

# Enfermedad de Menkes

## *Menkes' disease*

Harold Leonardo Londoño Suárez\*

### Resumen

El objetivo de esta revisión es dar a conocer los principales elementos de la enfermedad de Menkes, un trastorno del metabolismo caracterizado por anomalías en la ruta metabólica del cobre, a través del transportador ATP7A, que se ve reflejado en anomalías variadas por el déficit del cofactor, estas incluyen varias subformas clínicas de la enfermedad como lo son pelo ensortijado, hipotermia y anomalías del tejido conectivo, las cuales solo pueden confirmar la enfermedad por medio de estudios de laboratorio. Una vez hecho el diagnóstico debe tenerse en cuenta que el tratamiento estará encaminado a suplir el cobre en los sitios del metabolismo que lo necesitan omitiendo algunos pasos que se explican en esta revisión; una vez hecha esta exposición de los aspectos claves de la enfermedad, se puede facilitar la sospecha clínica de la enfermedad de Menkes en nuestra población. [Londoño HL. *Enfermedad de Menkes. MedUNAB 2010; 13:169-172*].

**Palabras claves:** : Síndrome del Pelo Ensartado, Cobre, Errores Innatos del Metabolismo, Hipocupremia Congénita.

### Introducción

La enfermedad de Menkes posee una incidencia variable en todo el mundo, actualmente es una enfermedad que se encuentra en estudio, a través del modelo animal, el ratón moteado, en el cual se encuentran mutaciones en el canal ATP7a que se asemejan a las formas humanas, encontrándose que diversas mutaciones pueden subdividir el fenotipo de la enfermedad.<sup>1</sup>

El objetivo de esta revisión es dar a conocer a la comunidad médica, los aspectos claves de la enfermedad de Menkes, una de las anomalías del metabolismo, que alteran el desarrollo neurológico normal de los infantes, así mismo una revisión acerca de la escasa literatura que existe, de dicha afección para favorecer la sospecha clínica de la enfermedad.

### Summary

The objective of this review is to be able to meet the main aspects of Menkes disease, a metabolic disorder characterized by disorders in metabolism of copper, through the ATP7A transporter which reflects in a lack of enzyme activity, that reflects in many abnormalities in the affected body characters as kinky hair, hypothermia, connective tissue abnormalities. The diagnosis of this disease is made only by abnormal results in serum copper and ceruloplasmin, once the diagnosis is made, the treatment, supplements the lack of copper in the body, in the way this review explains, after the basic explanation of Menkes' disease done here, is easier for any physician, detect the abnormal development of people affected with Menkes. [Londoño HL. *Enfermedad de Menkes. MedUNAB 2010; 13:169-172*].

**Key words:** Menkes' Kinky Hair Syndrome, ATP7A, Copper, Metabolism, Inborn Errors.

La enfermedad de Menkes (OMIM 309400) es un error innato en el metabolismo del cobre con un patrón de herencia ligado a X de carácter recesivo, con una incidencia anual de 1 en 40,000 a 360,000 nacidos vivos.<sup>2</sup> Se caracteriza por alteraciones en el canal ATP7A, el cual se encuentra codificado en la región Xq13.3.<sup>3</sup> La enfermedad se manifiesta con degeneración neuronal, anormalidades en el cabello, hipotermia, hipotonía, problemas en la alimentación, alteraciones esqueléticas, convulsiones mioclónicas,<sup>5</sup> bajas concentraciones sanguíneas de cobre y de ceruloplasmina; sin tratamiento, la expectativa de vida es corta, con un máximo hasta los 3 años.<sup>4</sup>

Es fundamental entender el metabolismo del cobre y el mecanismo molecular de la enfermedad, para favorecer la comprensión y la sospecha clínica, es por esto que se presenta a continuación la exposición del metabolismo del cobre.

\* Estudiante, programa de Medicina, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá. Colombia.

**Correspondencia:** Sr Londoño, Calle 149 N° 48-70, Apartamento 301, Bogotá, Colombia. E-mail: leolonmed@gmail.com

Artículo recibido: Agosto 7 de 2010; aceptado: Noviembre 19 de 2010.

## Metabolismo normal del cobre

El cobre se absorbe en el intestino delgado,<sup>5,6</sup> y una pequeña porción en el estómago; la absorción se ve facilitada por un transportador en la membrana celular CTR1 (proteína transportadora de cobre tipo 1), una proteína de 27 kDa y 3 dominios transmembrana<sup>7</sup> que ingresa el metal. Este, una vez dentro de la célula, tiene 3 vías diferentes, la primera mediante la chaperona de cobre Cox17 que lo ingresara en la mitocondria para que haga parte de procesos de óxido reducción; la segunda vía es mediada por la CCS<sup>5, 8</sup> (chaperona de cobre para superóxido dismutasa); y, la tercera, por la ATOX1<sup>8, 9</sup> (proteína homóloga humana de la ATX1) que entrega el metal a las proteínas ATP7A/ATP7B. Las principales funciones de dichas proteínas son anclaje del cobre a las diversas enzimas, unión del metal a las vesículas que posteriormente saldrán por exocitosis a la sangre, y, por último, sacar el metal restante de la célula.<sup>3</sup> Una vez fuera en el compartimiento vascular, el cobre se unirá a su proteína transportadora, la ceruloplasmina, que estará encargada de llevarlo al hígado para la síntesis de enzimas.<sup>10,11</sup>

Las principales funciones del cobre están dadas como cofactor de diversas enzimas, como la dopamina beta hidroxilasa (síntesis de neurotransmisores), citocromo C oxidasa (síntesis de ATP), lisil oxidasa (síntesis de matriz extracelular), tirosinasa (síntesis de tiroxina y melatonina), sulfidril oxidasa (reacciones de óxido reducción), ceruloplasmina, ferroxidasa I (metabolismo del hierro), ferroxidasa II, hefaestina (metabolismo del hierro), y superóxido dismutasa (reacciones de óxido reducción).<sup>9, 10</sup> Los requerimientos basales diarios de cobre son de 900 µg,<sup>11</sup> pero la ingesta diaria varía según el tipo de dieta; en los Estados Unidos la ingesta promedio es de 1.0 a 1.6 mg<sup>11</sup> por día, y los alimentos con alto contenido del metal son té, papas, leche, chocolate, nueces y pollo.

## Proteína de Menkes (ATP7A)

El gen para la proteína ATP7A está constituido por 23 exones, se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, en la región 13,3,<sup>3</sup> y codifica para una proteína del aparato de Golgi, de 1,500 aminoácidos,<sup>3</sup> que hace parte de la familia de las atpasas con 8 dominios transmembrana<sup>12,13</sup> y 6 sitios de unión al cobre.<sup>2</sup> La principal función de la ATP7A es exportar el Cu<sup>2+</sup> del citosol al aparato de Golgi en el intestino delgado y el cerebro; facilita el paso del metal a través de la barrera hematoencefálica y la síntesis de matriz extracelular en el músculo;<sup>14</sup> también ayuda a recuperar el Cu<sup>2+</sup> del túbulo colector a nivel renal.<sup>12</sup> Esta proteína no tiene expresión en el hígado, donde la ATP7B o proteína de Wilson se expresa mayoritariamente; esta proteína comparte un 67%<sup>7</sup> de aminoácidos con la proteína de Menkes.

Son diversas las mutaciones que afectan dicho gen, alrededor de 357 mutaciones hasta la fecha han sido descritas;<sup>2</sup> sin embargo, la inserción de bases es lo más

frecuente, con un un 22%,<sup>2</sup> seguidas de mutaciones *nonsense* (18%), deleciones (17%), *missense* (17%) y mutaciones del sitio de *splicing* (16%); dichas mutaciones no son las mismas que la del gen ATP7B.<sup>1,14</sup>

## Fisiopatología

La proteína ATP7A es un transportador citoplasmático de cobre, que en condiciones normales facilita la exocitosis del metal a la sangre, la eliminación del exceso a través de la bilis o del intestino,<sup>13-15</sup> y el ingreso al aparato de Golgi para la síntesis de enzimas. En la enfermedad de Menkes, este transportador está mutado, lo que genera acumulación del metal en el citosol del enterocito: a pesar de este exceso, hay déficit en otros sitios como la mitocondria y en vías relacionadas con la superóxido dismutasa.

La incapacidad para la exocitosis genera un déficit sistémico relacionado con la absorción intestinal, donde predomina la expresión del ATP7A; en este sentido, la diferencia con la enfermedad de Wilson, se postula por la expresión de cada isoforma en diferentes órganos. En el hígado, el receptor ATP7B relacionado con la enfermedad de Wilson. La expresión del ATP7A se da en intestino, musculo, riñón, páncreas y cerebro; en este último se relaciona con la formación de la barrera hematoencefálica en etapas tempranas de la vida.<sup>3</sup>

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la enfermedad de Menkes son variadas y pueden ser subdivididas en diversos subgrupos: clásica, leve y síndrome del cuerno occipital (OMIM 304150; tabla 1).<sup>14-18</sup>

Tabla 1. Enfermedad de Menkes

<b>Clásica</b>
Hipotermia
Compromiso neurodesarrollo
Retardo en el crecimiento
Hipopigmentación
Cabello ensortijado
Retardo cognoscitivo severo
<b>Leve</b>
Cabello ensortijado
Hiperlaxitud
Habilidad intelectual límite
Ataxia
Disartria
<b>Síndrome del cuerno occipital</b>
Compromiso neurológico menos severo o ausente
Inteligencia normal o limite
Hiperlaxitud
Clavículas cortas
Exostosis occipital
Divertículos en vejiga

Las principales manifestaciones en el recién nacido son hipotermia por déficit de citocromo C oxidasa, hiperbilirrubinemia, microcefalia o braquicefalia,<sup>19</sup> parto prematuro con fascias características, palidez cutánea, mejillas prominentes y gran cantidad de contenido adiposo.

En la enfermedad de Menkes clásica, los síntomas tienen un inicio a los 2 a 3 meses de vida,<sup>15, 20</sup> con compromiso progresivo del neurodesarrollo caracterizado por incapacidad de control cefálico, ausencia de sonrisa, incapacidad para sentarse, retardo en el crecimiento, degeneración cerebelosa, déficit cognoscitivo severo, convulsiones de difícil manejo, hipotermia, hiperlaxitud de extremidades y articulaciones, hipopigmentación que no resuelve con la exposición al sol,<sup>16,21</sup> el característico cabello frágil y ensortijado e incapacidad de alimentarse; esta forma de la enfermedad es de pobre pronóstico, con una expectativa de vida hasta los 3 años sin tratamiento.

En la forma leve de la enfermedad se presenta cabello ensortijado e hiperlaxitud, con desarrollo cognoscitivo límite sin aparente retardo intelectual y con compromiso neurológico menos severo caracterizado por degeneración cerebelosa, expresada por disartria y ataxia.<sup>17,22</sup>

En variante que se denomina síndrome del cuerno occipital, se presentan anomalías en el tejido conectivo características de este subtipo, con anomalías óseas en el occipital que pueden resultar en la calcificación de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio en su sitio de inserción, así como con clavículas cortas, mientras que el compromiso neurológico puede ser menos severo o estar ausente; presentan diversas complicaciones asociadas como diarrea persistente,<sup>16,17</sup> hernia inguinal, divertículos en vejiga, infección urinaria recurrente y aneurismas arteriales.<sup>18</sup>

## Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la sospecha clínica según las manifestaciones clínicas descritas, las cuales se desprenden del análisis de los mecanismos moleculares y bioquímicos de la entidad. En cuanto a pruebas de laboratorio, estas están relacionadas con la medición de los niveles de cobre que se han de encontrar bajos, así como niveles de ceruloplasmina también disminuidos; sin embargo, la utilidad clínica de dichos laboratorios solo se da a partir de las 3 semanas de vida<sup>16</sup> puesto que antes los niveles maternos aún son detectables. Esto no implica que no se pueda hacer diagnóstico prenatal; el mismo se hace con captación de  $\text{Cu}^{+2}$  en células de líquido amniótico o vellosidad coriónica.<sup>16, 18</sup>

También son de utilidad niveles de lactato en líquido cefalorraquídeo, ya que por déficit de citocromo C oxidasa, estos estarán aumentados.<sup>19-21</sup>

El diagnóstico de la enfermedad de Menkes se hace con las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio que muestren el déficit sistémico del cobre; los estudios genéticos son limitados por la gran variedad de mutaciones que generan enfermedad de Menkes.<sup>16, 18</sup> Sin embargo, las manifestaciones no son diagnósticas puesto que para completar el algoritmo deben medirse los niveles sanguíneos de cobre y estos demostrar el déficit sistémico del mismo; las anomalías en otros sistemas pueden verse relacionadas también con el déficit del metal o como cofactor de muchas enzimas, así anomalías esqueléticas como osteoporosis o hiperfosfatemia.<sup>20</sup>

Es importante tener en cuenta los diagnósticos diferenciales de la enfermedad que a su vez son variados e incluyen una gran lista, entre los principales se tienen enfermedad de Gaucher, uso de corticoides, hiperfosfatemia, epilepsia, deficiencia de biotinidasa, acidurias orgánicas, aminoacidopatías y enfermedades mitocondriales, entre otras.

## Tratamiento

El tratamiento debe estar enfocado en cuatro objetivos principales. El primero debe evitarse la absorción intestinal; el segundo debe iniciarse lo más temprano posible para evitar las manifestaciones neurológicas; el tercero debe asegurarse que el cobre llegue al tejido cerebral; y el cuarto es que el cobre debe estar disponible para las funciones intracelulares. El único tratamiento hasta la fecha que ha demostrado el cumplimiento de tres de los cuatro objetivos anteriores es el cobre histidina,<sup>14, 16</sup> la vía de administración es subcutánea con una dosis de 50-150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  al día de por vida.<sup>14</sup> Así, los niveles de ceruloplasmina se recuperan hasta las 2-3 semanas luego de iniciado el tratamiento, pero en la forma clásica de la enfermedad de Menkes el pronóstico es pobre aun con tratamiento.

Existen informes en la literatura de casos tratados con otros medicamentos como pamidronato, con resultados satisfactorios sobre las anomalías esqueléticas de los pacientes; sin embargo, este tipo de tratamiento no tiene efecto alguno sobre las anomalías nerviosas.<sup>22,23</sup>

## Pronóstico y tamizaje

La enfermedad de Menkes tiene mal pronóstico en su forma clásica, la cual no supera los 3 años aún con tratamiento, ya que el mismo no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. La principal forma de hacer tamizaje de la enfermedad según un estudio en un grupo de 81 pacientes fue la medición de los niveles de catecolaminas; esto generó que 12 pacientes a quienes se les inició tratamiento temprano con cobre histidina tuvieran una sobrevida de 4,6 años, mientras que los que no gozaron de diagnóstico temprano tuvieron un promedio de vida de 1,5 años.<sup>24</sup>

## Conclusiones

La revisión detallada de los mecanismos genéticos, la fisiología del cobre, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Menkes hacen posible que la sospecha clínica de la misma sea más frecuente, y de esta manera el inicio temprano del tratamiento, para mejorar el pronóstico de vida de los pacientes. Así mismo es fundamental tener claro que el mecanismo de la enfermedad se ve reflejado en los hallazgos característicos de los pacientes ya mencionados en la exposición, y que dentro de los diagnósticos diferenciales debe tenerse en cuenta que la enfermedad de Menkes es una afección que causa alteraciones en el desarrollo normal de los recién nacidos.

## Referencias

- Tümer Z, Møller LB. Menkes' disease. *Eur J Hum Genet* 2010; 18:511-8.
- Møller LB, Mogensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes' disease: genotype-phenotype correlation. *Biochimie* 2009; 91:1273-7.
- Kodama H, Murata Y. Molecular genetics and pathophysiology of Menkes' disease. *Pediatr Int* 1999; 41:430-5.
- Menkes JH. Menkes' disease and Wilson disease: two sides of the same copper coin. Part II: Wilson disease. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3:245-53.
- Kliegman N. Neurodegenerative disorders of childhood. In: Nelson's Textbook of Pediatrics. Riverport Lane: Saunders, 18 ed, 2007.
- Turnlund JR, Shiels ME, Shike M, Ross AC (ed). Modern nutrition in health and disease. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 10 ed, 2006.
- Veldhuis NA, Gaeth AP, Pearson RB, Gabriel K, Camakaris J. The multi-layered regulation of copper translocating P-type ATPases. *Biometals* 2009; 22:177-90.
- Furukawa T, Komatsu M, Ikeda R, Tsujikawa K, Akiyama S. Copper transport systems are involved in multidrug resistance and drug transport. *Curr Med Chem* 2008; 15:3268-78.
- Kaler SG. Menkes disease. *Adv Pediatr* 1994; 41:263-304. Erratum in: *Adv Pediatr* 1995; 42:xxx.
- Liu PC, Chen YW, Centeno JA, Quezado M, Lem K, Kaler SG. Downregulation of myelination, energy, and translational genes in Menkes disease brain. *Mol Genet Metab* 2005; 85:291-300.
- Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin* 2007; 25:209-55.
- Brenner N. Brenner and Rector's The Kidney. Riverport Lane: Saunders, 8 ed, 2007.
- van den Berghe PV, Klomp LW. New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutr Rev* 2009; 67:658-72.
- Kumar N. Neurologic presentations of nutritional deficiencies. *Neurol Clin* 2010; 28:107-70.
- de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet* 2007; 44:673-88.
- Kodama H, Murata Y. Molecular genetics and pathophysiology of Menkes disease. *Pediatr Int* 1999; 41:430-5.
- Baum VC, O'Flaherty J E. Anesthesia for genetic. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2 ed, 2007.
- Menkes JH, Sarnat HB, Bernard L. Child neurology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 7 ed, 2006.
- Tasman W, Jaeger EA. Duane's Ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 7 ed, 2009.
- Christodoulou J, Danks DM, Sarkar B, Baerlocher KE, Casey R, Horn N, et al. Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Genet* 1998; 76:154-64.
- Amador E, Domene R, Fuentes C, Carreño JC, Enríquez G. Long-term skeletal findings in Menkes disease. *Pediatr Radiol* 2010; 40:1426-9.
- Feldman M. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Riverport Lane: Saunders, 2007.
- Kanumakala S, Boneh A, Zacharin M. Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease. *J Inher Metab Dis* 2002; 25:391-8.
- Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang J, Godwin SC, Donsante A, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med* 2008; 358:605-14.