

Doença de Menkes: relato de um caso raro na Amazônia

Menkes Disease: a rare case report in the Amazônia

DOI:10.34119/bjhrv6n1-311

Recebimento dos originais: 24/01/2022

Aceitação para publicação: 22/02/2023

Iury Gabriel Amazonas Tussolini

Residente em Neurologia Pediátrica

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, Nº25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: iurytussolini@hotmail.com

Gabrielle Rodrigues Tussolini

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Nilton Lins

Endereço: Av. Nilton Lins, S/N, P. Laranjeiras, Manaus – AM, CEP: 690580-030

E-mail: gabytussolini@hotmail.com

João Francisco Tussolini

Especialista em Neurologia Pediátrica

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, Nº25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: tussolini.neuro@hotmail.com

Luciano da Silva Pontes

Residente em Neurologia Pediátrica pela Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, S/N, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: lucianopontes@live.com

Mario Tércio Rocha Junior

Residente em Neurologia Pediátrica

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, Nº25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: mtercio@gmail.com

Patrícia Delgado da Silva

Residente em Neurologia Pediátrica

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, Nº25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000

E-mail: patdelg@hotmail.com

RESUMO

A doença de Menkes (DM) é causada por um gene defeituoso chamado *ATP7A* que regula o metabolismo do cobre no corpo. Recentes evidências sugerem que a suplementação parenteral com soluções de cobre tem sido potencial tratamento modificador da sobrevivência dos meninos

com a doença de Menkes, se começar dentro de sete a dez dias após o nascimento - no período neonatal.¹ Descrevemos um paciente do sexo masculino, de quatro meses, que apresentou com 1 mês 24 dias de vida crise convulsiva, ausência de contato visual, hipoatividade. A investigação revelou baixos níveis séricos de cobre e ceruloplasmina; o estudo de ressonância magnética cerebral mostrou sinais de atrofia cerebral, ampla alteração de sinal da substância branca supratentorial, subcortical e profunda, com áreas de malacea / gliose em região do núcleo capsular direita e hipoplasia de corpo caloso. São discutidos os achados clínicos, laboratoriais, genéticos e injeções com soluções de cobre para aumento da sobrevida e redução da carga neurológica. Em conclusão, nosso estudo tem como objetivo contribuir para suspeição precoce em recém nascidos - principalmente com história familiar sugestiva, visando melhoria dos aspectos no atendimento clínico dos pacientes com doença de Menkes, especialmente, reduzindo carga da doença, mortalidade e ansiedade dos provedores e das famílias.

Palavras-chave: doenças raras, deficiência de cobre, ceruloplasmina, neuropediatria, neurologia pediátrica, Amazonas.

ABSTRACT

Menkes disease (DM) is caused by a defective gene called ATP7A which regulates copper metabolism in the body. Recent evidence suggests that parenteral supplementation with copper solutions has been a potential survival-modifying treatment for boys with Menkes disease, if started within seven to ten days after birth - in the neonatal period.¹ We describe a male patient, of four months, who presented with 1 month 24 days of life convulsive crisis, lack of eye contact, hypoactivity. Investigation revealed low serum levels of copper and ceruloplasmin; the cerebral magnetic resonance study showed signs of cerebral atrophy, wide signal alteration of the supratentorial, subcortical and deep white matter, with areas of malacea / gliosis in the region of the right nucleus capsularis and hypoplasia of the corpus callosum. Clinical, laboratory and genetic findings and injections with copper solutions to increase survival and reduce neurological burden are discussed. In conclusion, our study aims to contribute to early suspicion in newborns - mainly with a suggestive family history, aiming to improve aspects in the clinical care of patients with Menkes disease, especially, reducing the disease burden, mortality and anxiety of providers and families.

Keywords: rare diseases, copper deficiency, ceruloplasmin, neuropediatrics, pediatric neurology, Amazonas.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Menkes (DM), também conhecida como tricopoliodistrofia, doença de transporte de cobre ou doença do cabelo seco ou palha de aço ^{(2), (3), (4), (5)} é uma desordem neurodegenerativa multissistêmica letal, decorrente de um erro inato do metabolismo do cobre, de herança recessiva ligada ao cromossomo X.

É considerada rara, com a incidência de 1 caso em 300.000 nascidos vivos na Europa ⁶ No Amazonas, Brasil a população estimada é de 4.269.995 pessoas ⁽⁷⁾ e apenas dois casos conhecidos de DM, sendo um dos pacientes trata-se do caso clínico relatado no nosso artigo.

Os pacientes geralmente apresentam um curso clínico grave, com morte na primeira infância, mas existem formas variáveis, como síndrome do corno occipital (SHO). A DM clássica é a forma mais grave, enquanto a SHO é a forma reconhecida mais branda (revisado por Tümer e Horn 2004, 2002) ^{(1),(2), (6), (8), (9)}

Clinicamente, a DM é caracterizada por comprometimento do sistema nervoso acompanhado de crises convulsivas de início precoce, neurodegeneração progressiva com diminuição do tônus muscular, distúrbios do tecido conjuntivo, juntamente com o peculiar cabelo despigmentado ou hipopigmentado sem brilho e friável assemelhando-se a lã de aço.

Ocorre devido a mutações intragênicas, deleções parciais do gene *ATP7A* (*ATPase copper transporting alpha*) no cromossomo X de indivíduos já descritos na literatura médica associadas a DM; a patogenicidade é identificada através da tradução precoce proteica no estudo genético.⁽¹²⁾ *ATP7A* é uma proteína transmembrana dependente de energia, está envolvida no transporte, na entrega de cobre para as enzimas secretadas e na exportação de cobre excedente das células. A ceruloplasmina é uma enzima extracelular sintetizada majoritariamente ou quase exclusivamente nos hepatócitos, atuando como transportadora do cobre a partir do fígado.⁽²⁾

O diagnóstico clínico da DM pode ser confirmado pela quantificação dos níveis séricos e urinários de cobre, nível sérico de ceruloplasmina e estudo genético com análise molecular e sequenciamento do gene *ATP7A*.^{(6), (13), (14), (15), (16)} Como a triagem neonatal para esta síndrome não está disponível, a detecção precoce não é frequente, pois a síndrome ainda é praticamente desconhecida, os sinais clínicos podem ser sutis ou com início tardio.⁽¹⁾

O objetivo do tratamento específico para DM é fornecer cobre extra aos tecidos e enzimas dependentes de cobre. A administração oral de cobre é ineficaz porque o cobre fica preso nos intestinos; deve ser complementado por via parenteral ou subcutânea. Entre os compostos de cobre disponíveis, a histidina de cobre provou ser o mais eficaz.^{(8), (9)} O resultado positivo da suplementação de cobre-histidina depende do início precoce e da presença de *ATP7A* pelo menos parcialmente funcional. O tratamento precoce nos primeiros dias de vida com injeções contendo soluções de cobre é crucial para a sobrevivência e diminuição na mortalidade desses pacientes.⁽¹²⁾ Os bebês afetados raramente são tratados precocemente o suficiente com suplementação de cobre para fazer uma diferença significativa em sua sobrevivência. A grande maioria recebe tratamento após o período neonatal – o que implica em uma melhora considerável na qualidade de vida, nos sinais clínicos e neurológicos, mas, não na sobrevivência.

Infelizmente, esta é uma doença catastrófica, que ainda não possui cura;⁽¹³⁾ sem o diagnóstico e tratamento dentro do período neonatal, o prognóstico para pacientes com DM é

ruim, e a expectativa de vida para a maioria dos meninos com esta doença é baixa; evoluem para o óbito na primeira década de vida – muitos mesmo antes de completarem três anos de idade.^{(2), (10), (11)} Retratamos neste trabalho um caso raro da forma clássica da DM, na capital do Amazonas, Brasil.

2 RELATO DO CASO

Lactente do sexo masculino, 4 meses de idade, branco, 1º filho de pais não consanguíneos, nascido de parto normal, a termo, sem intercorrências. Com 1 mês e 24 dias de vida, iniciou crises convulsivas com desvio dos olhos para a direita, sialorreia e movimentos tônico clônicos dos membros inferiores e superiores com duração de segundos; foi levado ao pronto socorro, ficou em observação por 24h, sendo iniciado fenobarbital (3mg/kg/dia); obtendo controle das convulsões recebeu alta com prescrição. Em poucos dias, voltou a ter novas crises convulsivas, com vários episódios ao dia, retornou novamente ao pronto socorro, ficou internado por 21 dias com controle parcial das crises e foi encaminhado para 1º atendimento com neurocirurgia que manteve fenobarbital, solicitou eletroencefalograma (EEG) e ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio. Aos três meses de vida devido a recorrência de crises sem controle foi internado para investigação e solicitado avaliação da neurologia pediátrica.

Ao exame físico apresentava menino hipocorado ++/4, hidratado, pouco ativo, cabelos finos e quebradiços com um tom cinza metálico (Figura 1). O exame neurológico revelou um bebê hipoativo, sem sorriso social, que não conseguia manter contato visual nem seguir objetos. Apresentava-se também hipotrófico, com diminuição do tônus dos músculos axiais, incapaz de sustentar a cabeça, mas com aumento do tônus muscular das extremidades. A força muscular foi diminuída grau 4, os reflexos tendinosos profundos foram aumentados +++/4 com reflexo cutâneo plantar negativo.

A RNM de crânio mostrou aos três meses de vida coleções extra-axiais subdurais nos hemisférios cerebrais, com espessura de 5mm à direita e de 15mm na convexidade do hemisfério esquerdo. Sinais de atrofia cerebral e menos expressiva no cerebelo, havendo ampla alteração de sinal da substância branca supratentorial subcortical e profunda, com áreas de malacea/gliose em região núcleo capsular direita. Hipoplasia de corpo caloso (Figura 2).

Na investigação laboratorial hemograma, ionograma, glicemia, função renal, hepática sem alterações. Devido as características dos cabelos, crise convulsiva de difícil controle e atraso no DNPM foi solicitado dosagem de cobre e ceruplasmina, mantido fenobarbital (3mg/kg/dia) e iniciado valproato de sódio (20mg/kg/dia). Após confirmação da diminuição do

nível sérico de cobre 20 (valor normal >70-150 microgramas/dL) e ceruplasmina 20 (valor normal >200-450 microgramas/dL) foi iniciado reposição parenteral de cobre e histidina, mantido fármacos anti- crise e solicitado teste genético (Painel Moviment) sendo resultado positivo, uma variante patogênica em hemizigose no gene ATP7A, confirmando diagnóstico genético de doença de Menkes.

3 DISCUSSÃO

É fato que o manejo bem-sucedido de doenças neurometabólicas pediátricas raras é muitas vezes complicado pela dificuldade no diagnóstico precoce e pela instituição de terapia eficaz antes de danos cerebrais irrevogáveis.

No cenário mundial atual, não há programas de triagem neonatal de recém-nascidos com DM disponível. Um grande desafio para o clínico torna-se o diagnóstico precoce de síndromes como a do nosso estudo. Logo, devido ser uma doença muito rara, o rastreio pré-natal e neonatal somente é realizado com uma história familiar positiva para mutação. Sem triagem neonatal confiável para detectar bebês afetados assintomáticos, o diagnóstico precoce depende de um alto índice de suspeita com base em história familiar positiva ou exclusivamente do julgamento astuto e análise minuciosa por clínicos especializados em cuidados neonatais.⁽¹⁷⁾ Desta forma, o diagnóstico em sua maioria, sem história familiar, ocorre quando o paciente já apresenta sinais neurológicos sendo o tratamento com reposição de histidina de cobre pouco modificador da doença, mostrando discreta melhora na hipotonia e controle de crises.⁽¹⁸⁾

Embora a reposição do cobre não garanta uma melhora neurológica substancial em todos os casos de doença de Menkes, seu uso leva a benefícios clínicos modestos, como redução da frequência de convulsões e diminuição da irritabilidade.⁽¹⁷⁾ A terapia com soluções de cobre é indicada para casos em que o diagnóstico é estabelecido antes do dano neurológico começar a ocorrer, pois a prevenção de mais neurodegeneração é possível em alguns indivíduos. Por isso, o processo de tomada de decisão deve incluir principalmente uma discussão franca com os familiares, visto que há benefícios limitados a serem esperados da terapia de cobre para alguns casos. Por conseguinte, chamamos a atenção para uma doença rara, em que a suspeita - sem uma história familiar positiva, é eminentemente clínica; cujo tratamento precoce e melhora da sobrevida dependem prontamente desta suspeição.

Acima de tudo, enfatizamos que é necessário um alto índice de suspeita da comunidade pediátrica ao avaliar um recém-nascido com hipotonia, convulsões, hipotermia e icterícia, especialmente no cenário de fatores de risco familiares significativos ou anormalidades do tecido conjuntivo, haja vista que, a reposição precoce do cobre reverte e previne complicações.

Logo, a doença de Menkes é melhor gerenciada por uma abordagem de equipe interprofissional, incluindo um pediatra / neonatologista, neurologista pediátrico, geneticista, nutricionista, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional. Os conselheiros genéticos desempenham um papel significativo no fornecimento de aconselhamento de risco reprodutivo dos pais e diagnóstico pré-natal.

Por certo, as famílias com meninos com a doença de Menkes precisam de serviços médicos, educacionais, psicossociais e, sobretudo, de apoio financeiro das instituições locais e internacionais.⁽¹⁸⁾

AGRADECIMENTOS

O trabalho relatado foi realizado pela Residência de Neurologia Infantil, localizada na Policlínica Dr. Antônio Comte Telles, vinculada a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado do Estado do Amazonas. Reconhecemos com gratidão ao paciente e seus responsáveis por participarem deste relato de caso. E à comunidade científica nacional e internacional por seus *insights* sobre os avanços nas pesquisas sobre a DM e cobre.

REFERÊNCIAS

- 1 Menkes Disease, National Institute Of Neurological Disorders or Stroke , Institutos Nacionais de Saúde (NIH) 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD, 20892 – Acesso em 18/01/23 Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/menkes-disease>
- 2 Santos, A.C.; O Cobre nas Doenças de Menkes e Wilson, Universidade de Lisboa - Acesso em 18/01/23. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52893/1/MICF_Ana_Catarina_Santos.pdf
- 3 Ferreira CR, Gahl WA. Disorders of Metal Metabolism. Translational Science of Rare Diseases. 18 de Dezembro de 2017. Disponível em: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/TRD170015>
- 4 Kaler SG. Inborn Errors of Copper Metabolism. Handb Clin Neurol. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444595652000459>
- 5 NORD. National Organization for Rare Disorders [Internet]. Menkes Disease. 2020 [citado 18/01/23]. Disponível em: <https://rarediseases.org/rarediseases/menkes-disease/66>
- 6 Tümer, Z., Møller, L. Doença de Menkes. European Journal Of Human Genetics Menkes Disease. (2010). Acesso em 18/01/23. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.187>
- 7 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso em 18/01/23. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/am.html>
- 8 Christodoulou, J., Danks, DM, Sarkar, B., Baerlocher, KE, Casey, R., Horn, N., Tümer, Z. e Clarke, JTR (1998), Tratamento precoce da doença de Menkes com Cooper-Histidina parenteral : Acompanhamento a longo prazo de quatro pacientes tratados. *Sou. J. Med. Genet.*, 76: 154-164. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980305\)76:2<154::AID-AJMG9>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980305)76:2<154::AID-AJMG9>3.0.CO;2-T) Acesso em 18/01/23.
- 9 Kreuder, J., Otten, A., Fuder, H. *et al.* Consequências clínicas e bioquímicas da terapia com cobre-histidina na doença de Menkes. *Eur J Pediatr* **152**, 828-832 (1993). <https://doi.org/10.1007/BF02073380> Acesso em 18/01/23.
- 10 Kaler SG, Ferreira CR, Yam LS. Estimated Birth Prevalence of Menkes Disease and ATP7A-Related Disorders Based on the Genome Aggregation Database (gnomAD). *Mol Genet Metab Reports*. Setembro de 2020;24(June):100602. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100602>
- 11 Sarkar B. Treatment of Wilson and Menkes Diseases. *Chemical Reviews*. 8 de Setembro de 1999;99(9):2535–44. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr980446m>
- 12 National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000210425.8], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000210425.8> (accessed Jan. 18, 2023).
- 13 Filippo Pinto e Vairo , Bruna Cristine Chwala , Silvana Perinic , Maria Angélica Pires Ferreira , Ana Carolina de Freitas Lopes , Jonas Alex Morales Saute A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.005>
- 14 Fabio Agertt; Ana C.S. Crippa; Paulo J. Lorenzoni; Rosana H. Scola; Isac Bruck; Luciano de Paola; Carlos E. Silvado; Lineu C. Werneck. Menkes' disease: case report Doença de Menkes: relato de caso Neurology and Neuropediatrics Services, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná (UFPR), Curitiba PR, Brazil <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000100032>

- 15 Kodama H, Murata Y, Kobayashi M. Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int* 1999;41:423-429.
- 16 Werneck LC. O valor da biópsia muscular em neurologia: análise de 290 exames a fresco e pela histoquímica. *Rev Bras Clin Ter* 1981;10 (Suppl):S2-S24.
- 17 Kaler SG. O neurodesenvolvimento e o crescimento cerebral na doença clássica de Menkes são influenciados pela idade e pela sintomatologia no início do tratamento com cobre. *J Trace Elem Med Biol*. 2014 Oct;28(4):427-30. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.008. Epub 2014 28 de agosto. PMID: 25281031; PMCID: PMC4253077.
- 18 Ramani PK, Parayil Sankaran B. Menkes Kinky Hair Disease. [Updated 2022 Sep 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560917/>

ANEXOS

Figura 1 – Registro demonstrando lactente antes do diagnóstico, clinicamente caracterizado com fácies hipotônicas, palato ogival, pele hipocorada, cabelos descolorados, rarefeitos, espessos, hipotonia generalizada, incapacidade de sustentação cervical, ausência de resposta a estímulos sonoros e reflexos miotáticos vivos e simétricos.



Figura 2 – RNM de crânio mostrou aos três meses de vida coleções extra-axiais subdurais nos hemisférios cerebrais, com espessura de 5mm à direita e de 15mm na convexidade do hemisfério esquerdo. Sinais de atrofia cerebral e menos expressiva no cerebelo, havendo ampla alteração de sinal da substância branca supratentorial subcortical e profunda, com áreas de malacea/gliose em região núcleo capsular direita. Hipoplasia de corpo caloso

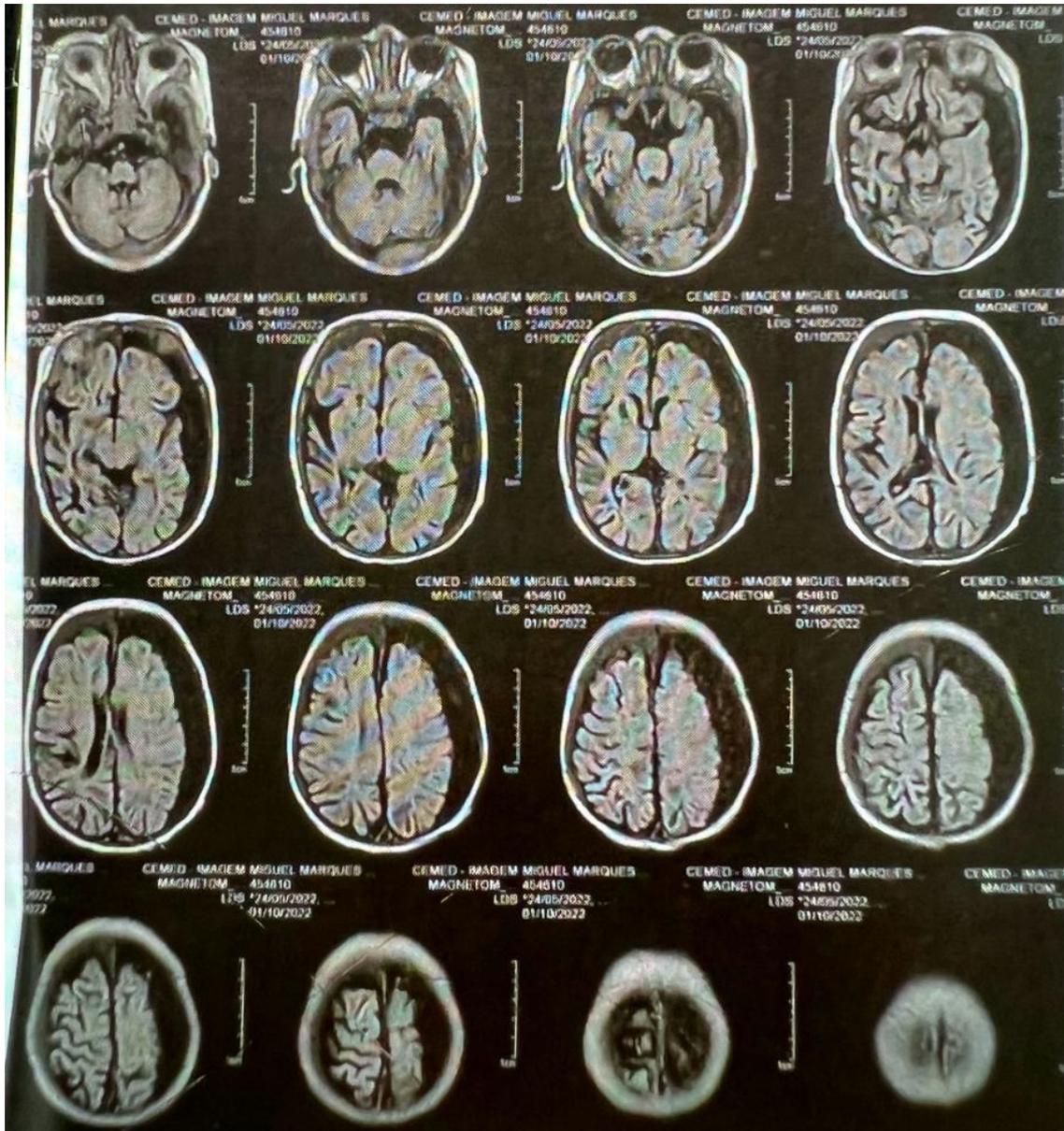


Figura 3 – Caso raro de DM clássica, apresentando hipotonia cervical. Registro realizado no acompanhamento ambulatorial pelo no serviço de residência de neurologia pediátrica da FMT-HVD, na capital da Amazônia, Brasil.

