

# Reporte de caso clínico: enfermedad de Menkes

## *Clinical case report: Menkes disease*

Carmen Segarra Ibarra<sup>1</sup>, Gladys Chávez Encalada<sup>1</sup>, Tania Soria Segarra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital del niño "Dr. Francisco de Ycaza Bustamante". Servicio de Genética, Guayaquil, Ecuador

### RESUMEN

La enfermedad de pelo ensortijado de Menkes es una patología congénita hereditaria, de pobre pronóstico, causada por una mutación de gen ATP7A localizado en el cromosoma X que codifica para las enzimas dependientes de cobre. Esta patología clínicamente está caracterizada por temprano retardo en el crecimiento, cabello frágil y ensortijado, degeneración arterial, cerebral y cerebelosa, lo que se explica por la disminución de la actividad de las cuproenzimas. Los severos daños neurológicos comienzan dentro del primero o segundo mes de vida y progresan rápidamente hasta la descerebración y muerte. El paciente objeto de estudio presentó desde los dos meses de edad crisis convulsivas focalizadas, que no ceden al tratamiento con anticonvulsivantes y que obligó a varias hospitalizaciones por su rápido y progresivo deterioro neurológico. La presencia además de un cabello acerado, frágil, escaso y despigmentado al igual que su piel, mejillas regordetas, frente olímpica, severa hipotonía muscular y el antecedente materno de cinco abortos, un hermano y dos tíos fallecidos tempranamente con convulsiones, permitió el diagnóstico clínico, que luego se corroboró con estudios complementarios.

**Palabras clave:** Enfermedad de Menkes. Histidinato de Cobre. Pelo Ensotijado.

### ABSTRACT

Menkes disease is a congenital hereditary disease of poor prognosis caused by a mutation of the ATP7A gene located on the chromosome X, which codes for copper-dependent enzymes. This condition is clinically characterized by an early growth retardation, fragile and kinky hair, arterial degeneration and cerebral and cerebellar degeneration, which can be explained by the decreased activity of cuproenzymes. The severe neurological damages begin within the first or second month of life and progress rapidly to decerebration and death. The patient under study presented focal convulsive crises at the age of two months, which did not improve when treated with anticonvulsants and forced several hospitalizations because of the rapid and progressive neurological deterioration. The additional presence of steely, brittle, sparse and depigmented hair as well as skin, chubby cheeks, an Olympic forehead, a severe muscular hypotonia and a maternal history of five abortions, one brother and two uncles who died early with convulsions, allowed the predominant clinical diagnosis, which was then confirmed with further studies.

**Key words:** Menkes Disease. Copper Histidinate. Hinky Hair.

## Introducción

El cobre es un elemento traza requerido para asegurar los procesos celulares incluyendo respiración mitocondrial, defensa antioxidante, síntesis de neurotransmisores, formación del tejido conectivo y pigmentos, amidación de péptidos y el metabolismo del hierro<sup>1</sup>. Existen mecanismos que regulan la ingesta, excreción y distribución celular de cobre y su importancia se

ha delineado en varios desórdenes hereditarios que por exceso de cobre producen la enfermedad de Wilson, la cirrosis indiana en niños, la cirrosis infantil endémica de Tyrolean y la toxicosis idiopática de cobre; y por déficit, la enfermedad de Menkes que es la forma grave y el síndrome del cuerno occipital, ambas entidades alélicas.<sup>2</sup>

Correspondencia a:

Dra. Carmen Segarra Ibarra

Correo electrónico: carmen\_segarra@yahoo.com

Recibido: 30 de enero de 2012

Aceptado: 15 de mayo de 2012

## Caso clínico

Lactante masculino de dos meses de edad que ingresa al servicio de emergencia por presentar convulsiones. Producto de padre de 39 años y madre de 27, cuyos antecedentes gineco-obstétricos son: gestas, nueve; abortos, cinco; un parto y tres cesáreas; un hermano y dos tíos maternos de la madre del probando, fallecidos por síndrome convulsivo. Obtenido por cesárea (37SG) por datos de fístula amniótica y oligoamnios, Apgar de 8 al minuto y 9 a los cinco minutos. Llega al hospital en estado posictal por haber presentado crisis parciales simples focalizadas en brazo izquierdo de cinco minutos de duración, acompañada de sialorrea y retrodesviación de la mirada.

Al examen físico luce hidratado, pálido, afebril, al nacer fontanela normotensa y sin datos de dificultad respiratoria, talla 61cm, peso 7.2 kg, FC 120x', FR 40x', T 36°C, Sat.O<sub>2</sub> 98%. Tomografía (TAC) de cerebro revela hipodensidad generalizada de sustancia blanca. Se inicia tratamiento con fenobarbital.

Reingresa a los cuatro meses de edad después de presentar siete episodios de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas acompañadas de hipertonía de miembros, desviación de comisura bucal hacia la derecha y relajación de esfínteres, ameritando oxigenoterapia.

Ingresa por tercera ocasión a los cinco meses de edad y se interconsulta al médico genetista que



Figura 1. Dermatitis atópica, cabello escaso y acerado



Figura 2. Severa hipotonía muscular

junto con el neurólogo advierte el cabello frágil, escaso, acerado y despigmentado (figura 1) al igual que su piel y su marcada hipotonía axial (figura 2), escaso contacto con el medio, ROT exaltado, frente amplia, prominente occipucio, mejillas sonrosadas y regordetas, paladar ojival, discreta hipertrofia de encías e hiperelasticidad de piel. Talla 70cm, Peso 9Kg, PC 48cm, T 36.2°C. Fondo de ojo: normal.

### Pruebas complementarias

Resonancia magnética (IRMN): atrofia cortical fronto-parietal y zonas de hiperintensidad generalizada de sustancia blanca (figura 3; 4). Electroencefalograma (EEG) focos punta onda a nivel frontotemporal izquierdo con atenuación de voltaje. Radiografía de huesos largos: ensanchamiento metafisario y de bordes irregulares, hipodensidad de estructuras óseas, (figura 5).

Exámenes de laboratorio: cupremia 10mcg/dl (v.r. 38- 104), ceruloplasmina 7mg/dl (v.r. 17-48). Examen microscópico del pelo: pili tortis y tricorrexia nodosa.

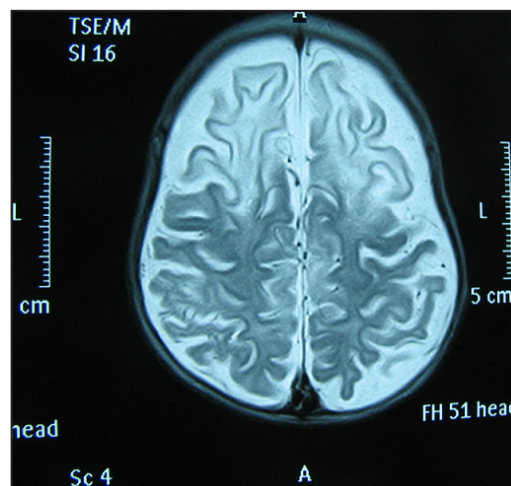


Figura 3. Zonas de hiperintensidad en sustancia blanca

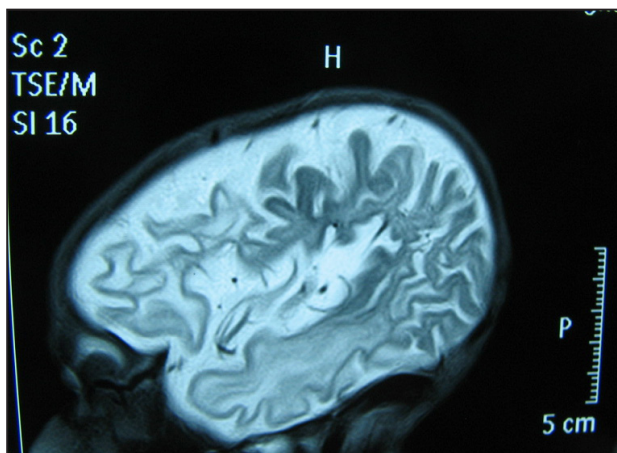


Figura 4. Atrofia cortical frontoparietal



Figura 5. Metáfisis amplias, engrosamiento cortical en diáfisis

Estudio genético de la mutación del gen ATP7A aún pendiente al igual que el cultivo de fibroblastos.

Se inició tratamiento anticonvulsivante con fenobarbital y se agrega ácido valpróico. La necesidad de administrar tempranamente histidinato de cobre en dosis 50-150ug/Kg/d de cobre elemental por vía subcutánea es lo ideal y aún a los nueve meses no ha sido posible obtenerlo y el deterioro neurológico progresivo del paciente continúa.

## Discusión

La clásica enfermedad de Menkes (EM) es una metabolopatía hereditaria caracterizada por una deficiencia de cobre. La incidencia va del rango de 1:40-350.000 R/N. Los rangos clínicos van en relación directa con la disfunción de las enzimas cuprodependientes: progresiva neurodegeneración y marcada disfunción del tejido conectivo, caracterizan el cuadro clínico de la forma más común de la EM y la muerte ocurre antes del tercer año de vida.<sup>3</sup>

El embarazo generalmente no es complicado aunque podría haber un parto prematuro, pero los niños al nacer a término lo hacen con apropiadas medidas. Los cefalohematomas y fracturas espontáneas son ocasionalmente observadas al nacimiento. En el período neonatal temprano los pacientes podrían presentar prolongada ictericia, hipotermia, hipoglucemia y dificultad en la alimentación. Pectum excavatum y hernia umbilical e inguinal también se ha reportado.

El primer signo de EM podría aparecer al primer o segundo mes de edad: cabello escaso, deslustrado que semeja una enredadera en el centro de la cabeza, palidez de la piel, huesos frontal y occipital prominentes, micrognatia, mejillas regordetas y rostro poco expresivo. Sin embargo, estos cambios sutiles para llamar la atención pueden lentamente dejar de crecer. La mayoría desarrolla resistencia a los anticonvulsivantes desde los dos o tres meses de edad, además del déficit en el desarrollo, dificultad en la alimentación, vómitos y diarrea. Pueden desarrollar fracturas espontáneas por osteoporosis. El tono muscular es a menudo disminuido muy tempranamente, siendo reemplazado más tarde por espasticidad y debilidad de las extremidades. La disfunción motora progresa, los movimientos espontáneos son limitados y emerge la letargia. La retina inicialmente es normal, más tarde no hay seguimiento visual.

Las manifestaciones tardías son: ceguera, hematoma subdural y dificultad respiratoria. La mayoría muere entre los seis meses y tres años de edad por infecciones, complicaciones vasculares. Los pacientes son diagnosticados entre los tres y seis meses de edad, generalmente el rasgo decisivo para el diagnóstico de la EM es el deterioro del cabello.<sup>3</sup>

Los rasgos clínicos especialmente los cambios en el pelo son sugestivos para el inicial diagnóstico que se apoya en los niveles reducidos de cobre y ceruloplasmina; en el período neonatal estos marcadores se deben tomar con precaución; en este período el análisis de deficiencia de dopamina beta hidroxilasa podría ser una prueba de elección rápida.<sup>4</sup>

Otros estudios de laboratorio y gabinete como la cistouretrografía, arteriografía, tomografía, imagen de resonancia magnética y la radiografía, son usados en la detección de los diferentes rasgos clínicos. La radiografía muestra generalizada osteoporosis, ensanchamiento metafisial, espolones de los huesos largos, engrosamiento y reacción perióstica diafisial y huesos wornianos en las suturas craneales. Las fracturas costales son comunes. En el microscopio de luz se encuentra un cabello con pili torti, moniletrix y/o tricorrexis nudosa.<sup>3,5,6</sup> El presente caso se ajusta a la descripción clínica citada, al igual que los estudios complementarios realizados. El cultivo de fibroblastos para detectar la acumulación de cobre (<sup>64</sup>Cu) es una prueba bioquímica definitiva que demanda los pocos centros especializados del mundo.<sup>7</sup> El diagnóstico se demuestra con la detección del defecto molecular en el gen ATP7A que permite identificar portadores y es de gran valor en el diagnóstico prenatal.<sup>3</sup>

El tratamiento consiste en una terapia de reemplazo con cobre considerando: que hay un bloqueo en la absorción intestinal de cobre, que los pacientes deben ser tratados lo más tempranamente posible,<sup>8</sup> que el cobre circulante debe ir al cerebro y que

debe estar disponible en la sangre para la biosíntesis de las cuproenzimas.

En los severos casos de EM el tratamiento es principalmente sintomático, a pesar de que Sander et. al. (1989) describió un paciente con sobrevida hasta los 13.5 años tras la administración de histidinato de cobre, todos exhiben un mediano desarrollo neurológico y mental, sin convulsiones y moderada ataxia. Kroepfl reportó un potencial riesgo de cirrosis hepática.<sup>9</sup> La mayoría fallece entre seis meses y tres años de edad. La gran ventaja del histidinato es su uso ambulatorio.<sup>10</sup> No hay tratamiento definitivo.<sup>5</sup>

La absorción de cobre en la dieta tiene lugar en el intestino delgado, ingresando en forma de ion cuproso (Cu) al citoplasma a través de la membrana plasmática por medio de la enzima transportadora de Cu (CRT1). Dentro del citoplasma el cobre se encuentra unido al glutatión (GSH), metalotionina o a las chaperonas cobre específicas: chaperona para la superóxido desmutasa (CCS), chaperona para ATP7A (ATOX1) chaperona para las mitocondrias (COX17).<sup>2</sup> El cobre absorbido se incorpora a la ceruloplasmina plasmática y es transportado al hígado a través de la vena porta y almacenado en los lisosomas para evitar su toxicidad. Cuando es necesario el cobre es de nuevo incorporado a la ceruloplasmina y excretado al plasma. El transporte de cobre en todos estos procesos se realiza gracias a las chaperonas cúpricas y a varias ATP-asas cuprodependientes o proteínas de Menkes.<sup>1</sup> El cobre en exceso es eliminado por vía biliar y excretado en las heces.

**Tabla 1. Función de las enzimas dependientes de cobre**

Enzima	Función	Consecuencia del déficit
Ceruloplasmina	Transporte de cobre y hierro	Niveles de cobre circulante disminuidos, deficiencia de hierro
Citocromo C oxidasa	Respiración mitocondrial	Hipotermia, debilidad muscular
Dopamina hidroxilasa	Producción de catecolaminas	Hipotermia, defectos neurologicos
Lisil oxidasa	Formación de tejido conectivo	Laxitud de piel y articulaciones
Aminación peptidilglicina	Amidación de péptidos	Defectos neuroendocrinos
Superóxido dismutasa	Defensa antioxidante	Disminución de la protección contra estrés oxidativo
Tirosinasa	Formación de pigmento	Hipopigmentación de cabello y piel

El cobre también ha sido implicado en la regulación del ritmo circadiano y podría ser necesario en coagulación y en la angiogénesis.<sup>2</sup>

La incidencia de EM es 1 en 300.000 en cinco países de Europa<sup>1</sup> y 1 en 360.000 en Japón.<sup>2</sup> En 8.5Kb se transcribe la secuencia del gen ATP7A y alrededor de 200 mutaciones lo afectan.<sup>2</sup> En 1987 se estimó que el índice de mutación para este gen es de  $1.96 \times 10^{-6}$ .<sup>11</sup> La gran mayoría de los pacientes son masculinos aunque se han reportado unos pocos casos de pacientes femeninos.<sup>12</sup> Cerca del 25% las mutaciones son deleciones. En general las grandes deleciones producen la forma clásica de EM con muerte en la niñez temprana; sin embargo, se ha reportado que algunos pacientes pueden tener larga sobrevida a pesar de los graves síntomas.<sup>11</sup>

Desde 1972 se ha sugerido un defecto en la absorción intestinal de cobre en la EM, Danks et. al., Menkes, Peltonen et. al. En 1983 Scheinberg y Collins (1989) relacionaron la EM con una alteración en una proteína zinc dependiente. Menkes en 1988 hizo un análisis de seis cuproenzimas relacionadas con EM: tirosinasa, lisil oxidasa, monoaminooxidasa, citocromo c oxidasa y ascarbato oxidasa. El papel de la dopamina beta hidroxilasa aún no está claro.

Diversos estudios han tratado de demostrar la anomalía cromosómica relacionada con la EM. Turner et. al. (1992) reportó un cariotipo 46, XY, ins (X) (p11.4q13.3q21.2) en un paciente con EM, presente también su madre y abuelo sanos. Este hallazgo apoya la localización del locus MNK en Xq13 e involucra la sub-banda Xq13.3. Sugio et. al. (1998) encontraron una traslocación recíproca de novo X:21, su punto de ruptura en Xq13.3<sup>1,2,5,11,12</sup> había interrumpido el gen ATP7A y demostraron que el cromosoma X normal tenía una replicación tardía.<sup>13</sup> Abusaad et. al. (1999) señaló en el estudio citogenético de paciente con EM, una traslocación que irrumpe o silencia la función del gen.

En 1993 se logró clonar un gen en Xq13.3 cuyo transcrito de 8.5 Kb codifica a una proteína de 1.500 aminoácidos de fuerte homología con las ATPasas tipo-P utilizado para transportar cationes a través de las membranas. La MNK, que tiene las características de una proteína unida al cobre y presente en varios tejidos y con una expresión

reducida o ausente en el hígado, no acumula exceso de cobre y está localizada en el aparato de golgi, proteína que fue mapeada por microscopía electrónica e inmunología por Fontaine et. al. (1998).

Francis et. al. (1998) demostraron que la isoforma del MNK está localizado en el retículo endoplásmico y es responsable del síndrome del cuerno occipital.<sup>1,2,3,5</sup>

La historia de este desorden comienza en 1937, cuando un veterinario australiano reconoció el papel del cobre en el neurodesarrollo de mamíferos, asociando la deficiencia de cobre con enfermedad desmielinizante cerebral. Basada en esta conexión los neurólogos de Oxford en 1948 investigaron el metabolismo del cobre en la esclerosis múltiple y fue el profesor David Danks (1972) quien identificó la EM<sup>3</sup> midiendo los niveles de cobre y ceruloplasmina en siete pacientes afectos.

Se han realizado múltiples estudios sobre el metabolismo y la terapia a llevar en EM. Sander et. al. y Danks en (1988), Sherwood et. al. (1989) usaron histidinato de cobre en pacientes con EM con resultados alentadores. De Groot et. al. usaron vitamina C, pero fue inefectiva al igual que la administración parenteral de sulfato de cobre.

Posteriores estudios se realizaron para caracterizar los defectos genéticos del gen ATP7A y su relación con la efectividad de la droga.<sup>1</sup> El histidinato de cobre probablemente atraviesa la barrera hematoencefálica y es la droga de elección administrada en los primeros meses y se reconocen como efectos secundarios: hipotensión ortostática y aneurismas. Kanumakala et. al. (2002) usó el pamidronato para la osteoporosis de EM, con buenos resultados.<sup>2-13</sup>

El cloruro de cobre y el sulfato de cobre también es usado en humanos, pero no hay evidencia de su temprano tratamiento y se comercializa en algunos países.<sup>14</sup>

## Conclusión

Es una patología con baja incidencia, poco conocida, que dificulta el diagnóstico temprano, siendo necesario la presencia de especialidades afines que sospechen el diagnóstico. Es importante una historia clínica genética ya que el árbol genealógico

permite sospechar una enfermedad hereditaria. El histidinato de cobre<sup>2,7,15-18</sup> considerado medicamento huérfano, es la terapia de reemplazo a usarse en este paciente y no está disponible en nuestro medio. Se hace necesario desarrollar políticas de salud que vayan más allá del diagnóstico, detectar heterocigotos y hacer diagnóstico prenatal.

### Referencias bibliográficas

1. P de Bie, P Muller, C Wijmenga, and L W J Klomp. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet.* 2007 November; 44(11): 673-688.
2. McKusick V.A.(1986)Menkes disease. Casandra L.kniffin [actualizado 21/02/2008] On lline Mendelian Inheritance in Man. [citado 5/06/2010] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
3. Zeynep Tümer and Lisbeth B Moller. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010 May; 18(5):511-518.
4. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes diseases. *N Engl J Med* 2008 Feb7; 358(6):605-614.
5. Tenessen T, Kleijer W J. Horn N. Incidence of Menkes disease. *Abstract. Hum Genet.* 1991 Feb;86(4).408-10.
6. Stephen G Kaler, MD, MPD; Chief Editor :Bruce Buehler MD. Genetics of Menkes Kinky Hair Disease.Medscape [htm://omim.or/entry/309400](http://omim.or/entry/309400).
7. Verheijen FW, Beerens CE, Havelaar Ac, Kleijer WJ, Mancini GM. Fibroblast silver loading for the diagnosis of Menkes disease. *J Med Genet.* 1998 Oct;35(10):849-51.
8. Kanumakala S., Boneh A. and Zacharin M. Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease. *Journal of Inherited Metabolic disease.* 2002 25(5);,391-398.
9. Kroepfl T, Mair E, Deutsch J, Brunner-Krainz M, Paschke E, Plecko B.Abstract. Copper concentration of liver tissue under long-term copper-histidine therapy in a patient with Menkes disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Aug;29(4):593 Epub 2006.Jan 19.
10. Hoppe-Tichy T, Nquyen TH, Hentze BW, Lorke M. Manufacturing and stability of copper-histidine solution for treatment of Menkes' Kinky Hair Syndrome. *Abstract Pharmazie* 2005 Mar;60(3):205-7.
11. Moller LB, Lenartowicz, et. al. Abstract. Clinical expression of Menkes disease in females with normal karyotype. *Orphanet J Rare Dis.*2012.Jan 22;7:6.
12. Tümer Z. Horn N. Menkes disease recent advances and new aspects. *J Med Genet.*1997;34:265-274.
13. Sugio Y, Kuwano A, Miyoshi O, Yamada K, Niikawa N, Tsukahara M. Translocation t(X:21)(q13,3;p11.1) in a girl with Menkes disease. *Abstract. Am J.Med. Genet.* 79: 191-194,1998.
14. Kaler SG, Buist NR, Holmes CS, Goldstein DS.Miller RC, Gahl WA.Early copper therepy in classic Menkes disease patients with a novel splining mutation .*Ann Neuro* 1995 Dec;38(6): 921-8.
15. David H. George and Robin E.Casey. Menkes Disease after Copper Histidine replacement Therapy:case Report. *Pediatrics and Developmental Pathology* 2001,volume 4,number 3, 281-288.
16. Christodoulou J, Danks DM, Sarkar B, Baerlocher KE, Casey R, Horn N, Tümer Z, Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: long-term follow-up of four treated patients. *Expert Opin Ther Targets.* 2001 Oct;5(5):625-635.
17. Kodama H, Gu YH, Mizunuma M. Drug targets in Menkes disease - prospective developments. Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine, 11-1, Kaga-2, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan.
18. Guitet M., Campistol J., Medina M, Enfermedad de Menkes :experiencia en el tratamiento con sales de cobre.*Rev Neurol* (29)2,Publicada julio 16,1999.