

Neuropatía por déficit de cobre idiopática, tratada por vía subcutánea

Joaquín Antón-Martínez¹, Cristina González-Tena¹, María del Carmen Pecero-Hormigo¹, Lara Martín-Rizo², María Inmaculada Rubio-Merino²

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres. España

²Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres. España

Recibido: 26/09/2019

Aceptado: 18/01/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Antón-Martínez J, González-Tena C, Pecero-Hormigo MC, Martín-Rizo L, Rubio-Merino MI. Neuropatía por déficit de cobre idiopática, tratada por vía subcutánea. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 21-23. doi: 10.32818/reccmia.5n1a8.

Cite this as: Antón-Martínez J, González-Tena C, Pecero-Hormigo MC, Martín-Rizo L, Rubio-Merino MI. Copper deficiency neuropathy idiopathic, treated subcutaneously. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 21-23. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a8.

Autor para correspondencia: Joaquín Antón-Martínez. juaqanton@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Mieloneuropatía
- ▷ Déficit de cobre

Keywords

- ▷ Myeloneuropathy
- ▷ Copper deficiency

Resumen

La mieloneuropatía asociada a la deficiencia adquirida de cobre es una rara entidad que ha sido descrita en varias especies y, recientemente, en humanos, con mucha variabilidad en su forma de presentación, habitualmente acompañada de anemia y leucopenia. Se han informado casos entre 30-82 años. La mitad de los casos son por malabsorción secundaria a cirugía resectiva gástrica, apareciendo la sintomatología incluso años después, similar a la provocada por déficit de vitamina B₁₂. Hay casos idiopáticos, como el que presentamos, que mejoró clínica y analíticamente con suplementos subcutáneos de cobre histidina.

Abstract

Myeloneuropathy associated with acquired copper deficiency is a rare condition that has been detected in several species and, recently, in humans, with much variability in its form of display, and usually with anemia and leukopenia. Cases have been reported on people between 30-82 year-old. Half of the cases are due to secondary malabsorption of the gastric resection surgery, with symptomatology appearing even years later. These symptoms are similar to those caused by vitamin B₁₂ deficit. There are idiopathic cases, like the one we are presenting, where the patient improved both clinically and analytically by administering subcutaneous copper histidine supplements.

Puntos destacados

- ▷ El déficit de cobre debe estar en nuestra batería diagnóstica por su variable expresión clínica hematológica y neurológica.
- ▷ Nuestro caso aporta una opción terapéutica novedosa y más cómoda para el paciente, con buenos resultados y tolerancia sin efectos secundarios.

Introducción

El cobre (Cu) es un elemento esencial para el correcto funcionamiento del organismo, sobre todo para el sistema nervioso. Aunque su mecanismo de acción no se conoce completamente¹, sí se sabe que es un elemento crucial para la acción de las enzimas que intervienen en los procesos del sistema nervioso, como la superóxido dismutasa y la ceruloplasmina². Se ha reconocido recientemente que la deficiencia adquirida de cobre causa una mielopatía en humanos³. Las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de cobre suelen acompañarse, aunque no siempre, de trastornos hematológicos como anemia y leucopenia.

Historia clínica

Varón de 53 años, ex fumador y con válvula aórtica bicúspide. Sin antecedentes familiares de interés. En 2009, se le diagnosticó úlcera gástrica por *Helicobacter pylori* con erradicación exitosa, pero, desde entonces, presentó despeños diarreicos sin relación con la ingesta que aparecían de forma irregular. Unos meses después, comenzaron calambres y espasmos en miembros inferiores en cualquier posición en reposo, que mejoraban con la actividad, intensificándose por la tarde e interfiriendo en el sueño. Se le diagnosticó síndrome de piernas inquietas, sin mejoría terapéutica.

Posteriormente, en 2011, fue ingresado a raíz de un cuadro agudo febril con mialgias generalizadas, tos, hemoptisis, cefalea, visión oscilante, parestesias en la punta de los dedos de los pies, con sensación de pérdida de memoria y concentración. Se detectaron, como únicos hallazgos exploratorios de interés, hiporreflexia generalizada y nistagmo en la mirada a la derecha, mioclonías en gemelos con marcha normal y fondo de ojo sin anillo de Kayser.

Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Hemograma normal con frotis normal. Bioquímica hepática, renal, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio y ácido úrico normales.
- Cortisol, hormona adrenocorticotropa, parathormona, hormona tiroestimulante, hemoglobina glicosilada, vitamina B₁₂ y fólico normales. Proteínograma, cuantificación de inmunoglobulinas normales.
- Cadenas ligeras en sangre y orina de 24 horas normales.
- Radiografía de tórax, abdomen y tomografía computarizada torácica sin hallazgos.
- Fibrobroncoscopia con estudios histológicos, citológicos y lavado bronquioalveolar normales.
- Electroneurograma y electromiograma que demostraron polineuropatía sensitiva leve inespecífica.
- Niveles de plomo, mercurio, aluminio, zinc y arsénico dentro de la normalidad.
- Cuantificación de ácido láctico basal y tras ejercicio normales.
- Niveles de cobre 51 µg/dl (70-140 µg/dl) y ceruloplasmina baja 9,7 mg/dl (20-60 mg/dl). Cupruria en orina de 24 horas repetidamente normal.
- Creatinfosfocinasa y aldolasa normales.
- Serologías de VIH 1 y 2, virus de la hepatitis B y C, citomegalovirus, Epstein-Barr, Lúes, *Coxiella*, rickettsias, *Echinococcus* y parvovirus B₁₉, negativos para infección activa o aguda. Parásitos en heces negativos.
- Anticuerpos antinucleares, anticuerpos antifosfolípidos, anticitoplasma de neutrófilo, anticélulas parietales y antifactor intrínseco, antipeptidos citrulinados negativos y negatividad de anticuerpos onconeuronales (anti-Yo, anti-Hu, anti-ri, antifisina, CV2/CRMP5, Ma2/TA, Tr, gangliosidos GM1, GA1b, GQ1b, asialogangliosidos, anticanales de calcio).
- Negatividad de estudio de porfirinas, crioglobulinas y tocoferoles.
- Calprotectina en heces normal.
- Anticuerpos anti gliadina, antiendomiso, antitransglutaminidasas negativos, con haplotipo DQA1o5 positivo, pero con endoscopia y biopsias duodenales distales sin alteraciones.
- Colonoscopia normal; biopsias con edema ligero y eosinofilia, diagnósticas de colitis eosinofílica con estudio de alérgenos que demostró ser producida por leche de vaca no IgE mediada.
- Resonancia magnética cerebral y de columna completa normal.

En varias ocasiones, a partir de 2012, consultó de forma urgente por déficit visual brusco en ojo derecho con miodesopsias, sin hallazgos exploratorios por parte de Oftalmología, tomografía cerebral y una ecografía Doppler de troncos supraaórticos normales.

En ENG de control, mantenía PNP sensitiva, axonal en grado muy leve, que se mantuvo en estudios posteriores. En 2013, se realizaron potenciales evocados visuales con lentificación de conducciones en nervio óptico derecho de grado leve.

Evolución

Ante el diagnóstico de neuropatía por déficit de cobre idiopática y de colitis eosinofílica por leche no IgE mediada, se trató al paciente con cobre, administrado por vía oral, y se suprimió la leche. Mejoró la diarrea, pero no la cupremia ni la clínica neurológica. En un principio, se pautó gluconato de cobre, sin obtener respuesta. Posteriormente, se pautó sulfato de cobre. Aunque esta sal se considera de elección para las deficiencias de cobre, el paciente tampoco presentó mejoría de los niveles de cobre en sangre y mantuvo la misma clínica, a pesar de tomar también suplementos de cacao natural, que también contribuye al aporte de cobre.

Dada la falta de respuesta a la vía oral, decidimos su administración parenteral con cobre histidina (cloruro de cobre dihidratado 0,295 g % + histidina L base 0,564 g %). Se administró un vial diario subcutáneo. El cobre histidina se puede administrar tanto por vía intravenosa como subcutánea. Decidimos utilizar esta última por ser más cómoda para el paciente y favorecer su administración en el domicilio. Tras la administración de 30 ampollas, el paciente normalizó los niveles de cobre y experimentó una mejoría clínica sin presencia de efectos secundarios.

Una vez alcanzados los niveles normales de cobre, procedimos a su retirada para comprobar la duración del efecto. Siguió con controles periódicos y, a los 2 meses, se detectaron de nuevo niveles bajos de cobre con reaparición de la sintomatología, por lo que decidimos continuar con la administración subcutánea. De nuevo, se obtuvo elevación progresiva de cobre y mejora sintomatológica, manteniéndose así en la actualidad.

Discusión y conclusiones

La neuropatía por déficit de cobre está bien documentada en cuanto a su expresividad clínica, pero no tanto las causas que lo provocan, pues, en un porcentaje de casos no desdeñable, se desconoce la causa de ese déficit^{4,5}, como es nuestro caso, en el que podemos pensar que se trata de un déficit de transporte intracelular del cobre. Quizá aquí juegue un papel algún trastorno de proteínas condicionadas genéticamente, como sucede en el síndrome de Menkes.

No existe un claro consenso respecto al tratamiento para reponer el cobre y alcanzar niveles óptimos. Dos puntos importantes en el tratamiento son el tipo de sal que se utilice y la vía de administración, en caso de compromiso de la vía oral. La sal de elección suele ser el sulfato de cobre, ya que proporciona buenos resultados cuando se administra por vía oral⁴. Si existiera compromiso de esta vía, se podría usar la forma de histidinato de cobre por vía intravenosa o subcutánea, ya que es la forma en la que el cobre atraviesa la barrera hematoencefálica. De hecho, varios estudios han demostrado que el histidinato de cobre es un buen tratamiento paliativo en pacientes con enfermedad de Menkes^{6,7}.

Se han llevado a cabo experimentos en tejido hepático que han demostrado que la L-histidina aumenta la captación de cobre por los hepatocitos. Además, estudios *in vitro* demuestran un aumento de la entrada del cobre en el tejido cerebral de mamíferos⁸, favoreciendo su liberación y estando disponible para las enzimas dependientes de este elemento. Por ello, se planteó tratar al paciente con histidinato de cobre por vía parenteral. El histidinato de cobre no se encuentra comercializado en España, pero se puede elaborar como fórmula magistral. Dado que se trata de un uso *off label*, solicitamos la correspondiente autorización a la Comisión de Uso Compasivo para su utilización.

Bibliografía

1. Kumar N. Copper deficiency myeloneuropathy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (accessed on September 25, 2019).
2. Urriaga S, Terrero R, Malumbres M, Pinel A. Mielopatía por déficit de cobre: la gran simuladora. *Neurología*. 2018; 33(4): 278-281. doi: 10.1016/j.nrl.2017.02.009.
3. Schleper B, Stuerenburg HJ. Copper deficiency-associated myelopathy in a 46-year-old woman. *J Neurol*. 2001; 248(8): 705-706. doi: 10.1007/s004150170118.

4. Koppel BS. Trastornos neurológicos nutricionales y relacionados con el alcohol. En: Goldman L, Schafer AI. Tratado de Medicina Interna, 25 ed. Barcelona. Elsevier, 2017; 2507-2510.
5. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). Mayo Clin Proc. 2006; 81(10): 371-384. doi: 10.4065/81.10.1371.
6. Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. J Neurol. 2010; 257(6): 869-881. doi: 10.1007/s00415-010-5511-x.
7. Sarkar B, Lingertat-Walsh K, Clarke JT. Copper-histidine therapy for Menkes disease. J Pediatr. 1993; 123(5): 828-830. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80870-4.
8. Kreuder J, Otten A, Fuder H, Tümer Z, Tønnesen T, Horn N, et al. Clinical and biochemical consequences of copper-histidine therapy in Menkes disease. Eur J Pediatr. 1993; 152(10): 828-832. doi: 10.1007/bf02073380.