

**Seção de NEUROPEDIATRIA**

# Doença de Menkes: Relato de Caso

## Menkes' Disease: Case Report

Ana Luísa Casado Brasil Dozza\*

Gustavo Dias Fernandes\*

Chan Tiel Yuen\*

Bianca Aparecida Santanna\*\*

Katiane Sayão Souza\*\*

Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araújo\*\*\*

### Resumo

*Relata-se um caso clássico de doença de Menkes, uma doença neurodegenerativa acompanhada de manifestações sistêmicas, dentre elas aspecto típico do cabelo. O diagnóstico se confirma pelos níveis baixos de ceruloplasmina e cobre no sangue. Os autores trazem uma revisão atualizada, não sistemática, da literatura.*

**palavras-chave:** Doença de Menkes, cobre, ceruloplasmina

### Abstract

*A classical case of Menkes' disease is discussed, a neurodegenerative disease accompanied by systemic manifestations, including a typical aspect of the hair. The diagnosis is confirmed by low serum levels of ceruloplasmin and copper. The authors bring forth an updated non-systematic revision of the literature.*

**Keywords:** Menkes' Disease, copper, ceruloplasmin

\*Instituto de Neurologia Deolindo Couto – UFRJ.

\*\*Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – UFRJ.

\*\*\*Professora-Associada de Neuropediatria, UFRJ.

## Introdução

A doença de Menkes (DM) é uma doença multi-sistêmica, neurodegenerativa, de caráter recessivo, ligada ao X, associada a uma desordem no transporte do cobre, descrita inicialmente em 1962 por Menkes e cols. em crianças do sexo masculino e da mesma família<sup>1</sup>. A incidência é estimada entre 1:40.000 e 1:350.000 crianças masculinas nascidas vivas<sup>3</sup>. A mutação genética responsável pela doença foi identificada no gene ATP7A, localizado no braço longo do cromossomo X (Xq13.3)<sup>4,5</sup> e que codifica uma enzima transportadora de cobre chamada ATPase do tipo P, essencial ao metabolismo e transporte do cobre intracelular<sup>10,11</sup>. Mais de 200 mutações diferentes já foram descritas, sendo que 1/3 dos pacientes apresentam mutações *de novo*<sup>6,7</sup>. Os achados clínicos são consequência direta da disfunção das várias enzimas que utilizam o cobre como cofator<sup>10,11</sup> e se caracterizam por sintomas neurodegenerativos, anormalidades na estrutura do cabelo, hipopigmentação e alterações no tecido conjuntivo<sup>12</sup>. A maioria das crianças portadoras não apresenta sinais da doença durante os primeiros meses de vida<sup>1,2</sup>. As opções de tratamento são limitadas, uma vez que a barreira hematoencefálica atua como um obstáculo à passagem do cobre na ausência de sua proteína transportadora<sup>13,16,25</sup>.

Dadas a raridade e a limitação terapêutica da doença, apresentaremos a seguir o relato de um caso de DM, chamando posteriormente a atenção para seus aspectos clínicos e diagnósticos.

## Relato do caso

JMDCCC, 13 meses de idade, branco, masculino, natural do Rio de Janeiro/RJ, com história de icterícia neonatal, dificuldade de sucção e hipotonia, apresentou primeiro episódio de crise convulsiva com componente oculógiro e mioclônico aos 3 meses de vida, com duração de cerca de 30 minutos, necessitando de atendimento em serviço de emergência, onde foram realizados tomografia computadorizada de crânio (normal) e eletroencefalograma, evidenciando lentificação difusa do ritmo de base. Recebeu alta com prescrição de fenobarbital. Porém, evoluiu com crises convulsivas de difícil controle, caracterizadas por espasmos em flexão, sendo necessária politerapia com as seguintes drogas antiepilépticas: fenobarbital, ácido valpróico, fenitoína, nitrazepam e topiramato, sem, no entanto, apresentar controle satisfatório do quadro

epiléptico. Associado a este quadro, o lactente apresentava significativo atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia generalizada, deficiência visual e alteração da textura e pigmentação dos cabelos.

Durante a investigação diagnóstica, foram detectados baixos níveis séricos de ceruloplasmina e níveis indetectáveis de cobre. A ressonância nuclear magnética revelou focos simétricos de hipersinal nas seqüências T2 e FLAIR localizados nos joelhos das cápsulas internas e alteração de fossa posterior sugestiva de malformação de Dandy-Walker. A histopatologia com avaliação por microscopia eletrônica do cabelo evidenciou *pili torti*.

O exame físico revelou fascies hipotônica, palato ogival, atraso de dentição, presença de movimentos oculares aleatórios, cabelos rarefeitos, espessos e quebradiços, hipotonia generalizada, incapacidade de sustentação cervical, ausência de reflexos de ameaça e de resposta a estímulos sonoros e reflexos miotáticos vivos e simétricos.

Diante da evolução progressiva do quadro clínico, associada aos achados laboratoriais e histopatológicos, foi realizado o diagnóstico de doença de Menkes, sendo o paciente encaminhado ao Serviço de Nutrologia para avaliação dos possíveis efeitos benéficos da reposição parenteral de cobre sobre a progressão da doença e a deterioração neurológica já instalada.

## Discussão

O relato do caso exposto acima representa bem as características da doença de Menkes (DM). Trata-se de uma doença neurodegenerativa, de caráter recessivo, ligada ao X, associada a uma desordem no transporte do cobre. Foi descrita inicialmente em 1962 por Menkes e cols. em crianças do sexo masculino e da mesma família<sup>1</sup>. É também conhecida como síndrome do cabelo enroscado (*kinky-hair syndrome*), síndrome do cabelo duro (*steely-hair syndrome*) ou tricopoliodistrofia<sup>2</sup>. A incidência da doença é estimada entre 1:40.000 e 1:350.000 crianças masculinas nascidas vivas<sup>3</sup>. A mutação genética responsável pela doença foi identificada em 1993 no gene ATP7A localizado no braço longo do cromossomo X (Xq13.3)<sup>4,5</sup>. Mais de 200 mutações diferentes já foram descritas<sup>6,7</sup>, sendo que 1/3 dos pacientes apresentam mutações *de novo*. Existem alguns relatos de crianças do sexo feminino acometidas<sup>8,9</sup>. O gene ATP7A codifica uma enzima transportadora de

cobre chamada ATPase do tipo P, que é essencial para o metabolismo e transporte do cobre intracelular. Os achados clínicos da DM são consequência direta da disfunção das várias enzimas que utilizam o cobre como cofator (Tabela 1)<sup>10,11</sup>. A redução, ausência ou comprometimento funcional da ATPase do tipo P leva ao acúmulo de cobre no citossol de muitas células. Há má distribuição do cobre: as concentrações são altas em rins, baço, pâncreas, músculos, placenta e intestinos e baixas em fígado, encéfalo e plasma<sup>12</sup>. No caso relatado os níveis séricos de cobre estavam indetectáveis.

**Tabela 1.** Funções das Enzimas Dependentes do Cobre.

Enzima	Função	Consequência da Deficiência
<b>Superóxido-desmutase</b>	Desintoxicação dos radicais livres	Crises convulsivas / espasticidade Degeneração da mielina
<b>Tirosinase</b>	Produção de melanina	Hipopigmentação
<b>Lisil-oxidase</b>	Formação de tecido conjuntivo	Alterações no tecido conjuntivo (vasculares, pele, ossos)
<b>Citocromo C-oxidase</b>	Respiração mitocondrial	Hipotermia Fraqueza muscular Ataxia
<b>Dopamina B-hidroxilase</b>	Produção de catecolaminas	Desequilíbrios hipotalâmicos (hipotensão, hipotireodismo, sonolência, desidratação)
<b>Ceruloplasmina</b>	Transporte de cobre e ferro	Diminuição dos níveis séricos de cobre Deficiência de ferro

Apresentamos um caso clássico da doença. Diversas variantes da DM foram identificadas. Alguns autores consideram dois tipos de apresentação: formas clássica e leve. A forma clássica é caracterizada por alterações neurológicas graves e com prognóstico fatal em torno dos 3 anos de vida<sup>11</sup>. Na forma leve, os pacientes apresentariam maior sobrevida e sintomas neurológicos mais brandos<sup>13</sup>. Em uma condição alélica à DM, baixas concentrações de ATPase normal (2-5%) no sangue são suficientes para gerar um fenótipo de apresentação menos grave, chamado síndrome do corno occipital ou de Ehlers-Danlos tipo IX<sup>12</sup>.

A característica do cabelo do paciente apresentado induziu a suspeita diagnóstica e a solicitação da dosagem de cobre. A DM é uma doença multi-sistêmica que se caracteriza por sintomas neurodegenerativos,

anormalidades na estrutura do cabelo, hipopigmentação e alterações no tecido conjuntivo. A maioria das crianças portadoras não apresenta sinais da doença durante os primeiros meses de vida, como ocorreu no caso relatado. Logo após este curto período assintomático, as crianças passam a apresentar rápido declínio no desenvolvimento psicomotor e no crescimento. As manifestações cutâneas da doença de Menkes incluem alterações no cabelo, pigmentação e elasticidade da pele. Ao nascimento o cabelo parece normal, mas aproximadamente aos 3 meses de idade o cabelo e as sobrancelhas tornam-se progressivamente enroscadas, de aspecto grosseiro e de tonalidade mais clara. O cabelo torna-se frágil e facilmente quebradiço, resultando em um aspecto de alopecia generalizada. Foram descritas várias alterações capilares, sendo as mais frequentes a tricorrexe nodosa (fratura do folículo capilar a intervalos regulares) e o *pili torti* (torção anormal do folículo sobre o seu próprio eixo)<sup>1,2</sup>. São comuns os achados de hipopigmentação da pele e do cabelo.

A hipopigmentação cutânea pode ser generalizada ou localizada nas pregas cutâneas<sup>14</sup>. As crianças portadoras de DM tendem a apresentar maior elasticidade da pele, mais proeminente em região cervical posterior, pernas, pregas cutâneas e sobrancelhas. O quadro neurodegenerativo começa com cerca de 2 meses de vida, como resultado de gliose e desmielinização encefálica<sup>1</sup>. Este aspecto foi demonstrado no caso relatado pelos focos simétricos de hipersinal nas seqüências T2 e FLAIR na ressonância magnética. Os pacientes tipicamente se apresentam com crises epiléticas, retardo no desenvolvimento motor e cognitivo, ataxia, hipotermia, hematomas subdurais espontâneos, hipotonia axial e hipertonia de membros, além de dificuldades de amamentação<sup>15</sup>. Com a progressão da doença, podem se desenvolver quadros sugestivos de síndrome de West ou de outras síndromes epiléticas progressivas de difícil controle<sup>16,17,18</sup>. O caso apresentado tinha como principal manifestação neurológica crises epiléticas de difícil controle e parada de desenvolvimento psicomotor.

As alterações do tecido conjuntivo consistem em alterações vasculares, anormalidades esqueléticas, fraturas congênitas, frouxidões articulares e hérnias inguinais bilaterais. As artérias cerebelares e carótidas apresentam-se tortuosas devido ao comprometimento das lâminas elásticas internas destas e, conseqüentemente, há incremento no risco de hemorragias intracranianas.

As alterações urogenitais associadas à DM incluem criptorquidia, hidroureter, hidronefrose e divertículo de bexiga<sup>15</sup>. Os achados oculares incluem ptose palpebral, inatensão visual, palidez de disco óptico, diminuição dos reflexos fotomotores e hipoplasia e hipopigmentação da íris<sup>19</sup>. Outras malformações congênitas relatadas são: micrognatia, palato arqueado alto, fechamento prematuro das suturas lambdóides e *pectus excavatum*<sup>15</sup>. A maioria dos pacientes acaba falecendo entre os três e quatro anos de idade<sup>20</sup>. A maioria dos óbitos é secundária a infecções respiratórias, existindo alguns relatos de morte súbita<sup>15</sup>.

O diagnóstico de DM é firmado através dos achados clínicos associados à dosagem plasmática de cobre e ceruloplasmina. Os níveis séricos destes devem ser mensurados após a terceira semana de vida, pois até esta idade crianças normais também podem apresentar níveis séricos baixos; em alguns casos, o cobre se mantém em níveis inferiores até o sexto mês de vida. Para se confirmar o diagnóstico, é necessário que tanto o cobre como a ceruloplasmina séricos estejam baixos<sup>21</sup>, conforme demonstrado no caso relatado. O diagnóstico definitivo pode ser feito através da demonstração do acúmulo intracelular anormal de cobre em cultura de fibroblastos de pele<sup>22</sup>. Atualmente este método tem sido substituído pela testagem genética, principalmente para o diagnóstico pré-natal<sup>23</sup>.

O exame de fio de cabelo pode ser realizado através de microscopia óptica e complementado pela microscopia eletrônica<sup>22</sup>. Os achados à ressonância nuclear magnética de crânio incluem atrofia cerebral ou cerebelar, isoladas ou associadas (devido à perda neuronal), hematomas subdurais e hemorragias intraparenquimatosas<sup>24,25</sup>. A atrofia cerebral grave e os hematomas subdural/extradural indicam estágio final da doença. Os achados eletroencefalográficos incluem atividade multifocal ponta-onda, padrão de hipsarritmia e alterações no ritmo de base<sup>17,18,24</sup>. O diagnóstico diferencial inclui doença de Leigh, fenilcetonúria e desordens associadas a alterações dos cabelos. No caso apresentado a visualização do cabelo no microscópio era de *pili torti* e a ressonância mostrou alteração da fossa posterior.

As opções de tratamento são limitadas, uma vez que a barreira hematoencefálica atua como um obstáculo à passagem do cobre na ausência de sua proteína

transportadora<sup>13,16,25</sup>. Além disso, o cobre é pobremente absorvido pelo trato gastrointestinal, não atingindo níveis séricos adequados. O único tratamento disponível consiste na reposição precoce de cobre-histidina (200-1000ig/dia)<sup>13,16,25</sup>. Existem relatos de reposta ao tratamento parenteral em até 50% dos casos, quando este é instituído até o segundo mês de vida. Os níveis de catecolamina séricas normalizam e os alargamentos metafisários e espessamentos periosteais regredem<sup>26,27</sup>. Evidencia-se uma resposta maior para os sintomas neurológicos do que para as anormalidades do tecido conjuntivo<sup>26</sup>. Porém, se o tratamento é instituído após o segundo mês de vida, a resposta parece ser mínima ou ausente<sup>26</sup>. Em um estudo recente, evidenciou-se, após 4,6 anos de acompanhamento, apenas 8% de mortalidade no grupo no qual se instituiu tratamento precoce (no máximo 22 dias de vida), enquanto controles históricos com diagnóstico e tratamento tardios apresentavam taxas de mortalidade de 87% em 1,8 ano<sup>28</sup>. Este estudo sugere que a resposta ao tratamento está associada, além da precocidade do tratamento, ao genótipo da ATP7A, sendo que os melhores resultados ocorrem apenas em pacientes que apresentam mutações que permitam algum transporte residual de cobre. Especula-se que esta atividade residual seja suficiente para possibilitar ao cobre passar através da barreira hematoencefálica. Mais do que 3 anos de terapia de reposição de cobre parece não ser necessário e é desaconselhável, pela nefrotoxicidade associada à reposição de cobre<sup>28</sup>.

No caso por nós apresentado, chamou-nos a atenção as sugestivas alterações capilares apresentadas pelo paciente, associadas a um quadro de hipotonia, epilepsia de difícil controle e significativo atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, levando-nos à pesquisa dos níveis séricos de cobre e ceruloplasmina, cujos resultados, somados à clínica do paciente, levaram-nos ao diagnóstico de DM. É de se notar também a presença concomitante de anormalidade estrutural encefálica (neste caso, malformação de Dandy-Walker), o que, como antes relatado, pode acompanhar os quadros da doença. Demonstra este caso a dificuldade encontrada para se oferecer tentativas terapêuticas específicas. É necessário um índice de suspeição muito precoce, a fim de se instituir terapia antes do início das manifestações neurológicas.

## Referências

1. Menkes JH, Atler M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962;29:764-779.
2. Whiting DA. Structural abnormalities of the hair shaft. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1-25.
3. Tonnesen T, Kleijer WJ, Horn N. Incidence of Menkes disease. *Hum Genet* 1991;86:408-10.
4. Chelly J, Tumer Z, Tonnesen T, *et al.* Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet* 1993;3:14-19.
5. Vulpe C, Levinson B, Whitney S, Packman S, Gitschier J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet* 1993;3:7-13.
6. Tumer Z, Moller LB, Horn N. Mutation spectrum of ATP7A, the gene defective in Menkes disease. *Adv Exp Med Biol* 1999;448:83-95.
7. Hsi G, Cox DW. A comparison of the mutation spectra of Menkes disease and Wilson disease. *Hum Genet* 2004;114:165-72.
8. Sagio Y *et al.* Translocation t (X;21) (q13.3; p11.1) in a girl with Menkes disease. *Am J Med Genet* 1998, 79:191-4.
9. Abusaad *et al.* Clinical expression of Menkes disease in a girl with X;13 translocation. *Am J Med Genet* 1999, 87:354-9.
10. Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:85-98.
11. Tumer Z, Horn N. Menkes disease: underlying genetic defect and new diagnostic possibilities. *J Inher Metab Dis* 1998;21:604-12.
12. Gu YH *et al.* ATP7A gene mutation in 16 patients with Menkes disease and a patient with occipital horn syndrome. *Am J Med Genet* 2001, 99: 217-22.
13. Kaler SG, Gallo LK, Proud VK, Percy AK, Mark Y, Segal NA, Goldstein DS, Holmes CS, Gahl WA. Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. *Nat Genet* 1994;8:195-202.
14. Singh S, Bresnan MJ. Menkes kinky hair syndrome (trichopolydystrophy). *Am J Dis Child* 1973;125:572.
15. Hart DB. Menkes' syndrome: an updated review. *J Am Acad Dermatol* 1983;9: 145-152.
16. Kodama H, Murata Y, Kobayashi M. Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int* 1999;41:423-429.
17. Jayawant S, Halpin S, Wallace S. Menkes kinky hair disease: an unusual case. *Eur J Paediatr Neurol* 2000;4:131-134.
18. Venta-Sobero JA, Porras-Katz E, Gutierrez-Moctezuma J. West syndrome as an epileptic presentation in Menkes' disease: two cases report. *Rev Neurol* 2004;39:133-136.
19. Gash *et al.* Menkes' syndrome: ophthalmic findings. *Ophthalmology* 2002, 109: 1477-83.
20. Turner Z, Horn N. Menkes disease: recent advances and new insights into copper metabolism. *Ann Med* 1996;28:121-129.
21. Tanner MS. Role of copper in indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1998;67 (Suppl):1074-81S.
22. Moore CM, Howell RR. Ectodermal manifestations in Menkes disease. *Clin Genet* 1985;28:532-540.
23. Kaler SG. ATP7A related copper transport disorder. Available from <http://www.genetest.org/servlet> access
24. White SR, Reese K, Sato S, Kaler SG. Spectrum of EEG findings in Menkes disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;87:57-61.
25. Santos LMG, Teixeira CS, Vilanova LCP, *et al.* Menkes disease: case report of an uncommon presentation with white matter lesions. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:125-127.
26. George DH ET al. Menkes disease after copper-histidine replacement therapy: case report. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 281-8.
27. Munakata M *et al.* The effects of copper-histidine therapy on brain metabolism in a patient with Menkes' disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* Dec 2005; 27: 297-300.
28. Kaler, Stephen G.; Holmes, Courtney S.; Goldstein, David S. *et al.* Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *The New England Journal of Medicine*. Volume 358(6), 7 February 2008, pp 605-614.