像和 DWI 亦呈对称性高信号,上述文献均无 T₁WI 呈高信号表现的报道。目前认为,由于小脑的蛋白质羧基化活动不十分活跃,使其不仅对维生素 B₁₂ 的需求量较小,而且储存亦相对较少,故对长期维生素 B₁₂ 的缺乏更为敏感,此即维生素 B₁₂ 缺乏引起小脑损害的机制^[7]。动物实验业已证实,维生素 B₁₂ 可减轻由 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)或谷氨酸介导的兴奋毒性对小脑颗粒细胞的损伤^[11];而且维生素 B₁₂ 具有促进小脑颗

粒细胞神经轴突生长的作用^[12]。上述文献报道病例均于补充维生素 B₁₂ 后症状改善,且影像学所见的小脑异常信号亦消失。本文患者同样表现为小脑性共济失调和双侧小脑半球异常信号,经维生素 B₁₂ 治疗 2 周后小脑症状及其他神经系统损害症状明显减轻,影像学显示小脑异常信号消失。提示小脑病变与其他神经系统损害相似,其可逆性与病程及病变严重程度相关,在一定时间内及时治疗具有可逆性。此外,在临床鉴别诊断方面需排除铜代谢障碍引起的肝豆状核变性,其中脑型或脊髓型肝豆状核变性可存在与脊髓亚急性联合变性类似的表现,但肝豆状核变性多于青少年期发病,溶血性贫血为其常见类型,且可伴肝功能异常及角膜 K-F 环,影像学检查主要表现为基底节区异常信号。本文患者为 76 岁老年患者,临床特征与肝豆状核变性不符,故不支持诊断。

综上所述,由维生素 B₁₂ 缺乏引起的脊髓亚急性联合变性除常见的神经系统损害症状外,小脑功能障碍亦是其重要表现之一,反之,对于临床上表现为小脑性共济失调的患者,维生素 B₁₂ 缺乏亦是需要考虑的病因之一,以便早期诊断与及时治疗,改善患者预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5:949-960.
- [2] Stabler SP. Vitamin B12 deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:2041-2042.
- [3] Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency: a 21st century perspective [J]. *Clin Med (Lond)*, 2015, 15:145-150.
- [4] Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency [J]. *BMJ*, 2014, 9:349-359.
- [5] Ozer EA, Turker M, Bakiler AR, Yaprak I, Ozturk C. Involuntary movements in infant cobalamin deficiency appearing after treatment [J]. *Pediatr Neurol*, 2001, 25:81-83.
- [6] Katsaros VK, Glocker FX, Hemmer B, Schumacher M. MRI of spinal cord and brain lesions in subacute combined degeneration [J]. *Neuroradiology*, 1998, 40:716-719.
- [7] Morita S, Miwa H, Kihira T, Kondo T. Cerebellar ataxia and leukoencephalopathy associated with cobalamin deficiency [J]. *J Neurol Sci*, 2003, 216:183-184.
- [8] Ahn TB, Cho JW, Jeon BS. Unusual neurological presentations of vitamin B12 deficiency [J]. *Eur J Neurol*, 2004, 11:339-341.
- [9] He W, Dong WY, Liu F, Chen QM. Mechanism of cerebellum changes in a vitamin B₁₂ deficiency patient [J]. *Zu Zhong Yu Shen Jing Ji Bing*, 2014, 21:229-232. [何雯,董文翔,刘芳,陈黔妹.维生素 B₁₂ 缺乏引起小脑病变 1 例及机制探讨 [J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 21:229-232.]
- [10] Li FY, Gao ZZ, Zhang HJ. Cerebellar ataxia due to vitamin B₁₂ deficiency: a case report (with MRI changes) [J]. *Zhongguo Mei*

- Tan Gong Ye Yi Xue Za Zhi, 2011, 14:470-471.[李富勇, 高祥芝, 张宏江. 维生素 B₁₂ 缺乏导致小脑性共济失调 1 例(附磁共振改变)[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2011, 14:470-471.]
- [11] Lin Y, Desbois A, Jiang S, Hou ST. Group B vitamins protect murine cerebellar granule cells from glutamate/NMDA toxicity [J]. Neuroreport, 2004, 15:2241-2244.
- [12] Okada K, Tanaka H, Tempurin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, Murase T, Yoshikawa H. Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway regulates neurite outgrowth in cerebellar granule neurons stimulated by methylcobalamin [J]. Neurosci Lett, 2011, 495:201-204.

(收稿日期:2019-04-08)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比(%)或率(%)表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于 20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 P 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出 95% CI。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每帧图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。图中内容采用中英文对照形式。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email 至编辑部(xdsjjbzz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email 至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小 8 cm × 6 cm,分辨率 300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email 至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于投稿的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿要求具有科学性、先进性、实用性,资料可靠、数据准确、论点明确、层次清楚,文字简练,书写工整、规范,必要时应做统计学处理。

1. 本刊为具有创新性的科研成果或重要论文开辟“快速通道”。作者如果希望论文进入“快速通道”,请附关于创新性的书面说明,并提供省级及以上图书馆或医学信息所等单位出具的“查新报告”或有关证据。经审核同意后一般在收到稿件 4 个月内予以发表。

2. 本刊仅接受网络投稿,请登录官方网站 www.xdjb.org 在线注册并投稿。来稿须经作者单位审核,需邮寄单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。需提供作者的通讯地址、联系电话及 Email 等联系方式备用。对不予采用的稿件一般不寄回,但原始照片一律退还作者。特殊文种、需排斜体、上下角标等应予以注明。