

· 病例报告 ·

表现为锥体外系症状的维生素 B₁₂ 缺乏一例并文献回顾

宋小燕 王国栋

200080 上海交通大学附属第一人民医院神经内科

通信作者: 王国栋, Email: golden_wang@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.016

【关键词】 维生素 B₁₂ 缺乏; 帕金森综合征; 锥体外系**Vitamin B₁₂ deficiency presenting with extrapyramidal symptoms: a case-report and literature review** Song Xiaoyan, Wang Guodong

Department of Neurology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

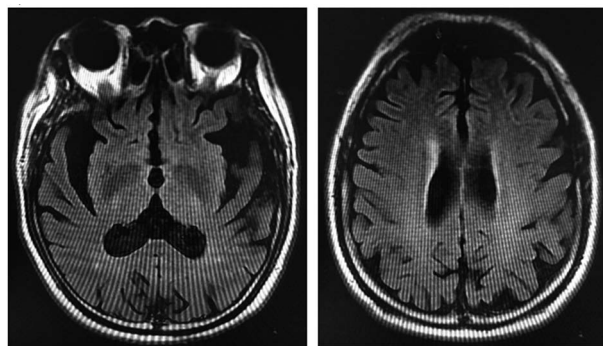
Corresponding author: Wang Guodong, Email: golden_wang@hotmail.com

【Key words】 Vitamin B₁₂ deficiency; Parkinsonism; Extrapyramidal symptoms

维生素 B₁₂ 缺乏可以引起多种神经系统功能障碍, 包括周围神经病、认知障碍、精神症状以及脊髓病等^[1-2], 但是, 以锥体外系症状为主要表现者较为少见^[3-7]。由于维生素 B₁₂ 缺乏患者往往对治疗反应良好, 所以早期识别、早期诊断显得极为重要。现报道 1 例患者并与既往 5 例报道作一比较。

临床资料 患者男, 69 岁。主因“动作迟缓一年余, 走路欠稳 3 个月余”于 2019 年 2 月入院。患者在一年前隐匿出现动作迟缓, 走路跟不上同龄老伴的步伐, 老伴总是埋怨他“表情僵硬, 皮笑肉不笑”。入院前 3 个月, 自觉双腿僵硬, 迈步费力, 不得不拄拐而行。既往高血压病史, 否认吸烟、饮酒、特殊药物和毒物使用, 否认一氧化碳中毒史, 否认胃肠道疾病和(或)手术史。患者为退休数学老师, 平素喜欢吃肉制品, 极少吃蔬菜。入院查体: 神志清, 面部表情减少, 瞬目减少。四肢肌力正常, 肌张力明显增高。动作迟缓, 慌张步态, 姿势反射异常。双下肢震动觉和位置觉减退。双侧膝反射(+), 双侧踝反射未引出, 双侧巴氏征(-)。闭目难立征(+)。简易智能评分(MMSE)26 分。血液学检查: 血红蛋白 110 g/L, 平均红细胞体积(MCV)109.3 fl。进一步完善血液学检查: 维生素 B₁₂ 严重缺乏(16.25 pg/ml; 正常值 180~914 pg/ml), 伴同型半胱氨酸明显升高(88.7 μmol/L, 正常值 < 15.9 μmol/L), 叶酸 14.24 ng/ml (正常值 3.1~19.9 ng/ml), 内因子抗体(-)。电生理检

查提示感觉运动性周围神经病, 伴有轴突损害及脱髓鞘。胃镜检查提示萎缩性胃炎(图 1, 见本期封三)。头颅 MRI 提示皮质和皮质下白质轻度萎缩(图 2)。脊髓 MRI 无明显异常发现。

图 2 维生素 B₁₂ 缺乏者磁共振提示脑萎缩

患者经过 2 周的甲钴胺注射治疗后继续口服。临床症状逐渐好转, 2 个月后, 锥体外系症状完全消失, 复查 MMSE 量表评分 30 分。复查血液提示各项指标明显好转: 血红蛋白 133 g/L, MCV 94.5 fl, 维生素 B₁₂ > 1 500 pg/ml, 同型半胱氨酸 9.5 μmol/L。患者一直在随访中, 未再发生类似症状。

讨论 维生素 B₁₂ 是一种水溶性维生素, 主要来源于食物中的动物制品, 对于神经髓鞘生成以及正常功能维持具有重要作用。维生素 B₁₂ 缺乏引起的常见神经系统异常有周围神经病、脊髓病(亚急性联合变性)、自主神经功能障碍、视神经萎缩、情绪障

碍、精神异常、认知障碍、记忆力下降以及癫痫发作等。由于维生素B₁₂缺乏的临床表现多样,容易误诊,尤其在症状相对罕见时容易误诊。

有5例文献报道过与维生素B₁₂缺乏相关的锥体外系症状(表1)^[3-7]。加上本例共6例患者中,绝大部分(5例)为男性,年龄跨度在12~71岁。除了运动障碍,常常伴有其他异常表现,包括情绪障碍、精神症状、认知受损、周围神经病等。所有患者没有出现严重的大细胞性贫血,其中最低的血红蛋白在110 g/L。神经系统异常表现通常早于贫血。早在1991年,Healton等^[8]即发现贫血的严重程度和神经症状的严重性呈负相关,但病因未明。Rusher等^[9]对89例文献报道的维生素B₁₂缺乏病例进行分析,发现引起缺乏的主要原因分4类:内因子减少,营养不良,吸收障碍,药物引起的维生素B₁₂竞争(如一氧化二氮、二甲双胍)。在本文统计的6例患者中,引起B₁₂缺乏的主要原因是萎缩性胃炎。本例患者不是一个素食主义者,相反,更喜欢吃肉制品,无特殊药物服用史,无营养不良,且内因子抗体(-),考虑引起维生素B₁₂缺乏的可能原因是萎缩性胃炎所致的吸收障碍。因此,临床上需要注意,非素食主义者可能发生维生素B₁₂缺乏。经过适当治疗,所有患者的症状在短期内得到改善,部分甚至完全逆转。

维生素B₁₂在体内转化为甲钴胺和腺苷钴胺,而甲钴胺是甲硫氨酸合成酶辅酶,在胞质内催化同型半胱氨酸转化为甲硫氨酸。因此,体内维生素B₁₂缺乏常常伴随同型半胱氨酸升高。维生素B₁₂缺乏造成锥体外系症状的原因不明,同型半胱氨酸、亚甲基四氢叶酸还原酶(methyltetrahydrofolate reductase, MTHFR)、甲基丙二酸(methylmalonic acid, MMA)代谢可能参与其中。首先,同型半胱氨酸可以导致

内皮细胞功能障碍,从而使线粒体能量代谢受影响,而基底节对能量需求相较其他中枢部位更加重要^[10]。研究发现,同型半胱氨酸及其代谢物可影响基底节丘脑皮层运动环路的神经元兴奋性^[11]。在帕金森病患者中,同型半胱氨酸增加可以加速多巴胺能神经元死亡^[12-13]。其次, MTHFR为红藻氨酸的兴奋剂之一,而红藻氨酸可以导致类似于Huntington病的结构损害^[14]。MTHFR还参与四氢生物蝶呤的代谢,而四氢生物蝶呤参与多巴胺的合成,并对多巴胺能神经元具有保护作用^[13]。再次,在维生素B₁₂缺乏患者中MMA的增加可以导致基底节的损伤。存在MMA先天基因缺陷的儿童可以表现为明显的锥体外系症状,头颅CT和尸检提示双侧基底节累及^[15]。Sharrief等^[5]报道的这例认知障碍伴帕金森综合征的患者,磁共振发现苍白球信号异常,类似于遗传性甲基丙二酸血症的患者中所见^[15]。但是,一项包含93个患者的临床研究未发现原发性帕金森病的患者存在明显维生素B₁₂缺乏^[16]。总之,维生素B₁₂缺乏引起锥体外系症状的确切病理生理机制不明,在儿童更容易表现为不自主运动,而成人中更容易表现为帕金森综合征。

综上,维生素B₁₂缺乏引起锥体外系症状很罕见,更多见于男性。虽然发病机制不明,但是由于维生素B₁₂补充治疗具有良好疗效,早诊断早治疗显得尤为重要。需要注意的是,部分患者的血液学检查如贫血和维生素B₁₂缺乏可能并不严重,此时测定MMA和同型半胱氨酸对于明确诊断可能有一定帮助。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 收集资料、文章撰写为宋小燕,文章指导、修订为王国栋

表1 6例合并锥体外系症状的维生素B₁₂缺乏患者的临床特点

作者	性别/年龄(岁)	初始症状	除了锥体外系症状外的其他表现	维生素B ₁₂ (pg/ml)	血红蛋白 (g/L)	可能病因	治疗	症状改善
Kumar ^[3]	男/55	动作迟缓	跖反射阳性	5	102	内因子抗体阳性; 萎缩性胃炎	维生素B ₁₂ 注射	3 d
Dogan等 ^[4]	男/12	失语,震颤,神经紧张	精神症状	< 150	136	不确定	维生素B ₁₂ 注射; 叶酸	1周
Sharrief等 ^[5]	男/43	易跌倒,手足麻木	记忆受损,周围神经病	254	340	自身免疫性胃炎	口服维生素B ₁₂	1周
Tufan等 ^[6]	男/16	乏力,焦虑,易激惹,纳差,睡眠差	情绪障碍,精神症状	166	100	胃黏膜萎缩; 营养不良	维生素B ₁₂ 注射; 抗幽门螺杆菌治疗	1周
Santos等 ^[7]	女/71	步态障碍,易跌倒	额叶释放症状,观念运动性失用	83	正常	慢性胃炎	维生素B ₁₂ 注射	好转
本病例	男/69	动作迟缓	周围神经病,轻度认知受损	16.25	110	萎缩性胃炎	甲钴胺注射	1周

参 考 文 献

- [1] Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency[J]. N Engl J Med, 2013, 368(2): 149-160. DOI: 10.1056/NEJMcp1113996.
- [2] Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(11): 949-960. DOI: 10.1016/s1474-4422(06)70598-1.
- [3] Kumar S. Vitamin B12 deficiency presenting with an acute reversible extrapyramidal syndrome[J]. Neurol India, 2005, 53(1): 507-509.
- [4] Dogan M, Ozdemir O, Sal EA, et al. Psychotic disorder and extrapyramidal symptoms associated with vitamin B12 and folate deficiency[J]. J Trop Pediatr, 2009, 55(3): 205-207. DOI: 10.1093/tropej/fmn112.
- [5] Sharrief AZ, Raffel J, Zee DS. Vitamin B(12) deficiency with bilateral globus pallidus abnormalities[J]. Arch Neurol, 2012, 69(6): 769-772. DOI: 10.1001/archneurol.2011.1084.
- [6] Tufan AE, Bilici R, Usta G, et al. Mood disorder with mixed, psychotic features due to vitamin b12 deficiency in an adolescent: case report[J]. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2012, 6(1): 25. DOI: 10.1186/1753-2000-6-25.
- [7] Santos AF, Rodrigues M, Abreu P, et al. Reversible parkinsonism and cognitive deficits due to vitamin B₁₂ deficiency[J]. Neurol Sci, 2015, 36(6): 1031-1032. DOI: 10.1007/s10072-015-2126-0.
- [8] Heaton EB SD, Brust JC, Garrett TJ, et al. Neurologic Aspects of Cobalamin Deficiency[J]. Medicine, 1991, 70: 229-245. DOI: 10.1097/00005792-199107000-00001.
- [9] Rusher DR, Pawlak R. A Review of 89 Published Case Studies of Vitamin B12 Deficiency[J]. J Hum Nutr Food Sci, 2013, 1(2): 1008-1019.
- [10] Müller T, Voitalla D, Hunsdiek A, et al. Elevated plasma levels of homocysteine in dystonia[J]. Acta Neurol Scand, 2000, 101(6): 388-390. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2000.90339.x.
- [11] Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus[J]. Ann Neurol, 1999, 46(1): 22-35. DOI: 10.1002/1531-8249(199907)46:1<22::aid-ana6>3.0.co;2-z.
- [12] Zoccollella S, Martino D, Defazio G, et al. Hyperhomocysteinemia in movement disorders: Current evidence and hypotheses[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2006, 4(3): 237-243.
- [13] Rozycka A, Jagodzinski PP, Kozubski W, et al. Homocysteine Level and Mechanisms of Injury in Parkinson's Disease as Related to MTHFR, MTR, and MTHFD1 Genes Polymorphisms and L-Dopa Treatment[J]. Curr Genomics, 2013, 14(8): 534-542. DOI: 10.2174/1389202914666131210210559.
- [14] Brennan MJ, van der Westhuyzen J, Kramer S, et al. Neurotoxicity of folates: implications for vitamin B12 deficiency and Huntington's chorea[J]. Med Hypotheses, 1981, 7(7): 919-929. DOI: 10.1016/0306-9877(81)90046-3.
- [15] Larnaout A, Mongalgi MA, Kaabachi N, et al. Methylmalonic acidaemia with bilateral globus pallidus involvement: a neuropathological study[J]. J Inher Metab Dis, 1998, 21(6): 639-644. DOI: 10.1023/a: 1005428432730.
- [16] Mathukumalli NL, Kandadai MR, Shaik JA, et al. Serum B12, Homocysteine Levels, and their Effect on Peripheral Neuropathy in Parkinson's Disease: Indian Cohort[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2020, 23(1): 48-53. DOI: 10.4103/aian.AIAN_478_18.

(收稿日期: 2020-05-06)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部