

## Síndrome de Menkes - Dois Casos Clínicos

ANA RODRIGUES, MANUELA GASPAR, MANUELA SANTOS, HELENA NEVES,  
SÉRGIO LAMY, CONCEIÇÃO RENDEIRO

*Serviço de Pediatria do Hospital de São Bernardo - Setúbal*

### Resumo

Os autores apresentam dois casos clínicos de síndrome de Menkes em irmãos.

No primeiro, um marcado atraso do desenvolvimento psicomotor e um cabelo característico sugeriram o diagnóstico, que se confirmou pelos níveis séricos baixos de cobre e ceruloplasmina e pela microscopia do cabelo.

No segundo caso, o diagnóstico foi confirmado após o nascimento. Não foi possível a realização de um estudo pré-natal adequado por a gestação se encontrar no terceiro trimestre, quando foi feito o diagnóstico ao irmão. Este doente iniciou terapêutica com histidinato de cobre, aos 62 dias de vida, com melhoria dos problemas neurológicos. Salienta-se a precocidade da utilização do histidinato de cobre, inédita no nosso país.

**Palavras-chave:** Síndrome de Menkes; pili torti; histidinato de cobre.

### Summary

#### Syndrom of Menkes - Two Clinical Cases

The authors present two siblings with Menkes Kinky Hair Disease.

In the first case the diagnosis was suspected on the basis of the presence of marked psychomotor retardation and peculiar hair, confirmed by demonstration of low serum copper and ceruloplasmina levels and microscopic examination of hair.

In the second case the diagnosis was made soon after the birth. A prenatal diagnostic was not possible because mother was in the third trimester of pregnancy. Copper histidine therapy was started at 62-days-old and show relatively less neurological symptoms. It is the first Portuguese case report in which early treatment was reported.

**Key words:** Menkes Syndrome; pili torti; copper histidinate.

### Introdução

A síndrome de Menkes (SM) é uma doença neurodegenerativa, progressiva, rara, com hereditariedade recessiva ligada ao X e de expressividade variável. Foi descrita pela primeira vez por Menkes em 1962. Uma década depois, Danks e colaboradores estabeleceram que se tratava de uma perturbação do metabolismo do cobre, elemento que tem um papel fundamental no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC). Em 1993, várias equipas de cientistas identificaram a posição do gene, codificador de uma ATPase (ATP7A) transportadora de cobre, que se expressa em quase todos os tecidos, incluindo o intestino e rim, excepto no fígado. A função defeituosa da ATP7A origina uma acumulação de cobre nas células, como caracteristicamente acontece nas células da mucosa intestinal, valores séricos de cobre e ceruloplasmina muito baixos e conteúdo pobre de cobre no cérebro e fígado<sup>1,2,3</sup>.

Uma criança com SM tem a face inexpressiva, o cabelo caracteristicamente escasso, despigmentado e encrespado, alterações do tecido conjuntivo e perturbações neurológicas como convulsões e hipotonia. A deterioração neurológica é progressiva, com atingimento de praticamente todas as estruturas do SNC. A morte geralmente ocorre aos três anos de idade, embora uma sobrevivência maior não seja incomum<sup>1,2,4</sup>. Certas características podem claramente ser relacionadas com a deficiência de actividade das enzimas cuprodependentes. A diminuição dos níveis séricos da lisil-oxidase, que intervem nos primeiros passos da formação do colagénio, determina a redução da resistência do tecido conjuntivo. A deficiência em tirosinase explica a hipopigmentação. As deficiências de citocromo-c-oxidase, superóxido dismutase e dopamina-b-hidroxilase parecem causar as alterações neurodegenerativas<sup>2</sup>. Grande parte da patologia cerebral é secundária às anomalias vasculares, que caracterizam a doença. A angiografia revela vasos sanguíneos viscerais e intracranianos alongados e tortuosos, por vezes com múltiplas áreas de estreitamentos localiza-

dos, perturbando a irrigação dos territórios a que se destinam. A lesão básica parece ser o defeito das fibras elásticas dos vasos <sup>4,5</sup>.

A terapêutica com histidinato de cobre parece reduzir a deterioração neurológica, quando iniciada no feto ou período neonatal <sup>6,7,8,9</sup>. O diagnóstico pré-natal é feito com estudos de transporte do cobre na cultura de amniocitos ou vilosidades coriônicas, ou por estudos mutacionais, se a mutação for conhecida <sup>2,10,11,12,13</sup>.

Salienta-se a importância de um diagnóstico rápido dado os resultados da terapêutica dependerem da precocidade de início da mesma <sup>7</sup>.

### Casos Clínicos

Primeiro caso - MACR do sexo masculino, raça caucasiana. É o terceiro filho de pais não consanguíneos já com uma rapariga e um rapaz saudáveis. Nasceu após gestação vigiada que decorreu sem intercorrências. O parto foi eutócico às 38 semanas com um índice de Apgar (IA) ao primeiro minuto de sete e ao quinto de nove. O peso (P), comprimento (C) e perímetro cefálico (PC) ao nascer foram respectivamente, 2530gr, 46cm e 33cm. É internado ao quinto dia de vida por hipotermia, desidratação hipernatrémica, desnutrição e icterícia. Isola-se *E. Coli* na urocultura. É colocada a hipótese de negligência passiva e tem alta com apoio social. É reinternado aos dois meses por suspeita de Estenose Hipertrófica do Píloro, não confirmada após cirurgia. A Endoscopia Digestiva Alta mostra formações pseudopolipóides justacárdicas e pré-píloricas. No pós-operatório entra em mal convulsivo, deixando posteriormente de sorrir ou fixar o olhar. A Ressonância Magnética Nuclear Cerebral (RMN) não mostra alterações e o Electroencefalograma (EEG) revela focos de pontas independentes temporo parietais. Aos dez meses tem hipotonia axial marcada, sem controlo cefálico e tetraparésia espástica. Tem dificuldades na deglutição e há cruzamento de percentis no P e PC. A pele é laxa e com alterações eczematosas exuberantes. A face é inexpressiva. O cabelo é hipopigmentado, quebradiço e pouco abundante, em especial nas regiões laterais e posteriores do crânio, semelhante a "palha de aço"(figura 1), sugerindo a hipótese de



FIG. 1 - MACR, aos 18 meses.

diagnóstico de SM. Os níveis séricos do cobre e de ceruloplasmina são baixos, 10mcg/dl (VN:80-150mcg/dl) e 6,5mg/dl (VN:20-46mg/dl), respectivamente. O exame microscópico do cabelo revela pontos de torção de 180° no eixo longitudinal - pili torti. O cariótipo é normal. Aos 14 meses, a RMN evidencia dilatação ventricular, atrofia cerebral difusa e ausência de mielinização da substância branca cerebral. O EEG revela actividade paroxística focal temporal posterior esquerda. O doente encontra-se ainda vivo aos quatro anos de idade, mas em estado vegetativo e institucionalizado, por abandono dos pais.

Segundo caso - JCCR do sexo masculino. Gestação vigiada e já no terceiro trimestre quando é feito o diagnóstico de SM ao irmão. O parto foi eutócico às 39 semanas e o IA foi três, sete e oito ao primeiro, quinto e décimo minutos. O P, C e PC ao nascer foram, respectivamente, 2800gr, 46cm e 34cm. Ao oitavo dia o cabelo exhibe as características de SM e a microscopia óptica confirma-o. Os níveis séricos de cobre e ceruloplasmina, efectuados após a segunda semana de vida, são 5mcg/dl e 6,5mg/dl. Ao 62º dia, iniciou terapêutica diária com 100mcg/Kg de histidinato de cobre, por via subcutânea. É integrado num plano de intervenção precoce com estimulação global do desenvolvimento psicomotor. Faz infecções urinárias de repetição e é diagnosticado refluxo vesico-ureteral grau IV bilateral com rim esquerdo não funcionante. Foi efectuada correcção cirúrgica do refluxo. Aos 11 meses foi diagnosticado um aneurisma axilar da artéria umeral; o cateterismo arterial não foi possível por fragilidade vascular. Apresenta dificuldades alimentares marcadas com necessidade de entubação nasogástrica permanente. A evolução estaturoponderal tem sido insatisfatória. Apesar do atraso do desenvolvimento, tem feito aquisições sobretudo no que se relaciona com o contacto social e cognição. Aos três anos (figura 2) sorri, dá gargalhadas, manipula e transfere

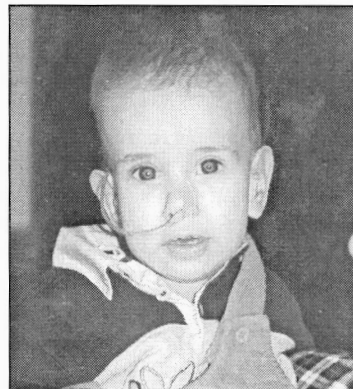


FIG. 2 - JCCR, aos 36 meses.

objectos, bate palmas, acena e aponta. Senta-se sem apoio mas mantém hipotonia marcada dos membros inferiores. Diz três palavras. Nunca teve convulsões. A RMN efectuada

ada aos 18 meses não mostra hígromas significativos ou hemorragias extraparenquimatosas. Os níveis séricos de cobre e ceruloplasmina tem-se mantido dentro dos limites normais. Apesar de necessitar de cuidados especiais teria condições para ter alta não fosse o abandono da família, permanecendo, por esse motivo, internado.

### Discussão

A SM é uma doença rara com uma incidência calculada entre 1/250000 a 1/298000 nados-vivos e estimativas sugerem que um terço dos casos sejam espontâneos<sup>14</sup>. Raramente é diagnosticada no período neonatal, mas existem manifestações inespecíficas como hipotermia, hipoglicémia, sépsis e icterícia<sup>2</sup>. Neurologicamente são recém-nascidos (RN) normais. O cabelo raramente é despigmentado e os níveis séricos de cobre e ceruloplasmina nas primeiras semanas de vida são baixos em todos os RN<sup>2</sup>. Classicamente manifesta-se aos dois meses de idade com perda das capacidades previamente adquiridas, início de convulsões complexas e dificuldades alimentares. Estas alterações neurológicas em conjugação com os achados característicos do cabelo e fácies sugerem o diagnóstico. No primeiro doente, as alterações do cabelo, de crescimento tardio foram a chave do diagnóstico. O EEG é quase sempre anormal a partir do quinto mês. O histidinato de cobre, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, na dose de 50 a 150mcg/kg/dia de cobre elementar, via subcutânea, previne a deterioração neurológica quando é administrado precocemente ou in útero, sem no entanto haver melhoria da laxidão do tecido conjuntivo<sup>2,6,7,8,15,16</sup>. O início da terapêutica só foi possível ao 62º dia pela dificuldade de acesso à mesma, não disponível no nosso país. A elaboração do manipulado de histidinato de cobre foi possível após o contacto via Internet com The Hospital for Sick Children de Toronto e com a colaboração da Faculdade de Farmácia de Lisboa. Houve melhoria franca do quadro neurológico mas sem grandes repercussões nas restantes manifestações. Dada a idade tardia do diagnóstico do primeiro caso, não foi efectuada terapêutica. Salienta-se a dificuldade de orientação dos doentes na ausência de colaboração da família, apesar dos apoios disponibilizados (hospitalares, cuidados de saúde primários e serviço social). Pelos motivos referidos, o aconselhamento genético, o planeamento familiar e o estudo da família não foram ainda possíveis.

### Agradecimentos

Dra. Maria José Fonseca, Hospital Garcia D'Orta; Dra. K. Lingertat-Wash, The Hospital for Sick Children - Toronto; Professor Doutor João Pinto, Faculdade de Farmácia de Lisboa.

### Bibliografia

1. Bankier A. Menkes disease. *J Med Genet* 1995; 32: 213-5.
2. Kaler S. Diagnosis and therapy of Menkes syndrome, a genetic form of copper deficiency. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (suppl): 1029s-34s.
3. Ferreira RC, Heckenlively JR, Menkes JH, Bateman JB. Menkes disease - New Ocular and Electroretinographic Findings. *Ophthalmol* 1998; 105: 1076-8.
4. Santos D, Gaspar E, Fineza I, Gonçalves O, Borges L. Doença de Menkes - Caso clínico. *Rev Port Pediatr* 1994; 25: 39-42.
5. Martinez-Granero MA, Hardisson D, Martinez-Bermejo A, Morales C, Gutierrez-Molina M, Arcas-Martinez J, Pascual-Castroviejo I. Menkes disease: anatomic-clinical presentation of a case. *Rev Neurol* 1997 Mar; 25; 139: 465-70.
6. Sarkar, Ligertat-Wash, Clarke. Copper-histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr* 1993; 123: 828-30.
7. Christodoulou, Danks, Sarkar, Baerlocher, Casey, Horn, Tumer, Clarke. Early Treatment of Menkes Disease With Parenteral Copper-Histidine: Long-term Follow-up of Four Treated Patients. *American J Med Genetics* 1998; 76: 154-64.
8. Sarkar B. Treatment of Wilson and Menkes Diseases. *Chemical Rev* 1999; 99: 2535-44.
9. Tumer Z, Tonnesen T, Christodoulou J, Clarke JTR, Sarkar B. Early copper-histidine treatment for Menkes disease. *Nature Genet* 1996; 12: 11-3.
10. 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.
11. Heydorn K, Damsgaard E, Horn N. Accumulated experience with prenatal diagnosis of Menkes disease by neutron activation analysis of chorionic villi specimens. *Biol Trace Elem Res* 1999; 71: 551-61.
12. Hahn S, Cho K, Ryu K, Kim J, Pai K, Kim M, Park H, Yoo O. Identification of four novel mutations in classical Menkes disease and successful prenatal DNA diagnosis. *Mol Genet Metab* 2001; 73; 1: 86-90.
13. Tumer Z, Lund C, Tolshave J, Vural B, Tonnesen T, Horn N. Identification of point mutations in 41 unrelated patients affected with Menkes disease. *Am J Hum Genet* 1997; 60; 1: 63-71.
14. Tonnesen T, Kleijer WJ, Horn N. Incidence of Menkes disease. *Human Genet* 1991; 86; 4: 408-10.
15. Sherwood G, Sarkar B, Kortsak AS. Copper Histidinate Therapy in Menkes disease: Prevention of Progressive Neurodegeneration. *J Inher Metab Dis* 1989; 12; 2: 393-6.
16. George DH, Casey RE. Menkes disease after copper histidine replacement therapy: case report. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4; 3: 281-8.