

## BOALA MENKES, FORMA INCOMPLETĂ. PREZENTARE DE CAZ

GABRIEL DOMNARIU, NICOLAE MIU

UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Clinica Pediatrie II Cluj-Napoca

### Rezumat

*Boala Menkes se datorează tulburării de metabolism înnăscute de utilizare a cuprului, având ca urmare funcționarea deficitară a mai multor enzime din organism. Modificarea genetică este la nivelul genei ATP7A de pe cromozomul X (identificată în 1993). S-au descris până în prezent mai multe forme, în funcție de severitatea evoluției clinice (Boala Menkes – forma cea mai severă, sindromul de corn occipital – forma clinică moderată).*

*În această lucrare prezentăm un sugar de sex masculin, care s-a prezentat în clinica noastră pentru încadrarea unui sindrom de citoliză și care a fost interpretat ulterior ca o boală Menkes forma incompletă.*

**Cuvinte cheie:** cupru, ceruloplasmină, boala Menkes, retard neurologic.

### MENKES DISEASE, INCOMPLETE FORM. A CASE REPORT

#### Abstract

*Menkes Disease (MD) is caused by an inborn copper metabolism defect causing the defective function of several enzymes. The genetic defect is located on the X chromosome, affecting the ATP7A gene (identified in 1993). There are several clinical forms of the disease due to the different clinical severity (MD – the most severe form, The Occipital Horn Syndrome – a clinically moderate form).*

*In this paper we'll present a case of a male infant who was admitted in our hospital for a cytolysis syndrome and who was further diagnosed as having MD of moderate severity, probably an incomplete form.*

**Keywords:** copper, ceruloplasmin, Menkes Disease, neurological retard.

#### Introducere

Cuprul este al treilea microelement din organismul uman ca și cantitate (după fier și zinc) și este necesar funcționării normale a numeroase enzime implicate în metabolisme diverse [1].

Cuprul este implicat în ciclul respirator celular (citocrom C oxidaza), sinteza neurotransmițătorilor (dopamină b-hidroxilaza), maturarea hormonilor peptidici, combaterea radicalilor liberi (superoxid dismutaza), sinteza elastinei și a colagenului (lizil oxidaza), producerea de melanină (tirozinaza), metabolismul fierului (ceruloplasmina, hefaestina), în reglarea ritmului circadian și a mielinizării, și se pare că este necesar coagulării și angiogenezei [1].

Dereglarea acestui metabolism poate să se mani-

feste la multiple niveluri și cu consecințe severe.

În rețeaua trans a aparatului Golgi cuprul este transportat pentru a fi legat de enzime de către două ATP-aze: ATP7A și ATP7B. ATP7B se găsește mai ales în celulele hepatice și este afectată în Boala Wilson (autozomal recesivă); ATP7A se găsește în majoritatea celorlalte organe, fiind responsabilă de încorporarea cuprului în majoritatea enzimelor Cu-dependente și de aici manifestările la multiple niveluri ale Bolii Menkes (X linkată) [2]. De asemenea, această enzimă are rol în efluxul cuprului din celula [3]. În Boala Menkes se descrie și o absorbție intestinală scăzută a cuprului, dar pe prim plan este deficitul de ATP-ază, care duce la acumularea cuprului în diverse organe (exceptând ficatul și creierul) [2]. Boala Menkes are o incidență foarte scăzută (cca 1:300.000 noi născuți în Europa) [4].

Expresia clinică a bolii Menkes este reprezentată de o sarcină cu evoluție normală și de dezvoltare cvasinormală până la vârsta de 3-4 luni. Modificări nespecifice pot exista

Articol intrat la redacție în data de: 23.05.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 22.07.2011

Acceptat în data de: 15.09.2011

Adresa pentru corespondență: domnariu@gmail.com

în perioada neonatală (cefalhematom, fracturi spontane, icter prelungit, hipoglicemie). Caracteristic bolii este aspectul particular al părului: creț, lipsit de strălucire, adunat la vârful scalpului (comparat cu sârma de spălat vase) [1]. În timp, evoluția neurologică stagnează, pentru ca mai apoi achizițiile să fie treptat pierdute, pot să apară convulsii rezistente la tratament. Alte simptome: curbă ponderală staționară, anorexie, vărsături, diaree. Pacienții pot prezenta modificări vasculare, urogenitale, scheletale, hiperlaxitate articulară, piele laxă. Majoritatea vor deceda în al treilea an de viață prin complicații infecțioase sau vasculare (hemoragie cerebrală masivă) [2].

Sindromul de corn occipital este forma cea mai puțin severă a bolii Menkes, clinic pe prim plan fiind modificările de țesut conjunctiv. Caracteristic se observă radiologic osificări occipitale (care apar la vârste mai mari) [5]. Acești pacienți se prezintă de obicei la medic pentru diaree cronică sau infecții urinare recurente. Clinic, prezintă hipotonie musculară, cifoscolioză, hiperlaxitate articulară, modificările părului nu sunt atât de specifice ca și în forma clasică de boală, extrem de frecvent prezintă hernie inghinală. Și acești pacienți prezintă modificări vasculare (anevrisme arteriale, varice). Supraviețuirea este variabilă, până în a treia, a patra decadă de viață [2], iar intelectul este la nivelul inferior al normalului sau subnormal.

Între aceste forme clinice de boală s-au descris cazuri cu tablou clinic intermediar.

Tratamentul constă în administrarea parenterală de Cupru-Histidină (compus de cupru care poate traversa bariera hemato-encefalică), cu rezultate variabile, cu atât mai bune cu cât este administrat mai rapid (ideal din perioada neonatală) [6]. În forma cu corn occipital se testează folosirea L-treo-3,4-dihidroxifenilserinei (L DOPS), un compus care este transformat în noradrenalină pe o cale metabolică cupru-independentă [7].

### Caz clinic

Prezentăm un pacient de sex masculin care a fost internat în clinica noastră prima dată la vârsta de 8 luni pentru enterocolite recidivante (debutate la vârsta de 2 luni, 3 episoade care au necesitat spitalizare), curbă ponderală nesatisfăcătoare, retard motor.

Pacientul provine din sarcină cu evoluție fiziologică, o infecție urinară a mamei la vârsta de 6 luni de sarcină tratată antibiotic (fără a putea preciza cu ce), născut la termen, G=3200 g, fără suferință la naștere, alimentat natural până la o lună, apoi cu lapte de vacă.

Antecedentele heredocolaterale au fost nesemnificative.

Boala actuală a debutat după vârsta de 2 luni când, în urma unei enterocolite acute care a necesitat internare în alt serviciu de specialitate, a urmat o dezvoltare nesatisfăcătoare în ceea ce privește achizițiile, curba ponderală. În următoarele luni a prezentat mai multe episoade de enterocolită și o infecție urinară cu *Klebsiella*

care au necesitat de asemenea internare. Cu ocazia acestor internări s-a pus în evidență și un sindrom de citoliză care nu a fost încadrat diagnostic, motiv pentru care a fost trimis în clinica noastră.

Ex. obiectiv la internare: stare generală bună, G=6800 g (<p5), IP=0,85, facies dismorf, cu strabism, hipertelorism, inegalitatea fanțelor palpebrale, boltă palatină ogivală, plică simiană dreaptă, respirație orală, echilibrat cardio-respirator, AV=130 bpm, abdomen suplu, elastic, mobil, aparent nedureros la palpare, hernie inghinală bilaterală gigantă, ficat, splină nepalpabile, microcranie (PC=41 cm), retard în achizițiile motorii.

Examinările de laborator au arătat prezența unui sindrom de citoliză (ASAT=99 ui/l, ALAT=106 ui/l), deficit parțial de IgG, în rest probe hematologice și biochimice normale. S-au exclus pe criterii serologice infecțiile hepatice obișnuite (virusurile hepatice A, B, C, EBV, CMV, Toxoplasma). Ecografia abdominală a arătat un aspect normal pentru vârstă, cu excepția unei adenopatii în hilul hepatic. Ecografia transfontanelară a fost în limite normale.

Am interpretat ca o posibilă fetopatie postinfecțioasă sau o boală metabolică și am continuat investigațiile: consultul oftalmologic a fost normal, cromatografia aminoacizilor urinari și cariotipul au fost normale.

Consultul neurologic a interpretat cazul ca retard neuropsihic dismorfic, microcranie, sindrom distonodiskinetik.

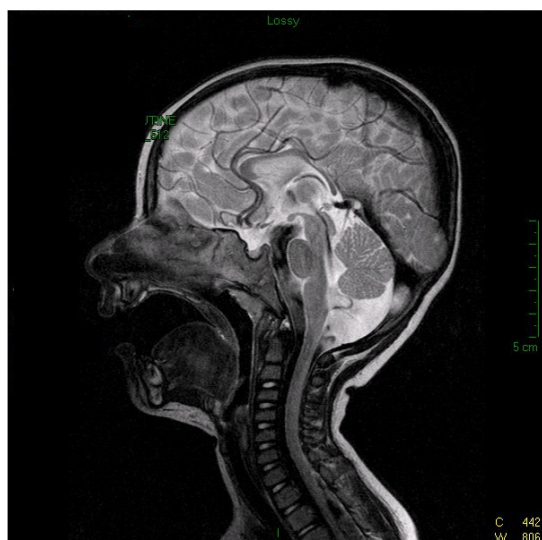
Sub tratament cu hepatoprotectoare, imunoglobuline iv. evoluția sindromului de citoliză a fost favorabilă, imunoglobulinele s-au normalizat.

Investigațiile au continuat la următorul control, în paralel cu specialistul neurolog pediatru. S-a exclus un deficit de alfa1-antitripsină, o citoliză musculară, o infecție cu virusuri herpetice, rubeolă, HIV. Ceruloplasmina măsurată în alt serviciu a fost scăzută. La această vârstă citoliza hepatică nu putea fi interpretată în cadrul unei boli Wilson (cel mai tânăr caz a fost citat la vârsta de 3 ani). Am repetat determinările, care au confirmat ceruloplasmina scăzută (7 mg/dl (VN 20-60)), Cu seric scăzut (45,3 μg/dl (VN 51-133)), valori care s-au menținut scăzute în timp în condițiile unei sinteze hepatice normale (colinesteraza, albumine normale).

Radiografia de pumn stâng a arătat hipotransparență osoasă, diafize subțiri, metafize lărgite cu suprafețe îngroșate difuz. Persistența sindromului extrapiramidal a făcut neurologul să indice imagistică IRM, care a arătat micropoligirii bitemporale, predominante în stânga, cu aspecte de imaturitate a substanței cerebrale, vase cerebrale cu aspect tortuos (Figurile 1, 2).



**Fig. 1.** Irm cerebral: micropoligirii bitemporale, predominante în stânga, cu aspecte de imaturitate a substanței cerebrale.



**Fig. 2.** Irm cerebral: vase cerebrale cu aspect tortuos.

Coroborând datele anamnestice (dezvoltarea neurologică inițial normală, cu retardul apărut începând cu vârsta de 2-3 luni, episoadele de diaree recidivantă, infecția urinară), cu valorile ceruloplasminei serice scăzute, cu elementele morfologice particulare (ptoza palpebrală unilaterală, bolta palatină ogivală, laxitatea tegumentară, hernia inghinală bilaterală gigantă, microcrania), cu modificările radiologice (hipertransparență osoasă cu lărgirea metafizelor), cu modificările imagistice (aspect de vase cerebrale tortuoase și modificări ale substanței albe cerebrale la Irm), toate elemente descrise în boala Menkes, s-a interpretat cazul ca atare (cel mai probabil o forma incompletă). S-a efectuat examinarea microscopică a firului de păr care nu a pus în evidență aspect de „pili torti”, menționăm însă aspectul creșt al părului la mamă și particular la copil. Radiografia de craniu nu a pus în

evidență oase wormiene sau corn occipital (care se descrie ca apărând mai târziu în evoluția bolii).

S-a efectuat testarea genetică pentru gena ATP7A (testarea a acoperit cca. 85% din mutații) cu rezultat negativ pentru mutațiile testate. Secvențializarea genei nu a fost disponibilă din motive financiare. Menționăm numărul mare de mutații descrise până în prezent (peste 200) și că acest rezultat nu exclude boala Menkes.

Tratamentul acestei boli se face cu Cu-Histidină (care traversează bariera hematoencefalică); medicamentul nu este disponibil în România (este produs numai de microlaboratoare afiliate unor centre specializate – s-a luat legătura cu un spital din străinătate care este dispus să primească pacientul pentru tratament). Am administrat supliment de Cu oral și sub formă de puff-uri sublinguale în ipoteza funcționării parțiale a ATP7A. Evoluția clinică a fost ușor favorabilă, cu ameliorarea achizițiilor psihice și motorii, evoluția ondulatorie a citolizei. Citoliza a fost interpretată fie secundară unei infecții virale hepatice cu un virus pe care nu l-am putut pune în evidență în context de deficit imun demonstrat (supoziție sugerată de adenopatia din hilul hepatic), fie ca fiind de la nivelul altor organe (ASAT a fost constant mai crescut decât ALAT) în contextul bolii de bază. Hernia inghinală bilaterală a fost corectată chirurgical în 2 etape.

Prognosticul este de evoluție lent favorabilă, dacă se introduce terapia specifică (ideal cât mai precoce), în ceea ce privește dezvoltarea neurologică și somatică, cu intelect liminar, cu risc de recidivă a herniilor inghinale și risc de deces prin ruperea unui anevrism vascular.

## Bibliografie

1. Tümer Z, Möller LB. Menkes disease. *European Journal of Human Genetics*, 2010; 18:511–518;
2. Tümer Z, Horn N. Menkes disease. in Roach ES, Miller VS (eds): *Neurocutaneous Syndromes*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004, 222–233
3. Camakaris J, Petris MJ, Bailey L, et al. Gene amplification of the Menkes (MNK; ATP7A) P-type ATPase gene of CHO cells is associated with copper resistance and enhanced copper efflux. *Hum Mol Genet*, 1995; 4:2117–2123.
4. Gu YH, Kodama H, Shiga K, et al. A survey of Japanese patients with Menkes disease from 1990 to 2003: incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. *J Inher Metab Dis*, 2005; 28(4):473–478.
5. Bazzocchi A, Femia R, Feraco P, et al. Occipital horn syndrome in a woman: skeletal radiological findings. *Skeletal Radiol*, 2011; May 8. [Epub ahead of print]
6. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med*, 2008; 358:605–14.
7. Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases - emerging concepts and future trends, *Nature Reviews Neurology*, 2011; 7, 15-29.