

PRESENTACIÓN DE CASO

Presentación de un caso de Síndrome de Menkes Menkes' Syndrome, a Case Presentation

Autores: Dr. Carlos Alberto Rodríguez Sánchez*, Lic. Yanelys Rodríguez Pérez**, Dra. Nora Orive Rodríguez***.

* Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Asesoramiento Genético. Profesor Instructor. Policlínico “Francisco Caamaño Deño”, Colombia, Las Tunas.

** Licenciada en Enfermería. Máster en Asesoramiento Genético. Profesora Instructora. Policlínico “Francisco Caamaño Deño”, Colombia, Las Tunas.

* Especialista de I Grado en Genética Clínica. Profesora Asistente. Centro Provincial de Genética Médica, Las Tunas.

Correspondencia a:

Lic. Yanelys Rodríguez Pérez

E-mail: yanelisrp@ltu.sld.cu ; solrac@ltu.sld.cu

RESUMEN

En este trabajo se presenta un caso del paciente con diagnóstico de enfermedad de Menkes, perteneciente al municipio Colombia de la provincia Las Tunas. El mismo manifestó síntomas como vómitos, convulsiones, decaimiento, inapetencia y retardo del desarrollo psicomotor, que son similares a otros casos diagnosticados con esta enfermedad. Los otros síntomas asociados a este caso están dados por la presencia de otras enfermedades y malformaciones que desplegó, como el síndrome de West, malformación respiratoria, dada por hipoplasia pulmonar derecha, reflujo gastroesofágico y atopia respiratoria, que hicieron más marcados los síntomas de la enfermedad. Al examen físico presentó piel seca, redundante, con el pelo fino y quebradizo, con abombamiento frontal y micrognatia. No se han encontrados antecedentes familiares que permitieran definir con claridad un patrón de

herencia. Los complementarios, como la determinación de ceruloplasmina, arrojan déficit de cobre, no así el seguimiento por rayos x. Se inició tratamiento con Histidinato de Cobre (Cu) (500mg/ml) a dosis 0,5 ml (sc) en días alternos, mejorando los síntomas.

Palabras clave: ENFERMEDAD DE MENKES; MALFORMACIONES CONGÉNITAS; TRASTORNO MULTISISTÉMICO.

Descriptores: SÍNDROME DEL PELO ENSORTIJADO.

SUMMARY

This paper presents the case of a patient with a diagnosis of Menkes' disease, from the municipality of Colombia in the province of Las Tunas. The patient had symptoms such as vomiting, convulsions, weakness, lack of appetite and delayed psychomotor development, which are similar to other cases diagnosed with this disease. The other symptoms were associated with other diseases and malformations as West's syndrome, respiratory malformation resulted from right pulmonary hypoplasia, gastroesophageal reflux and respiratory atopy, which made the symptoms of the disease be more evident. On physical examination his skin was dry, with fine and brittle hair, with frontal bulging and micrognathia. His family history did not show antecedents which helped define clearly a pattern of heredity. Investigations, which included determining ceruloplasmin, showed a copper deficit, but not the x-ray monitoring. Treatment began with copper histidinate (Cu) (500mg/ml) in doses of 0.5 ml (sc) on alternate days, improving symptoms.

Key words: MENKES' DISEASE; CONGENITAL MALFORMATIONS; MULTI-SYSTEMIC DISORDER.

Descriptors: MENKES KINKY HAIR SYNDROME.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Menkes (MD) es un trastorno multisistémico grave del metabolismo del cobre, caracterizado por una neurodegeneración progresiva y marcadas anomalías del tejido conectivo, así como un cabello anómalo, ensortijado y escaso. No hay datos de prevalencia disponibles. Su incidencia anual es de 1/300 mil en Europa y de 1/360 mil en Japón. En Australia se ha descrito una incidencia anual más alta (1/50 mil-100 mil), que puede ser debida a un efecto fundador. (1,2)

La MD es una enfermedad ligada al X que afecta principalmente a hombres, mientras que las mujeres suelen ser portadoras no afectadas. Su aparición se da en el período neonatal. Ocasionalmente, en el parto se observan cefalohematomas y fracturas espontáneas. En el período neonatal precoz los pacientes pueden presentar: ictericia prolongada, hipotermia, hipoglucemia y dificultades en la alimentación. También se ha descrito pectus excavatum y hernia umbilical e inguinal. (3, 4, 5)

El primer signo puede ser un cuero cabelludo inusualmente escaso y sin brillo, al mes o a los dos meses de edad. Este característico pelo es hipopigmentado o despigmentado y parece lana de acero. Es apagado y quebradizo, especialmente en las áreas sujetas a fricción. Otros síntomas adicionales son retraso en el desarrollo, mala alimentación, vómitos y diarrea. Puede observarse un aspecto extraño, con piel pálida, prominencia frontal u occipital, micrognatia y mejillas rechonchas. Los pacientes desarrollan una disfunción motora gradual y convulsiones. En las primeras etapas de vida el tono muscular suele reducirse, pero más tarde es remplazado por espasticidad y debilidad de las extremidades. (2, 6, 7)

El curso clínico suele ser grave. Existen formas variables y el síndrome del cuerno occipital es la forma más leve conocida. (8)

La MD está causada por mutaciones en el gen ATP7A (Xq21.1), que codifica para una proteína de transporte de cobre, el polipéptido transportador Cu²⁺-alfa-ATPasa. Hasta la fecha, se han descrito alrededor de 200 mutaciones diferentes en este gen. No hay una correlación obvia entre las mutaciones y el curso clínico. (9,10)

El diagnóstico inicial está basado en características clínicas (especialmente cambios típicos del cabello) y se apoya en la demostración de niveles reducidos de cobre y de ceruloplasmina en plasma. Sin embargo, en el período neonatal estos marcadores deben interpretarse con precaución, ya que esos niveles también son bajos en recién nacidos sanos. En este periodo el análisis de catecolaminas en plasma, indicativo de una deficiencia en dopamina beta-hidroxilasa, puede ser el test diagnóstico más rápido. (2)

Las radiografías muestran osteoporosis generalizada, empeoramiento metafisario y espolones en los huesos largos, reacción perióstica diafisaria y engrosamiento, y huesos wormianos en las suturas craneales. (10)

El diagnóstico definitivo está basado en test genéticos moleculares. El diagnóstico diferencial incluye los síndromes de Ehlers-Danlos y de Marfan, cutis laxa, trastornos mitocondriales,

osteogénesis imperfecta. La transmisión es recesiva ligada al X. Debido al gran tamaño del gen y a la variedad de mutaciones observadas en diferentes familias, la detección del defecto en una familia dada puede llevar tiempo. Por lo tanto, en familias en situación de riesgo es muy importante definir la mutación ATP7A a su debido tiempo e identificar a las mujeres heterocigotas antes de un posible embarazo y del diagnóstico prenatal. (11)

Su tratamiento es sintomático. La temprana administración parenteral suplementaria de cobre-histidina puede modificar la progresión de la enfermedad, proveyendo un extra de cobre a los tejidos y a las enzimas cobre-dependientes. La administración oral de cobre no es efectiva, ya que es retenido en los intestinos. El pronóstico es malo y los pacientes generalmente mueren en la primera infancia. Sin embargo, una atención médica cuidadosa y la posibilidad de administrar cobre pueden alargar la vida. (15, 16)

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un niño del sexo masculino, con fecha de nacimiento 30 de octubre del 2010.

De los antecedentes prenatales se conocía que procedió de mamá sana, con historia obstétrica anterior de gesta de dos partos y un aborto. En la familia materna no se recogieron antecedentes de enfermedades genéticas ni malformaciones congénitas, en la paterna: tía con albinismo.

Antecedentes natales de riesgo genético por edad materna, al tener 38 años de edad, electroforesis de hemoglobina AA, conocida del 2002, ultrasonografía del primer trimestre normal, alfafeto proteína 0.40, amniocentesis no concluyente, ultrasonografía del segundo trimestre normal.

Antecedentes perinatales de parto distócico por cesarí a las 37 semanas por sufrimiento fetal, apgar 9/9, líquido amniótico meconio XXX, con ligero distrés respiratorio, peso 3300 gramos, talla 52 cm, circunferencia cefálica 34 cm, circunferencia torácica 32 cm.

Antecedentes pos natales de íctero prolongado, prueba metabólicas al quinto día con resultados normales, además del diagnóstico de una metabolopatía congénita.

Al acudir a la consulta de genética municipal a los 27 días de nacido, llamó la atención la característica de la piel y el cabello, presentando una piel pálida y laxa, que parecía que sobrara en las manos y pies por estar la misma arrugada y un cabello fino y frágil, con abombamiento frontal y micrognatia, además de presentar ligera hipotonía. Interpretándose

como una posible cutis laxa, fue remitido al Centro Provincial de Genética, donde fue valorado por el genetista clínico, el cual había interpretado un igual diagnóstico, indicando Eco cardiograma, USG abdominal y de cráneo, que fueron normales, y Rx de tórax, que presentó hipoplasia del pulmón derecho, decidiendo el seguimiento por el genetista clínico y por los máster de genética municipal, siguiendo de cerca su desarrollo psicomotor y la aparición de nuevos síntomas.



FIGURA 1. Cuero cabelludo escaso, hipopigmentado y quebradizo; prominencia frontal, micrognatia y mejillas rechonchas



FIGURA 2. Pliegues de la mano acentuados y profundos



FIGURA 3. Pliegues del pie acentuados



FIGURA 4. Pliegues del brazo profundos

A los cuatro meses aparecieron convulsiones, por lo que el paciente fue ingresado en el Hospital Pediátrico de Las Tunas, donde persistieron las convulsiones y se incrementó el retardo del desarrollo motor, con persistencia de lateralidad del cuello, hipotonía muscular más marcada, además de tener asociado inapetencia, vómito, diarreas y una determinación de ceruloplasmina positiva, ante un déficit de cobre. Con todos estos síntomas se pensó en otras posibles enfermedades metabólicas. Al no contar en la provincia con laboratorios adecuados para el diagnóstico, se remitió al Hospital "William Soler" en la Habana, donde se confirmó el diagnóstico de la enfermedad de Menkes, comenzado con tratamiento con Histidinato de Cu (500mg/ml, 0,5 ml sc en días alternos) y tratamiento paliativo para otros síntomas, derivados de la rinitis alérgica, reflujo gastroesofágico, síndrome de west y fisioterapia respiratoria, por presentar hipoplasia pulmonar derecha. A pesar del seguimiento y el tratamiento impuesto, el niño se complicó con una neumopatía inflamatoria, luego presento un cuadro oclusivo intestinal, por lo que fue intervenido quirúrgicamente en tres ocasiones, empeorando su estado de salud y falleciendo el 18 de noviembre del 2011.

DISCUSIÓN

No se tiene información que en el municipio de Colombia se haya diagnosticado ningún caso con la enfermedad de Menkes, por lo que es el primer caso, además no se recogieron antecedentes familiares del caso presente, ni maternos ni paternos, de que allá existido ningún familiar con síntomas parecidos a este síndrome, por lo que se está en presencia de una posible mutación de novo.

En este caso es importante señalar que los síntomas, como los vómitos, convulsiones, decaimiento, inapetencia y retardo del desarrollo psicomotor, son similares a otros casos, diagnosticados con la enfermedad de Menkes, los otros síntomas asociados a este caso están dados a la presencia de otras enfermedades y malformaciones que presento este paciente, como el síndrome de West, malformación respiratoria, dada por hipoplasia pulmonar derecha, reflujo gastroesofágico y atopia respiratoria, que hicieron más marcados los síntomas de la enfermedad. (14)

Los hallazgos al exámen físico dados por la piel seca, redundante con el pelo fino y quebradizo, con abombamiento frontal y micrognatia son similares a los casos reportados,

al igual que la evolución del tono muscular y las convulsiones que presentó este paciente. (15)

Los estudios realizados, USG abdominal, de cráneo y ECO cardiograma fueron normales. No igual el Rx de tórax, con hipoplasia del pulmón derecho y un déficit de cobre en determinación de ceruloplasmina. No se cuenta con el diagnóstico molecular, ni se realizó seguimiento evolutivo con Rx.

El tratamiento inicial se basó en el alivio de los síntomas, que solo comenzó con la aplicación del Histidinato de Cu (500mg/ml) estando ingresado en el Hospital "William Soler", a los cinco meses de edad. (16, 17)

CONCLUSIONES

Se presentó un caso con enfermedad de Menkes, con similitud en cuanto a sus manifestaciones clínicas a los casos reportados, no encontrando antecedentes familiares, que permitieran definir con claridad un patrón de herencia. Los exámenes complementarios, como la determinación de ceruloplasmina, confirman el diagnóstico; los demás no arrojan datos de interés, ya que no se le realizó seguimiento por Rx, ni se cuenta con diagnóstico molecular. El tratamiento fue con Histidinato de Cu (500mg/ml), a dosis de 0,5 ml sc en días alternos, que mejoraron los síntomas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Aldenhoven M, Klomp LW, van Hasselt PM, de Koning TJ, Visser G. From gene to disease; Menkes disease: copper deficiency due to an ATP7A- gene defect. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007Oct13; 151(41):2266-70.
2. Bertini I, Rosato A. Menkes disease. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Jan; 65(1):89-91.
3. De Bie, P.; Muller, P.; Wijmenga, C.; Klomp, L. W. J. : Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J. Med. Genet.* 44: 673-688, 2007.
4. El Meskini R, Crabtree KL, Cline LB, Mains RE, Eipper BA, Ronnett GV. ATP7A (Menkes protein) functions in axonal targeting and synaptogenesis. *Mol Cell Neurosci.* 2007 Mar; 34(3):409-21.
5. Gerard-Blanluet, M.; Birk-Moller, L.; Horn, N.; Caubel, I.; Gelot, A.; Billette de Villemeur,

- T. :Early development of occipital horns in a classical Menkes patient. (Letter) *Am. J. Med. Genet.*130A: 211-213, 2004.
6. Tumer, Z.; Moller, L. B.; Horn, N.: Screening of 383 unrelated patients affected with Menkes disease and finding of 57 gross deletions in ATP7A. *Hum. Mutat.* 22: 457-464, 2003.
7. Bayer TA, Schäfer S, Simons A, Kemmling A, Kamer T, Tepest R, et al. Dietary Cu stabilizes brain superoxide dismutase 1 activity and reduces amyloid Abeta production in APP23 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 14187-92.
8. Key words:Copper, hippocampus, neurophysiology.*Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2012; 50 (3): 158-165
9. David H. George and Robin E. Casey. Menkes Disease after Copper Histidine replacement Therapy: case Report. *Pediatrics and Developmental Pathology* 2001 4(3): 281-288
10. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes diseases. *N Engl J Med* 2008 Feb7; 358(6):605-14
11. P de Bie, P Muller, C Wijmenga, and L W J Klomp. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutacions with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Gent.* 2007 November; 44(11): 673-688.
12. Mckusick V.A.(1986)Menkes disease. Casandra L.kniffin [actualizado 1/02/2008] Online Mendelian Inheritance in Man. [citado 5/06/2010] [://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
13. Zeynep Tümer and Lisbeth B Moller. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010 May; 18(5):511-518.
14. 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.
15. 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.
16. Moller LB, Lenartowicz, et. al. Abstract. Clinical expresion of Menkes disease in females with normal karyotype. *Orphanet J Rare Dis.*2012.Jan 22;7:6.
-