



## Interesting Case

### กรณีศึกษาภาวะขาดทองแดง (Copper Deficiency)

### SPENT Nutrition Interhospital Conference

### ครั้งที่ 1/2558 โรงพยาบาลรามธิบดี

### แพทย์หญิงกรรณา บุญยสุนทรกุล

สาขาโภชนศาสตร์และชีวเคมีทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

#### บทนำ

แร่ธาตุทองแดง (copper) เป็นหนึ่งในสารอาหารรอง (micronutrients) ซึ่งร่างกายต้องการในปริมาณไม่มากแต่มีความจำเป็น ปกติร่างกายจะได้รับแร่ธาตุทองแดงจากการรับประทานอาหารในปริมาณที่เพียงพอ เราจึงพบการขาดแร่ธาตุทองแดงน้อย การขาดแร่ธาตุทองแดงที่ไม่ได้เป็นโดยกำเนิด (acquired copper deficiency) ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้หลายอย่าง รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาและภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท เป็นต้น ในกลุ่มคนไข้ที่จำเป็นต้องได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำทดแทนการรับประทานอาหารทางปาก จะมีการเสริมแร่ธาตุทองแดงรวมทั้งวิตามินและแร่ธาตุอื่นๆ ลงไปในสารอาหารทางหลอดเลือดดำ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากการขาดสารอาหารรอง การขาดแร่ธาตุทองแดงสามารถพบร่วมกับการขาดวิตามินอื่นๆได้ รวมทั้งวิตามินบี 12<sup>1,2</sup> เนื่องจากการขาดแร่ธาตุทองแดงและการขาดวิตามินบี 12 มีอาการคล้ายคลึงกัน คือสามารถพบทั้งอาการทางโลหิตวิทยาและอาการทางระบบประสาท ในผู้ป่วยบางรายที่ขาดแร่ธาตุทองแดงจึงอาจได้รับการวินิจฉัยในช่วงแรกว่าขาดวิตามินบี 12 ซึ่งพบได้บ่อยกว่าและเป็นที่ยึดจักมากกว่า

แต่หลังจากให้การรักษาด้วยวิตามินบี 12 แล้วอาการไม่ดีขึ้นจึงจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นการขาดแร่ธาตุทองแดง

กรณีศึกษาต่อไปนี้จะเป็นหนึ่งในตัวอย่างของผู้ป่วยที่มีภาวะขาดแร่ธาตุทองแดงและภาวะการขาดวิตามินบี 12 ร่วมกัน ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยา คือมีภาวะเลือดจาง (anemia) และเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia)

#### กรณีศึกษาจากโรงพยาบาลรามธิบดี

##### รายงานประวัติผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 60 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดผสม (mixed connective tissue disease; MCTD) มา 9 ปี มาด้วยอาการปลายมือปลายเท้าเขียว หนังแข็งบริเวณนิ้วมือ และปวดตามข้อต่างๆ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบ ANA positive 1:1280 coarse speckle pattern and peripheral pattern, anti-Sm negative, anti-DNA positive, anti-RNP positive, anti-Scl 70 negative ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกพบ interstitial pneumonia และการส่องกล้องทางเดินอาหารพบกรดไหลย้อน และมีแผลบริเวณหลอดอาหาร

เดือนมีนาคม 2551 ผู้ป่วยมีอาการท้องอืด คลื่นไส้

อาเจียนเป็นๆ หายๆ และน้ำหนักลด ตรวจการกลืนสารรังสีทึบแสงพบ ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ขยายและเล็กลงอย่างเฉียบพลันในส่วนที่ 3 ของลำไส้เล็กส่วนต้น การบีบตัวของลำไส้เล็ก (small bowel transit time) ช้ากว่าปกติ โดยมากกว่า 5 ชั่วโมงสารรังสีทึบแสงยังไม่ผ่าน ileo-cecal valve ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องพบมุมระหว่างหลอดเลือดแดง superior mesenteric และ aorta แคบลง ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น superior mesenteric artery (SMA) syndrome การติดตามการรักษาตลอดในช่วง 3 ปีพบว่า อาการทางระบบทางเดินอาหารแยลงเรื่อยๆ มีการนอนโรงพยาบาลหลายครั้งด้วยภาวะลำไส้อุดตันเป็นบางส่วน ซึ่งคิดว่ามีสาเหตุมาจาก SMA syndrome และ MCTD ที่อาจมีอาการร่วมของโรคหนังแข็งทำให้มีการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารผิดปกติได้

ในช่วงปี 2554 ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะลำไส้อุดตัน หลังการรักษาตามอาการและการรักษาแบบประคับประคองอาการไม่ดีขึ้น จำเป็นต้องรักษาโดยการผ่าตัดช่องท้อง ผลการผ่าตัดพบเยื่อพังผืดยึดเกาะบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย จึงผ่าตัดลำไส้เล็กส่วนปลายออก 22 เซนติเมตร และต่อลำไส้เล็กส่วนที่เหลือเข้าด้วยกัน ผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบ muscularis propria atrophy and replacement by thickened collagenized fibrotic tissue with intimal fibrosis of small arteriole

หลังผ่าตัด 2 ปี (เดือนกุมภาพันธ์ 2556) ผู้ป่วยยังมีอาการท้องอืด แน่นท้องเป็นๆ หายๆ สลับกับถ่ายเหลวเป็นน้ำเรื้อรัง น้ำหนักลดลงมากอย่างต่อเนื่อง และมีการขาดสารอาหาร จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องที่บ้าน เนื่องจากผู้ป่วยยังสามารถรับประทานอาหารทางปากได้ จึงให้วิตามินและแร่ธาตุเสริมเป็น centrum 1 เม็ดวันละ 2 เวลา นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังมีการขาดแร่ธาตุสังกะสีโดยระดับสังกะสีในเลือด 54 mg/dL (70-120 mg/dL) และขาดวิตามินดีโดยระดับวิตามินดีในเลือด 25-OH vitamin D 12.8 ng/dL (30 ng/dL) จึงเสริมแร่ธาตุสังกะสี 50 มิลลิกรัมต่อวัน (zinc sulfate 110 mg 1 เม็ด วันละ 2 เวลา) และเสริมวิตามินดี 20,000 ยูนิิตต่อวัน

10 เดือนหลังจากเริ่มให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (เดือนธันวาคม 2556) ผู้ป่วยเริ่มมีภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นระยะเวลามากกว่า 2 เดือน (WBC 2,460 cell/

mm<sup>3</sup>, N 40%, L 43%, ANC 984 cells/mm<sup>3</sup>, Hct 28% plt 238,000 cells/mm<sup>3</sup>) ดังตารางที่ 1

ยาที่รับประทานอยู่เป็นประจำ ได้แก่

mycophenolate 360 mg/day

nifedipine 10 mg/day

CaCO<sub>3</sub> 1250 mg/day

folic acid 5 mg/day

colchicine 0.6 mg/day

prednisolone 5 mg/day

Hydroxychloroquine 200 mg/day

centrum แร่ธาตุสังกะสี และวิตามินดีดังกล่าว

ข้างต้น

ผลการตรวจเพิ่มเติมพบระดับวิตามินบี 12 ในเลือดต่ำ 116 pg/mL (243-894 pg/mL), ferritin 218 ng/mL (10-130 ng/mL) และ CRP < 1 mg/mL ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีการขาดวิตามินบี 12 และรักษาโดยการฉีดวิตามินบี 12 ขนาด 1000 mcg เข้ากล้ามเนื้อ หลังจากนั้น 2 เดือนมาเจาะเลือดตรวจอีกครั้งยังมีภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำเหมือนเดิม (WBC 2,750 cells/mm<sup>3</sup>, N 44%, L 37%, ANC 1,200 cells/mm<sup>3</sup>, Hct 27.8%, plt 288,000 cells/mm<sup>3</sup>) ระดับวิตามินบี 12 ในเลือดยังต่ำ 136 pg/mL ระดับ erythropoietin 63 mIU/mL (3.7-29.5 mIU/mL) เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานยากดภูมิคุ้มกันอยู่ จึงตรวจหาเชื้อไวรัส Parvovirus, EBV และ CMV เพิ่มเติม แต่ผลการตรวจก็ไม่พบเชื้อไวรัสดังกล่าว การวินิจฉัยขณะนั้นยังคิดถึงสาเหตุว่ายังมีการขาดวิตามินบี 12 อยู่ จึงเพิ่มการรักษาเป็นฉีดวิตามินบี 12 ขนาด 1,000 mcg เข้ากล้ามเนื้อ เดือนละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 เดือน และปรับเพิ่มเป็นสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ต่ออีก 3 สัปดาห์ หลังจากนั้นพบว่า ผลการตรวจเลือดพบระดับวิตามินบี 12 ในเลือดปกติ 315 pg/mL ระดับ homocysteine 10 micromol/L (4-11 micromol/L) แต่ยังมีภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำมากขึ้น (WBC 1,990 cells/mm<sup>3</sup>, N 33%, L 50%, ANC 656 cells/mm<sup>3</sup>, Hct 24.3%, plt 233,000 cells/mm<sup>3</sup>) จึงตรวจไขกระดูกเพิ่มเติม ผลการตรวจไขกระดูกพบ hypocellular with decrease myeloid, mildly increase plasma cell 3-5%, normoblastic erythroid, no ring sideroblast, iron 1+ ผลตรวจ flow cytometry for PNH ปกติ

เนื่องจากการขาดแร่ธาตุทองแดงอาจพบภาวะ

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Laboratory data	Baseline at initiate TPN (กุมภาพันธ์ 2556)	10 months after TPN (ธันวาคม 2556)	At diagnosis (กันยายน 2557)	1 month after copper repletion (ตุลาคม 2557)	Reference range
Hemoglobin, g/dL	10.2	9.24	8.5	10.89	12-16
Hematocrit, %	31.8	28.9	24.2	28	36-48
White blood cell, /mm <sup>3</sup>	4,500	2,980	1,720	4,620	4,000-10,000
	N56%	N33%	N58%	N 50%	
	L34%	L55%	L27%	L 17%	
Platelet, /mm <sup>3</sup>	240,000	206,000	295,000	179,000	140,000-450,000
Copper, mcg/dL			7	23	80-155
Zinc, mcg/dL	54		77		70-120
vitaminB12, pg/mL		119	315		243-894

แทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาและเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำได้ จึงตรวจระดับแร่ธาตุทองแดงในเลือดเพิ่ม ผลการตรวจพบระดับแร่ธาตุทองแดงในเลือดต่ำ 7 mcg/dL (80-155 mcg/dL) ในขณะที่ระดับแร่ธาตุสังกะสีในเลือดปกติ 77 mcg/dL (70-120 mcg/dL) ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำจากการขาดแร่ธาตุทองแดง โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ ลำไส้มีการดูดซึมอาหารผิดปกติ โดยเห็นได้จากประวัติที่ผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรัง มีการขาดสารอาหารวิตามินและแร่ธาตุต่างๆ หลายชนิด

นอกจากนี้ อาจมีปัจจัยเสี่ยงจากการเสริมแร่ธาตุสังกะสี เนื่องจากแร่ธาตุสังกะสีจะทำให้การดูดซึมแร่ธาตุทองแดงลดลง ในผู้ป่วยรายนี้หลังจากวินิจฉัยว่ามี การขาดแร่ธาตุทองแดงแล้ว จึงหยุดการเสริมแร่ธาตุสังกะสีที่รับประทาน และรักษาโดยการให้สารอาหารรองทั้งวิตามินและแร่ธาตุ รวมทั้งเสริมแร่ธาตุทองแดงในสารอาหารทางหลอดเลือดดำแทนในรูปแบบของ Addamel-N 10 mL ต่อวัน (Addamel-N ประกอบด้วย copper chloride 0.34 mg/mL และ zinc chloride 1.36 mg/mL) เนื่องจากไม่มีผลดีกับแร่ธาตุเสริมที่มีธาตุทองแดงอย่างเดี่ยว หลังจากรักษาโดยการให้แร่ธาตุทองแดงทางเส้นเลือด 4 สัปดาห์ ระดับแร่ธาตุทองแดงในเลือดกลับ มาปกติ ภาวะซีดดีขึ้น และเม็ดเลือดขาวขึ้น (WBC 4,620 cells/mm<sup>3</sup>, N 50%, L 17%, ANC 2,310 cells/mm<sup>3</sup>, Hb10.98 g/dL, Hct 28%) แต่เนื่องจากผู้ป่วยกินยากด

ภูมิคุ้มกัน ในช่วงที่เม็ดเลือดขาวต่ำทำให้มีการติดเชื้อในปอดอย่างรุนแรง มีภาวะซีด และเสียชีวิตในเวลาต่อมา

## อภิปราย

แร่ธาตุทองแดงเป็นหนึ่งในแร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณไม่มากแต่จำเป็นต้องมีอย่างเพียงพอ รองจากธาตุเหล็กและสังกะสี เนื่องจากมีความจำเป็นในกระบวนการเมแทบอลิซึม เป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ต่างๆ มากมาย เช่น zinc-copper superoxide dismutase (antioxidant defense), lysyl oxidase (collagen cross-linking of connective tissue and bone formation), cytochrome-C oxidase (electron transport), ceruloplasmin (oxidation of iron from ferrous to ferric state and copper transporter) และ tyrosinase (melatonin production)<sup>3,4</sup> ซึ่งมีหน้าที่ในกระบวนการต่างๆ เช่น กระบวนการสร้างเม็ดเลือด การสร้าง myelin การสังเคราะห์ melatonin การสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน การสร้างความแข็งแรงของกระดูก และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย<sup>5-7</sup>

จากการศึกษาพบว่าร่างกายมีการสูญเสียแร่ธาตุทองแดงประมาณวันละ 1.3 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อรักษาสมดุลของแร่ธาตุทองแดง ในผู้ใหญ่ควรรับประทานอาหารที่มีแร่ธาตุทองแดงอย่างน้อยวันละ 2 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>8</sup> การขาดแร่ธาตุทองแดงที่ไม่ได้เป็นโดยกำเนิดพบได้ไม่บ่อย เนื่องจากแร่ธาตุทองแดงมีอยู่ในอาหารส่วนใหญ่

โดยเฉพาะธัญพืช ถั่ว เนื้อสัตว์และหอย แร่ธาตุทองแดงส่วนใหญ่ถูกดูดซึมบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น การดูดซึมขึ้นอยู่กับปริมาณแร่ธาตุทองแดงในอาหาร การดูดซึมจะมากขึ้นถ้าปริมาณแร่ธาตุทองแดงในเลือดลดลง<sup>4</sup> ในภาวะปกติจะดูดซึมประมาณ 10%<sup>9</sup> โดยผ่านโปรตีน ATPase copper transporting alpha 7A (ATP7A) ทางด้าน basolateral ของเซลล์ผนังลำไส้ ดังนั้นความผิดปกติที่ยีน ATP7A ทำให้ไม่สามารถดูดซึมแร่ธาตุทองแดงและเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค Menkes disease ซึ่งเป็นการขาดแร่ธาตุทองแดงที่เป็นโดยกำเนิด ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive

สาเหตุที่พบมากที่สุดของการขาดแร่ธาตุทองแดงที่ไม่ได้เป็นโดยกำเนิด คือ การผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งในช่วงหลังพบการขาดแร่ธาตุทองแดงมากขึ้นเนื่องจากการผ่าตัดลดความอ้วน (bariatric surgery) มากขึ้น<sup>1,10</sup> นอกจากนี้การได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน โดยเฉพาะในกรณีที่ไม่ได้เสริมแร่ธาตุลงไปในการอาหาร<sup>3,8,11,12</sup> โรคระบบทางเดินอาหารที่มีการดูดซึมผิดปกติ<sup>4,8,13</sup> รวมทั้งการเสริมแร่ธาตุสังกะสีมากเกินไป<sup>2,14</sup> ก็เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการขาดแร่ธาตุทองแดงได้

ระดับแร่ธาตุทองแดงในเลือดต่ำได้รับการอธิบายในปี 1970 ก่อนที่จะมีการกำหนดให้มีการเสริมแร่ธาตุและวิตามินในสารอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นประจำ<sup>15</sup> หรือในกรณีผู้ป่วยที่ระงับการเสริมแร่ธาตุทองแดงในสารอาหารทางหลอดเลือดดำเนื่องจากมีภาวะ cholestasis<sup>3,11</sup> หรือในช่วงที่ขาดแคลนผลิตภัณฑ์แร่ธาตุที่จะใส่ในสารอาหารทางหลอดเลือดดำ<sup>16</sup> คำแนะนำจาก American Society for Parenteral nutrition and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) 2009 ควรเสริมแร่ธาตุทองแดงในสารอาหารทางหลอดเลือดดำทุกวัน สำหรับผู้ใหญ่ขนาด 0.3 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ในภาวะที่มี cholestasis ควรลดขนาดลงเหลือ 0.15 มิลลิกรัมต่อวัน เนื่องจากการลดการขับออกของแร่ธาตุทองแดงทางน้ำดี<sup>7</sup> ส่วนในภาวะที่มีการสูญเสียแร่ธาตุทองแดงมากขึ้น ควรเพิ่มขนาดการเสริมแร่ธาตุทองแดงเป็น 0.4-0.5 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้เสริมแร่ธาตุทองแดงในสารอาหารทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากคาดการณ์ว่าแร่ธาตุทองแดงในอาหารและการรับประทานแร่ธาตุเสริมน่าจะสามารดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนต้นได้เพียงพอ โดยผู้ป่วยรับประทาน

แร่ธาตุทองแดงเสริม 4 มิลลิกรัมต่อวัน (จาก centrum 2 เม็ดต่อวัน) ควรดูดซึมแร่ธาตุทองแดงได้ 0.4 มิลลิกรัมต่อวันน่าจะเพียงพอ แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่ส่งผลให้การดูดซึมอาหารของลำไส้ผิดปกติซึ่งน่าจะส่งผลต่อการดูดซึมแร่ธาตุทองแดงด้วย

ปริมาณแร่ธาตุสังกะสีที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การดูดซึมแร่ธาตุทองแดงลดลง การรับประทานแร่ธาตุสังกะสีเพิ่มขึ้นส่งผลกระตุ้น metallothionein-binding protein ในเซลล์ผนังลำไส้ให้มีปริมาณเพิ่มขึ้น ซึ่ง metallothionein-binding protein มีความสามารถในการจับกับแร่ธาตุทองแดงได้ดีกว่า ดังนั้นเมื่อเซลล์ผนังลำไส้ตายและลอกหลุด จะสูญเสียแร่ธาตุทองแดงไปด้วย ในผู้ป่วยรายนี้มีการเสริมแร่ธาตุสังกะสีเนื่องจากท้องเสียเรื้อรังและมีการขาดแร่ธาตุสังกะสี ซึ่งอาจส่งผลต่อการดูดซึมแร่ธาตุทองแดง

ภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาของการขาดแร่ธาตุทองแดงมีลักษณะเด่นคือ พบภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำได้บ่อย โดยซีดได้ทั้งแบบ macrocytic, normocytic หรือ microcytic แต่ไม่ค่อยพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ<sup>15,17-20</sup> ขนาดของเม็ดเลือดแดงที่แตกต่างกัน อาจเป็นเพราะเรามักพบการขาดแร่ธาตุทองแดงร่วมกับวิตามินหรือแร่ธาตุอื่นๆ เช่น ธาตุเหล็ก โฟลิค และวิตามินบี 12 เป็นต้น ผลการตรวจไขกระดูกพบได้หลากหลาย แต่ลักษณะที่พบบ่อยและทำให้นักถึงการขาดแร่ธาตุทองแดงมากขึ้นคือ decreased myeloid, vacuolated myeloid and erythroid precursors, ringed sideroblasts and preserved megakaryopoiesis<sup>2,15,19</sup> ทำให้บางครั้งในช่วงแรกผู้ป่วยอาจถูกวินิจฉัยผิดเป็น myelodysplastic syndrome หรือ sideroblastic anemia ในผู้ป่วยรายนี้พบภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่ไม่พบเกล็ดเลือดต่ำ ส่วนผลการตรวจไขกระดูกพบ decrease myeloid แต่ไม่พบลักษณะอื่นดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตวิทยาไม่จำเป็นต้องพบร่วมกับภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท แต่อาจพบร่วมกันได้

ในผู้ป่วยบางราย การวินิจฉัยทำได้ยากเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาของการขาดแร่ธาตุทองแดงคล้ายการขาดวิตามินบี 12 และยังพบการขาดแร่ธาตุทองแดงร่วมกับการขาดวิตามินบี 12 ได้บ่อยโดยเฉพาะหลังผ่าตัดกระเพาะอาหาร<sup>21,22</sup> ทำให้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นการขาดวิตามินบี 12 แต่หลังจากให้การ

รักษาด้วยการเสริมวิตามินบี 12 แล้วไม่ดีขึ้นจึงนึกถึงการขาดแร่ธาตุทองแดง เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ที่พบการขาดวิตามินบี 12 ร่วมด้วย ทำให้ในช่วงแรกคิดถึงการขาดแร่ธาตุทองแดงน้อย เนื่องจากพบได้น้อยกว่ามาก ซึ่งหลังจากรักษาด้วยการเสริมวิตามินบี 12 นาน 5 เดือนแล้วไม่ดีขึ้นจึงนึกถึงการขาดแร่ธาตุทองแดง ซึ่งสาเหตุที่ทำให้พบทั้งการขาดแร่ธาตุทองแดงและวิตามินบี 12 น่าจะมาจากการดูดซึมที่ผิดปกติของลำไส้

ผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน โดยที่ไม่เสริมแร่ธาตุในสารอาหารทางหลอดเลือดดำ มีรายงานว่าสามารถเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาจากการขาดแร่ธาตุทองแดงได้อย่างรวดเร็วภายในเวลา 8-10 สัปดาห์<sup>11,23</sup> แต่สามารถเกิดซ้ำในช่วงเวลา 7-15 เดือน<sup>3,15</sup> อาจมีหลายปัจจัยที่มีผลได้แก่ ปริมาณแร่ธาตุทองแดงในอาหารหรือที่รับประทานเสริม การดูดซึมแร่ธาตุทองแดงของลำไส้เล็ก ปริมาณการเก็บรักษาแร่ธาตุทองแดงในร่างกายเดิม รวมทั้งปริมาณการใช้และการขับออกของแร่ธาตุทองแดงในผู้ป่วยรายนี้เริ่มซิดและเม็ดเลือดขาวต่ำหลังจากได้อาหารทางหลอดเลือดดำ 10 เดือน ซึ่งถือว่าค่อนข้างช้า อาจเป็นจากผู้ป่วยมีการรับประทานอาหารทางปากร่วมกับรับประทานแร่ธาตุเสริมอยู่ด้วย

การวินิจฉัยการขาดแร่ธาตุทองแดงดูจากระดับแร่ธาตุทองแดงในเลือดต่ำ และ ceruloplasmin ต่ำ อย่างไรก็ตามระดับแร่ธาตุทองแดงในเลือดอาจปกติในรายที่เริ่มมีการขาดแร่ธาตุทองแดงเล็กน้อย และ ceruloplasmin สูงได้ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบ การติดเชื้อหรือตั้งครรภ์ แม้ว่าปริมาณแร่ธาตุทองแดงในร่างกายจะต่ำจึงต้องระวังในการแปลผล

การรักษาโดยการเสริมแร่ธาตุทองแดงโดยปกติจะส่งผลให้ภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาดีขึ้นใน 1-2 สัปดาห์<sup>3,11,15,23</sup> ส่วนการตอบสนองต่อการรักษาของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทใช้ระยะเวลาไม่แน่นอน และอาจยังมีความบกพร่องทางระบบประสาทเหลืออยู่<sup>1-2,21</sup> ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดถึงขนาด ระยะเวลา รูปแบบ วิธีการให้ หรือทางที่จะให้แร่ธาตุทองแดงในผู้ป่วยที่ขาด โดยส่วนใหญ่ถ้าผู้ป่วยสามารถรับประทานทางปากได้และดูดซึมได้ ก็ควรเสริมแร่ธาตุทองแดงโดยการรับประทานขนาด 2 มิลลิกรัมต่อวัน การรักษาโดยการให้แร่ธาตุทองแดงทางหลอดเลือด อาจให้ในรายที่ขาด

แร่ธาตุทองแดงมากหรือมีปัญหาในการดูดซึมสารอาหารของลำไส้ หรือในรายที่สายให้อาหารอยู่ต่ำกว่าลำไส้เล็กส่วนต้น เช่น jejunostomy tube เนื่องจากอาจดูดซึมได้ไม่เพียงพอ ในผู้ป่วยที่การเสริมแร่ธาตุสังกะสีเป็นสาเหตุทำให้เกิดการขาดแร่ธาตุทองแดง การรักษาโดยการหยุดเสริมแร่ธาตุสังกะสีอาจเพียงพอ ถ้าไม่ได้มีอาการมากและอาจไม่จำเป็นต้องเสริมแร่ธาตุทองแดง แต่ในผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากคิดว่ามีอาการขาดแร่ธาตุทองแดงมากร่วมกับมีการดูดซึมสารอาหารทางลำไส้ที่ผิดปกติ จึงให้การรักษาโดยให้แร่ธาตุทองแดงทางหลอดเลือด

## สรุป

การขาดแร่ธาตุทองแดงพบได้ไม่บ่อย มีอาการคล้ายกับการขาดวิตามินบี 12 พบร่วมกันได้บ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ผ่าตัดกระเพาะอาหารและผู้ป่วยที่ลำไส้มีการดูดซึมสารอาหารผิดปกติ ถึงแม้จะรับประทานอาหารได้ร่วมกับรับประทานแร่ธาตุทองแดงเสริม ก็สามารถเกิดการขาดแร่ธาตุทองแดงได้ ดังนั้นการรับประทานแร่ธาตุทองแดงเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรจะมีการตรวจระดับแร่ธาตุทองแดงในเลือดเป็นระยะ โดยเฉพาะในรายที่มีการเสริมแร่ธาตุสังกะสีด้วย ภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยคือภาวะซิดและเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยที่เกล็ดเลือดปกติ ในบางรายมีอาการค่อนข้างเร็วและตอบสนองดีต่อการรักษา

## เอกสารอ้างอิง

1. Kumar N, Gross JB Jr, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology*. 2004; 63(1):33-9.
2. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW, Perkins WD, Levinson BS, et al. Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *American journal of clinical pathology*. 2005;123(1):125-31.
3. Fuhrman MP, Herrmann V, Masidonski P, Eby C. Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2000;24(6):361-6.
4. Danks DM. Copper deficiency in humans. *Ann Rev Nutr*. 1988;8:235-57.
5. Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of cop-

- per in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5 Suppl):952S-9S.
6. Solomons NW. Biochemical, metabolic, and clinical role of copper in human nutrition. *J Am Coll Nutr.* 1985;4(1):83-105.
  7. Shike M. Copper in parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2009;137(5 Suppl):S13-7.
  8. Williams DM. Copper deficiency in humans. *Semin Hematol.* 1983;20(2):118-28.
  9. Harvey LJ, Dainty JR, Hollands WJ, Bull VJ, Beattie JH, Venelinov TI, et al. Use of mathematical modeling to study copper metabolism in humans. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(4):807-13.
  10. Gletsu-Miller N, Broderius M, Frediani JK, Zhao VM, Griffith DP, Davis SS Jr, et al. Incidence and prevalence of copper deficiency following roux-en-y gastric bypass surgery. *Intern J Obesity.* 2012;36(3):328-35.
  11. Spiegel JE, Willenbacher RF. Rapid development of severe copper deficiency in a patient with Crohn's disease receiving parenteral nutrition. *JPEN Journal of Parenteral Enteral Nutrition.* 1999;23(3):169-72.
  12. Sakamaki Y, Goto K, Watanabe Y, Takata T, Yamazaki H, Imai N, et al. Nephrotic syndrome and end-stage kidney disease accompanied by bicytopenia due to copper deficiency. *Intern Med.* 2014;53(18):2101-6.
  13. Halfdanarson TR, Kumar N, Hogan WJ, Murray JA. Copper deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(2):162-4.
  14. Hoffman HN 2nd, Phyliky RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology.* 1988;94(2):508-12.
  15. Dunlap WM, James GW 3rd, Hume DM. Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. *Ann Intern Med.* 1974;80(4):470-6.
  16. Pramyothin P, Kim DW, Young LS, Wichansawakun S, Apovian CM. Anemia and leukopenia in a long-term parenteral nutrition patient during a shortage of parenteral trace element products in the United States. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2013;37(3):425-9.
  17. Fiske DN, McCoy HE 3rd, Kitchens CS. Zinc-induced sideroblastic anemia: report of a case, review of the literature, and description of the hematologic syndrome. *Am J Hematol.* 1994;46(2):147-50.
  18. Gabreyes AA, Abbasi HN, Forbes KP, McQuaker G, Duncan A, Morrison I. Hypocupremia associated cytopenia and myelopathy: a national retrospective review. *Eur J Haematol.* 2013;90(1):1-9.
  19. Halfdanarson TR, Kumar N, Li CY, Phyliky RL, Hogan WJ. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur J Haematol.* 2008;80(6):523-31.
  20. Gregg XT, Reddy V, Prchal JT. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2002;100(4):1493-5.
  21. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1371-84.
  22. Prodan CI, Bottomley SS, Vincent AS, Cowan LD, Holland NR, Lind SE. Hypocupremia associated with prior vitamin B12 deficiency. *Am J Hematol.* 2007;82(4):288-90.
  23. Vilter RW, Bozian RC, Hess EV, Zellner DC, Petering HG. Manifestations of copper deficiency in a patient with systemic sclerosis on intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med.* 1974;291(4):188-91.