

## Enfermedad de Menkes. A propósito de un caso tratado con (Cobre- Histidina)

### *Menkes-en gaixotasuna. Kobre-Histidinez tratatuako kasu bat dela eta*

E. Pérez Ruiz, A.M. Ruiz Benito, J. Mintegui,  
R. Gaztañaga, J. García, A. Benito.

Servicio de Pediatría. Hospital Materno-  
Infantil Aránzazu. San Sebastián.

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Menkes (EM), descrita en 1962<sup>(1)</sup>, implica un severo proceso neurodegenerativo, recesivo, ligado al cromosoma X y dependiente del anómalo metabolismo del Cu.

Bioquímicamente presenta cifras bajas de Cu y ceruloplasmina en plasma, así como disminución de Cu a nivel del hígado, cerebro y LCR. Paradójicamente existe un incremento de Cu a nivel de otros órganos y sistemas (riñón, páncreas, mucosa intestinal, fibroblastos, piel, ...).

La clínica y los exámenes complementarios<sup>(2)</sup> incluyen una degeneración neurológica progresiva, retardo mental, crisis convulsivas, anomalías óseas (pseudoscorbuto), anomalías del pelo (Pili Torti) y una alteración de los vasos sanguíneos a nivel sistémico que adquieren una configuración tortuosa y elongada.

La confirmación del diagnóstico exige un incremento del depósito del Cu-64 a nivel de cultivo de fibroblastos de piel<sup>(3)</sup> en enfermos y portadores.

Los estudios citogenéticos en fibroblastos y linfocitos han mostrado una translocación de un segmento del brazo largo del cromosoma X (Xq 13.3-21.2) al brazo corto (Xp 11.4) que ha sido utilizado para la clonificación del gen y consecuentemente para el diagnóstico prenatal<sup>(4)</sup>.

La etiopatogenia de la enfermedad no está aclarada en la actualidad.

Se ha planteado<sup>(5,6)</sup> que el problema primordial fuera el depósito de Cu a nivel de determinados órganos, motivado por una alteración de proteínas fijadoras de metal, las denominadas metalotioneínas. Del atrapamiento anómalo se originaría una distribución deficitaria en otros órganos y sistemas (cerebro, hígado, LCR, ...). El hallazgo de una distribución alterada de Cu en autopsias de fetos de Menkes<sup>(7)</sup>

confirma una lesión ya instaurada precozmente y, por lo tanto, difícil de revertir con actuaciones terapéuticas posteriores.

Las manifestaciones clínicas sí se ven explicadas, sin embargo, en relación con el déficit de enzimas Cu dependientes.

Sólo el déficit del citocromo C oxidasa (complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial)<sup>(8)</sup> en cuya formación participa el Cu, podría explicar la severa encefalopatía motivada por los defectos de la fosforilización oxidativa (defecto de ATP). De hecho, la EM ha sido citada como enfermedad de cadena respiratoria o citopatía mitocondrial secundaria a déficit de Cu.

Defectos de la queratina y elastina originarían alteraciones del pelo y endotelios vasculares, respectivamente<sup>(9)</sup>. El déficit de la dopamina beta-hidroxilasa encargada del paso de dopamina a catecolaminas ocasionaría un acúmulo del primero y déficit de las segundas con alteraciones a nivel de la neurotransmisión cerebral.

Los intentos lógicos de administración de Cu por vía parenteral para su integración en los órganos deficientes del mismo han sido realizados con diversos complejos (Cu-EDTA, Cu acetato, ...) y, en general, los resultados no han sido favorables.

Baerlocher y cols.<sup>(11)</sup> comunicaron los primeros casos de tratamiento con Cu-His por vía parenteral, llegando a la conclusión que dicha asociación parecía ser la forma más fisiológica para su captación y utilización por los tejidos cerebral y hepático<sup>(3)</sup>. En sus trabajos mostraron el ascenso de Cu a nivel de plasma y LCR, así como la normalización en LCR de dopamina y noradrenalina, hecho este último que no había sido observado con la administración de otros complejos de Cu. En tres de sus pacientes con inicio precoz del tratamiento no apreciaban deterioro neurológico a la edad de 4, 5 y 7 meses, respectivamente.

## CASO CLÍNICO

Lactante de 2 meses y medio, primer hijo. Padres no consanguíneos. Sin antecedentes patológicos de interés. Embarazo controlado de 38 semanas. Parto eutócico. Apgar 9/10. PN: 2,900 kg.

Debutó a los 2 meses y medio con un cuadro de crisis tonicoclónicas de extremidades, sin causa aparente, y posteriormente el examen neurológico valoró un retraso psicomotor, hipotonía axial, clonus y Babinsky bilaterales. Llamó la atención en el primer examen las características especiales del pelo (Fig. 1): duro, quebradizo, con áreas de alopecia parietotemporales, que motivaron la orientación hacia el diagnóstico.

Los hallazgos analíticos y complementarios de interés fueron los siguientes:

- Estudio microscópico de pelo: Pili Torti (Fig. 2).
  - Valores límites de cupremia: 22 mg/dl (N 20-70). Ceruloplasmina 0,035 g/l (N 0,15-0,60).
  - LCR: Cobre < 2 mg/dl (N 2-7). Dopamina 560 pg/ml (N 60-50). Noradrenalina 1.118 pg/ml (N 367 ± 242).
  - Alteraciones serie ósea: abundantes huesos wornianos.
- Imágenes de despegamiento perióstico y metafisis en copa.
- EEG: actividad epileptógena.
  - RNM y angiografía cerebral (Fig. 3): gran incremento de la vascularización con trayectos sinuosos y ensortijados de los vasos.
  - Cultivo fibroblastos piel (Dr. Tonnesen, Glostrup-Dinamarca): 123 ng Cu-64 por gramo de prot/20 h (V control: 17,3 ng). Captación valorada como diagnóstica.

En el intervalo entre el diagnóstico y comienzo del tratamiento con Cu-His y ante la persistencia de las crisis clónicas se realizó tratamiento con ac. valproico, luminal, vigabatrina y finalmente fue controlado con



Figura 1. Pelo ralo, duro, con zonas de alopecia tampo-parietales.

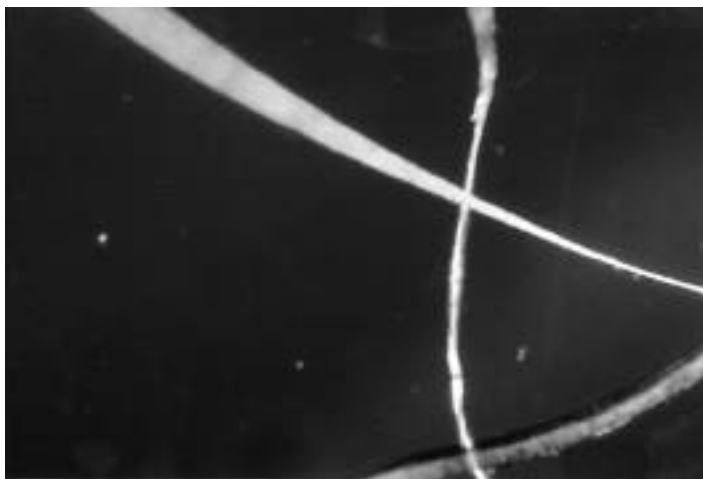


Figura 2. Pili torti: pelo con muescas. Retorcido en su propio eje.

nitrazepam y luminal. Hasta la actualidad - 2 años y medio- se ha mantenido tratamiento con distintos fármacos anticonvulsivos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se inició tratamiento con Cu-His subcutáneo y diario a la edad de 4 meses y medio del paciente, adoptando pautas de preparación y dosificación del complejo<sup>(3,10,11)</sup>. El preparado nos fue suministrado por el Servicio de Farmacia del Hospital.

La dosificación administrada de Cu-His fue de 50-100 µg/kg/día correspondiente a 0,2-0,3-0,45 mg/día del preparado desde

los 4 meses y medio hasta los 2 años y medio de edad actual del paciente.

A los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento administramos penicilamina oral (75 mg/8 horas) durante 24 horas, con valoración antes y después de cupremia y eliminación de Cu urinario. La razón de dicha prueba correspondía a valorar si el Cu administrado a lo largo del tratamiento era totalmente utilizado o depositado en parte a nivel tisular.

Se realizaron controles periódicos generales (hemograma, urea, glucosa, EAB, enzimas hepáticas, proteinograma), función renal, Eco renal y cardíaca, serie ósea, EEG y RNM cerebral.

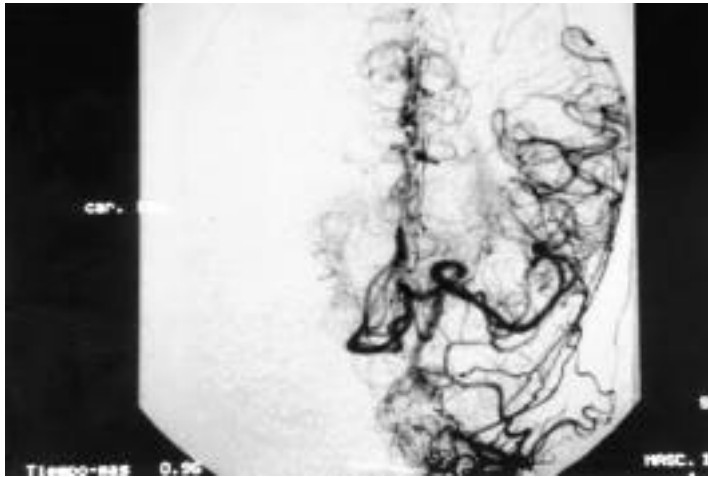


Figura 3. Angiografía cerebral. Vasos elongados y ensortijados.

### CONCLUSIÓN

En este paciente tratado desde los 4 meses y medio de vida apreciamos (Tabla I) un incremento progresivo de Cu sérico desde 22 mg/dl hasta 80 mg/dl a los 12 meses de tratamiento.

La ceruloplasmina inicial de 0,035 g/l (VN 0,15-0,60) se normalizó a los 3 meses (0,168), alcanzando a los 12 meses valores de 0,27 g/l.

La noradrenalina en LCR en nuestro caso era elevada desde antes del tratamiento (1.118 pg/ml; N: 367 +/- 242), descendien-

do a valores de 200 pg/ml a los 6 meses de tratamiento.

En las sobrecargas con penicilamina oral realizadas en tres ocasiones (3, 6, 12 meses) objetivamos en todas ellas un incremento del Cu urinario y disminución del Cu sérico tras las 24 horas de la administración del fármaco.

En resumen, apreciamos incremento de Cu sérico y ceruloplasmina durante el tratamiento progresivo con Cu-His. No objetivamos ascenso de Cu en LCR.

La dopamina y noradrenalina han descendido progresivamente, hasta cifras lími-

tes de la normalidad, sin que nosotros hayamos observado una inversión de dopamina/noradrenalina a lo largo del tratamiento.

La sobrecarga con penicilamina y la excreción incrementada de Cu en orina en todas las ocasiones ha objetivado que existía depósito de Cu a nivel tisular y que era quelado y eliminado por orina. Por esta razón, asociada a la evolución del niño, no incrementamos la dosificación diaria de Cu-His (0,45 mg).

Por otra parte, no hemos valorado patrón de depósito en las Eco renales y cardíacas. Si una mejoría de las imágenes de la serie ósea.

A los 2 años y medio de edad el niño presenta un severo retraso psicomotor con crisis clónicas esporádicas que se controlan con medicación antimicrobiana. A la edad de 2 años se suspendió el tratamiento con Cu-His durante 1 mes y al incrementarse las crisis se procedió a la continuación del tratamiento.

Se mantienen los EEG de control con actividades de punta de onda y la RNM cerebral muestra una severa atrofia corticosubcortical de hemisferios cerebrales y cerebelo, con las manifestaciones vasculares apreciadas en otras exploraciones.

La mejoría comunicada en otros casos de enfermedad de Menkes tratadas con Cu-His<sup>(8,12)</sup> sugiere su eficacia siempre que tenga lugar precozmente en lo que se refiere al proceso neurodegenerativo.

Otros autores establecen la dificultad de valorar la mejoría dada la existencia de formas menores o variables genéticas<sup>(13)</sup> en la expresión de la EM.

TABLA I EVOLUCIÓN BIOQUÍMICA CON TRATAMIENTO CU-HIS

	Edad antes trat.		Duración trat. (meses)				VN
	18 semanas	2 meses	3	6	12-24		
Cu-His (mg/día)		0,2-0,3	0,45	0,45	0,45		
Cu en suero µg/dl	22	29	30	85	80	20-70	
Ceruloplasmina g/l	0,035	0,095	0,16	0,22	0,27	0,15-0,60	
LCR							
Dopamina pg/ml	560			560	35	66-50	
Noradrenalina pg/ml	1.118			750	201	367 +/- 242	
DP/DA	< 1			< 1	< 1	< 1	
Cu mg/dl				< 2	< 2	2-7	
Excreción Cu urinario mcg/24 h						0-60	
Antes penicilamina			51,28		47,7		
Después penicilamina			100		368		
Depósito Cu-64 fibroblastos						Control	
ng Cu-64 por mg prot/20 h				123,6		17,3	

### BIBLIOGRAFÍA

- 1 Menkes JH, Alter H, Steigleder G, Weakly. A sex linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962; 29: 764.

- 2 Dansk DM y cols. Menkes' kinky hair syndrome. *Pediatrics*1972; **50**: 188-201.
- 3 Kreuder J, Otten A, Tumer A, Tonnessen T, Horn N. Clinical and biochemical consequences of Copper-Histidine therapy in Menkes disease. *Eur J Pediatr*1993; **152**: 828-832.
- 4 Tomerup. Turner T, Tonnessen T, Horn N. Menkes disease, cytogenic survery, implication for detection of chromosomal rearrangements in X linked disorders. *J Med Genetics* 1993; **30**: 314.
- 5 Denis A, Bureau F, De Scherevel G, Duhamel JF. Physiologic et pathologie de Cuivre chez l'enfant. *Medicine Infantil*1987; **94** anne. December nº 8: 813-817.
- 6 Legall C, Lacheaux A, Lores I. *Medicine Infantil* May 92; nº 4: 317-320.
- 7 Johannes L, Nooijen, Cornelis J de Groot, Cornelis JA, Van den Hammer. Trace element studies in three patients and a fetus with Menkes' disease. Effect of Copper therapy. *Pediatr Res*1981; **15**: 284-289.
- 8 Pensot G. Enf. metocondriales. *Medicine Infantil* 1992; 135-157.
- 9 Sierra Domínguez J, Rufo Campos M, Moreno Rodríguez F. Síndrome de Menkes de inicio y evolución benigna. *An Esp Pediatr*1995; **42**: 371-373.
- 10 Nadal D, Baerlocher K. Menkes' disease: long term treatment with Copper and D-penicillamine. *Eur J Pediatr*1988; **147**: 621-625.
- 11 Sarkar, Lingertat-Walsh, Clarke. Copper-histidine therapy for Menkes' disease. *The Journal of Pediatric*1993; 828-830.
- 12 Garnica AD. The failure of parenteral Copper in Menkes' kinky hair syndrome. *Eur J Pediatr* 1984; **142**: 98-102.
- 13 Gerdes AM, Tonnessen T, Baerlocher KE, Horn N. Variability in clinical expression of Menkes' syndrome. *Eur J Pediatr*1988; 132-148.