

# Choroba Menkesa – genetyczny defekt metabolizmu miedzi

## Menkes disease – genetic defect in copper metabolism

<sup>1</sup>Iwona Kochanowska, <sup>1</sup>Elżbieta Hampel-Osipowicz, <sup>2</sup>Piotr Waloszczyk

<sup>1</sup>Oddział Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego SPS ZOZ „Zdroje” w Szczecinie

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Sądowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

### STRESZCZENIE

Choroba Menkesa (MNK) jest zaburzeniem neurodegeneracyjnym, dziedziczonym się recesywnie w sposób sprzężony z chromosomem X (Xq12-q13), który koduje transportujący miedź typ ATPazy. Mutacje w genie ATP7A prowadzą do obniżenia wchłaniania jelitowego miedzi oraz transportu wewnątrzkomórkowego w ośrodkowym układzie nerwowym i tkance łącznej, a tym samym do ograniczenia włączania miedzi do zależnych od niej enzymów komórkowych. Częstość występowania MNK w Europie szacuje się na 1/100 000–1/300 000 żywych urodzeń. Charakterystyczne objawy kliniczne pojawiają się między drugim a czwartym miesiącem życia i obejmują: kręte, „stalowe” włosy, wiotką (zbyt obszerną) skórę, uchyłki pęcherza moczowego, rozrzedzenie struktur kostnych oraz postępujące zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym pod postacią opóźnienia rozwoju psychoruchowego, obniżenia napięcia mięśniowego i drgawek. Jednak już w okresie noworodkowym można stwierdzić trudności w karmieniu, hipotermię, zaburzenia oddychania i hipotonię mięśniową. Większość pacjentów umiera przed czwartym rokiem życia. Wczesne postawienie diagnozy i rozpoczęcie (w ciągu dwu pierwszych miesięcy życia) parenteralnej podaży związków miedzi może przyczynić się do spowolnienia procesów neurodegeneracyjnych i wydłużyć przeżycie chorych.

**Słowa kluczowe:** choroba Menkesa, choroba krętych włosów, metabolizm miedzi, ceruloplazmina

### SUMMARY

Menkes disease (MNK) is a neurodegenerative disorder, recessive X chromosome linked (Xq12-q13) that normally codify an ATPase copper transporter. Mutations in the ATP7A gene, lead to deficiencies in intestinal absorption of copper and in intracellular processing of copper in the central nervous system and connective tissues, where enzymes requiring copper as a cofactor are necessary. The prevalence of MNK is estimated to be one in every 100 000 to 300 000 live births in Europe. The characteristic clinical features become prominent between 2 and 4 months of life and include twisted “steely” hair, skin laxity, bladder diverticula, osteoporotic bones and progressive cerebral atrophy leading to mental retardations, seizures and hypotonia. Prior signs at birth or in the neonatal period, feeding difficulties, hypothermia, respiratory distress, skin abnormalities, hypotonia can be noted before the typical symptoms. Most patients die by the age of 4 years if adequate treatment is not carried out. Early diagnosis and parenteral administration of copper (before the age of 2 months) can prevent the neurological disturbances and lead to better outcome.

**Key words:** Menkes disease, kinky hair disease, copper metabolism, ceruloplasmin

Choroba Menkesa (choroba krętych włosów, w katalogu McKusicka pozycja 309 400) jest wrodzonym, dziedziczonym się recesywnie w sposób sprzężony z chromosomem X, zaburzeniem metabolizmu miedzi, prowadzącym do postępującego procesu neurodegeneracyjnego.

Objawy choroby obserwowane od okresu wczesnoniemowlęcego stopniowo narastają, prowadząc do zgonu w pierwszych latach życia (najczęściej przed czwartym rokiem życia). Defekt genetyczny zlokalizowany jest na chromosomie Xq12-q13 w miejscu genu kodującego transportujący miedź typ-P ATPazy [1]. Brak lub nieprawidłowa funkcja białka transportującego prowadzi do złej dystrybucji miedzi w organizmie – gromadzenia w ścianie jelita i cewkach bliższych nerek, a ograniczenie dostępu

dla syntezy enzymów miedziowych (miedziozależnych) w pozostałych tkankach. Objawy są więc wieloogniskowe, ale na obraz choroby największy wpływ ma zajęcie ośrodkowego układu nerwowego i tkanki łącznej.

Opisana przez Johna Menkesa w roku 1962 choroba degeneracyjna u irlandzkich chłopców z krętymi włosami swój początek zawdzięcza odkryciu australijskich lekarzy weterynarii Bennetsa i Chapmana [2]. Trzydzieści lat wcześniej zauważyli oni u młodych owiec związek niedoboru miedzi z ataksją i porencefalią [3]. Podłoże choroby opisanej przez zespół J. Menkesa (*Menkes’ kinky hair disease* – KHD) długo nie było znane, aż do powiązania z chorobą owiec. Danks z zespołem w roku 1972, po przeprowadzeniu badań krwi u pacjentów z charakterystycz-

nymi skręconymi włosami, stwierdził u nich niski poziom miedzi i ceruloplazminy [4]. Wyciągnął zatem wniosek, że choroba Menkesa jest u człowieka przykładem zaburzenia neurorozwojowego spowodowanego niedoborem miedzi.

## PATOGENEZA

Miedź jest podstawowym pierwiastkiem śladowym, niezbędnym do prawidłowego wzrastania i rozwoju organizmu. Bierze udział, głównie jako kofaktor dla wielu enzymów, w procesach oddychania komórkowego, angiogenezie i odpowiedzi immunologicznej. U dorosłych 40–70% tego pierwiastka pochodzi z diety, a miejscem wchłaniania jest proksymalna część jelita cienkiego. Za regulację wchłaniania, transport jelitowy i wątrobowy wychwyt miedzi odpowiedzialna jest rodzina białek wiążących metale – metylotioneiny [1]. Po wchłonięciu w jelitach i przejściu do surowicy krwi jony miedziowe są wiązane z albuminami. W ciągu dwóch godzin ulegają wbudowaniu do komórek wątroby. Tutaj miedź jest przechowywana (w lizosomach wątrobowych w postaci polimeru metylotioneiny) lub łączona z apoceruloplazminą tworząc ceruloplazminę, wydzielaną następnie do osocza. Ceruloplazmina jest głównym czynnikiem transportu miedzi z wątroby do innych tkanek i działa jak donor tego metalu w tworzeniu enzymów zależnych od miedzi.

U podłoża choroby Menkesa (KHD) leży mutacja genu, który koduje transportujący miedź typ P ATPazy (ATP7A). Gen, znany jako MNK, został odkryty w roku 1993. Jest zlokalizowany na chromosomie X i obejmuje 23 eksony, zajmując region około 150 kb [5]. Jest to jedyny znany gen związany z KHD, a jego mutacje stwierdza się u 95% dotkniętych chorobą osób – wynika stąd duża wartość kliniczna testów genetycznych [6]. Ekspresja genu występuje we wszystkich tkankach z wyjątkiem wątroby (tutaj transport odbywa się przez ATP7B). Produktem genu jest białko ATP7A (8,5 kDa), należące do dużej rodziny białek transportujących metale (tej samej, do której należy produkt genu WD w chorobie Wilsona – białko ATP7B). W normalnych warunkach ATP7A umożliwia przepływ miedzi z nabłonka jelita do krążenia wrotnego, transport przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy oraz zwrotny wychwyt tego pierwiastka w kanalikach nerkowych. Utrata lub spadek aktywności białka transportowego powoduje gromadzenie się miedzi wewnątrz enterocytów i obniżenie absorpcji z pokarmu, a także kumulację miedzi w cewkach nerkowych. Całkowity brak funkcji ATP7A występuje w klasycznej postaci choroby, częściowa utrata funkcji – w łagodniejszych klinicznych formach KHD. U około 15–20% chorych defekt polega na delecji dużego fragmentu genu [7]. Białko ATP7A zlokalizowane jest na błonie organelli wewnątrzkomórkowych, głównie w siateczce endoplazmatycznej. Odpowiada za gromadzenie i włączanie miedzi do zależnych od niej enzymów komórkowych. Większość objawów klinicznych może być wyjaśniona zmniejszeniem aktywności jednego lub więcej enzymów miedziowych, głównie tych, które biorą udział w reakcjach oksydacyjnych – tab. I. [1, 3, 8].

Upośledzenie transportu miedzi przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy wraz z zaburzeniem funkcji enzymów miedziozależnych ma olbrzymi wpływ na rozwijający się ośrodkowy układ nerwowy. Decydujące w prawidłowym rozwoju psychoruchowym jest zapewnienie właściwego zapotrzebowania na ten pierwiastek w pierwszych 12 miesiącach życia.

Tab.I. Spadek aktywności enzymów miedziowych (miedziozależnych) w KHD *Reduced activity of copper-dependent enzymem in KHD*

Enzym	Główne zaburzenia	Manifestacja kliniczna
Monoksygenaza dopaminy	Niedobór noradrenaliny	Zaburzenia termoregulacji Hipoglikemia Opadanie powiek Zaburzenia układu współczulnego
Oksydaza chromu C	Defekt kompleksu IV łańcucha oddechowego	Hipotermia Zaburzenia mielinizacji Hipotonia
Oksydaza lizynowa	Zaburzenia syntezy kolagenu	Zaburzenia tkanki łącznej, jak kręte naczynia polipy jelit uchyłki pęcherza moczowego
Monooksygenaza peptydylglicyny	Spadek aktywności czynników edokrynych (gastryna, VIP, ACTH, cholecystokinina, kalcytonina, TRH, wazopresyna)	Fenotyp choroby Menkesa
Cu/Zn dysmutaza nadtlenkowa	Wzrost wolnych rodników tlenkowych	Efekt cytotoksyczny

Ponadto stwierdzono, że z powodu zaburzeń czynności enzymów mitochondrialnych dochodzi do obniżenia zawartości w komórkach mózgowych białka BCL2 zapobiegającego apoptozie. Jest to prawdopodobnie mechanizm odpowiedzialny za obserwowany w chorobie Menkesa wzrost liczby komórek objętych apoptozą, a ta leży u podłoża procesów neurodegeneracyjnych.

## OBJAWY KLINICZNE

Choroba Menkesa jest rzadkim zespołem chorobowym, którego częstość występowania w Europie szacuje

się na 1/100 000–1/300 000 żywych urodzeń [8–10]. Chorują chłopcy. Kobiety są nosicielkami zmutowanego genu, zwykle bezobjawowymi, chociaż połowa z nich ma miejscami kręte włosy. Ryzyko przeniesienia mutacji genu MNK przez nosicielkę wynosi 50% dla każdej ciąży. Chłopcy z wrodzoną mutacją będą chorzy i w klasycznej postaci choroby bezpłodni, zaś w lżejszych postaciach prześlą zmutowany gen wszystkim swoim córkom (potomstwo płci męskiej będzie zdrowe). Jeżeli w rodzinie stwierdzono wystąpienie choroby związanej z mutacją genu ATP7A, możliwa jest prenatalna ocena transportu miedzi lub wykonanie testów genetycznych celem wykrycia choroby u płodu. U około 30% chorych chłopców stwierdza się mutację sporadyczną (pojedyncze zachorowanie w rodzinie), która może powstać *de novo* lub być wynikiem mozaicyzmu w komórkach matki [6, 8].

Znane są trzy warianty kliniczne choroby: postać klasyczna, łagodna i *occipital horn syndrome* (niemający odpowiednika w języku polskim) [3, 6, 11].

W postaci klasycznej po 2–3-miesięcznym okresie prawidłowego stanu neurologicznego obserwuje się regres rozwoju psychoruchowego, obniżenie napięcia mięśniowego i siły mięśniowej, zaburzenia widzenia i drgawki. Jednak analiza okresu noworodkowego często pozwala na stwierdzenie wystąpienia już w tym okresie zaburzeń termoregulacji, trudności w karmieniu, hipoglikemii i ciężkiej żółtaczki. Pacjenci prezentują głębokie opóźnienie rozwoju z objawami neurodegradacji. Większość z nich umiera między siódmym miesiącem a czwartym rokiem życia.

Patognomiczne dla klasycznej postaci choroby są kręte, szorstkie włosy, określane jako stalowo-welniste. Owłosienie głowy i brwi jest krótkie, rzadkie i odbarwione. Najbardziej znamienymi cechami są: *pili torti* – skręcone o 180 stopni włosy, *trichorrhexis* – złamania poprzeczne włosów w regularnych odstępach, *trichoptilosis* – rozszczep podłużny włosa, *moniletrix* – włosy o różnej średnicy przekroju. Z powodu spłaszczenia normalnie cylindrycznej struktury, złamań i skręceń włosy te wyraźnie różnią się od zdrowych i kręconych naturalnie loków.

Twarz dziecka jest „cherubinowa” z szerokimi policzkami, płaską nasadą nosa, opadaniem powiek i zredukowaną mimiką. Zwykle błada (o obniżonej zawartości pigmentu) skóra wydaje się zbyt obszerna na karku, w okolicach pachowych i na tułowiu. Często obserwowana jest przepuklina pępkowa i opóźnione wyrzynanie zębów. Inne nieprawidłowości związane z zaburzeniami tkanki łącznej, jak uchyłki pęcherza moczowego, rozrzedzenie struktury kostnej czaszki i kości długich, liczne złamania żeber, dotyczą wszystkich wariantów KHD i uwidaczniane są w badaniach radiologicznych i ultrasonograficznych [12–14].

Klasyczną postacią choroby Menkesa charakteryzuje ciężki, postępujący zespół objawów neurologicznych – osiowa hipotonia ze słabą lub brakiem kontroli głowy, wygórowanie odruchów ścięgnistych, zaburzenia fiksacji wzroku i wodzenia, ślepotą korową, zwykle występuje

opadanie powiek i zez. Obserwuje się narastanie napięcia mięśniowego kończyn, drżenia mięśniowe i drgawki.

Napady padaczkowe są częstym i wczesnym objawem w omawianej postaci choroby. Pojawiają się około trzeciego miesiąca życia jako napady ogniskowe o charakterze klonicznym, często przechodzące w stan padaczkowy oporny na leczenie [15, 16]. Po tym wczesnym okresie napadowym następuje kilkumiesięczna przerwa *free interval*, aby około 10 miesiąca nagle wystąpiły liczne napady skłonów niereagujące na leki przeciwpadaczkowe i ACTH. U tych dzieci, które przeżyją ponad dwa lata, widoczny jest trzeci okres – napadów polimorficznych. Opisywane są uogólnione drgawki toniczne, wielogniskowe zrywania miokloniczne oraz nietypowe napady nieświadomości.

Zapis czynności bioelektrycznej mózgu, prawidłowy przed wystąpieniem zaburzeń napadowych, ulega zmianom w zależności od rodzaju napadów i okresu choroby. Widoczny może być zarówno elektrofizjologiczny stan padaczkowy, hipsarytmia, jak i wielogniskowa czynność napadowa [16, 17].

Badanie rezonansu magnetycznego głowy uwidacznia najczęściej uogólnione zaniki mózgu i mózdzku, ogniska niedokrwienne, zaburzenia mielinizacji oraz zmiany w jądrach podstawy i wzgórzu [16].

W łagodnej postaci KHD rozwój psychoruchowy jest opóźniony, chorzy jednak mogą chodzić samodzielnie i mówić. Osłabienie siły mięśniowej, ataksja, drżenia mięśniowe i ruchy mimowolne są najczęściej opisywanymi objawami chorobowymi. Napady padaczkowe nie zawsze występują, ale częstsze niż w postaci klasycznej są zmiany w tkance łącznej [3, 6].

*Occipital horn syndrome* (OHS) obejmuje zaburzenia tkanki łącznej u młodzieży i dorosłych, związane głównie z nadmierną elastycznością skóry i stawów, obecnością przepuklin brzusznych, uchyłków pęcherza moczowego i przewodu pokarmowego, częstszym występowaniem tętniaka aorty. Zmianom tym towarzyszą zaburzenia dysautonomiczne (przewlekłe biegunki, hipotonia ortostatyczna, omdlenia, hipotermia) i kognitywne. Charakterystyczne są zwapnienia sięgające od mięśnia czworobocznego i mostkowo-obojęczykowo-sutkowego do kości potylicznej (*occipital horns*) wyczuwalne palpacyjnie i widoczne na radiogramach [7, 12, 18].

## DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie choroby Menkesa opiera się na ocenie dwóch biochemicznych markerów – obniżeniu poziomu miedzi i ceruloplazminy w surowicy w połączeniu z kliniczną manifestacją objawów [3, 6, 11]. U wszystkich chorych występuje niski poziom miedzi i ceruloplazminy w surowicy krwi. Należy jednak pamiętać o niższych wartościach tych wskaźników u niemowląt poniżej szóstego miesiąca życia – tab. II.

Przy wątpliwościach dotyczących interpretacji badań laboratoryjnych w pierwszych miesiącach życia rozpoznanie może nasunąć obserwacja kliniczna, chociaż patognomiczny objaw krętych włosów zwykle występuje u starszych pacjentów. Diagnostyka KHD powinna być

Tab. II. Wartości miedzi i ceruloplazminy referencyjne oraz spotykane w KHD *Serum concentration of copper and ceruloplasmin – normal ranges and observed in KHD*

Stężenie w surowicy	Norma		Choroba Menkesa
	0 – 6 mies. życia	> 6 mies. życia	
Miedź	20–70 µg/dl	70–150 µg/dl	0–60 µg/dl
Ceruloplazmina	50–220 mg/dl	200–450 mg/dl	30–50 mg/dl

rozważona u tych noworodków, u których stwierdza się niewyjaśnione spadki temperatury, hipoglikemię, hiperbilirubinemię, przepuklinę pępkową i pachwinową.

We wczesnym okresie niemowlęcym (i noworodkowym) potwierdzenie rozpoznania można uzyskać na podstawie [3, 19, 20]: • gromadzenia miedzi znakowanej izotopowo w hodowli fibroblastów (mankamentem tej metody jest czas trwania – kilka tygodni) • oceny stężenia amin katecholowych we krwi lub płynie mózgowo-rdzeniowym (niedobór katecholamin związany z niską aktywnością  $\beta$ -hydroksylazy dopaminy i oksydazy lizynowej niezbędnych do ich syntezy) • wykrywania (metodą PCR) delecji lub mutacji punktowej w genie ATP7A, jeżeli znany jest defekt w rodzinie. Ta ostatnia metoda jest wykorzystywana do wykrywania nosicieli choroby, u których testy biochemiczne są zwykle nieużyteczne.

Diagnostyka prenatalna może opierać się na hodowli fibroblastów, ale definitywna ocena jest stawiana tylko w oparciu o testy genetyczne [21, 22].

#### DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Powinna uwzględnić choroby metaboliczne o wczesnym początku, a w szczególności: kwasice organiczne, deficyt biotynidazy, miopatie mitochondrialne, aminoacydurie.

#### PIŚMIENICTWO

- [1] Rosenberg R.N., Prusiner S.B., DiMauro S. et al.: Metabolizm metali. W: Kliniczne kompendium do molekularnych i genetycznych podstaw chorób neurologicznych. D.W. Publishing Co. 1999.
- [2] Menkes J., Alter M., Steigleder G.K. et al.: A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, pedicular hair and ocal cerebellar degeneration. *Pediatrics*, 1962;29, 764–769.
- [3] Boustany R.M., Zucker A.: Degenerative diseases primarily of gray matter. W: *Pediatric Neurology: principles and practice* by K.F. Swaiman, S. Ashwal, D.M. Ferriero, C.V. Mosby Co. Philadelphia, 2006.
- [4] Danks D.M., Campbell P.E., Walker-Smith J. et al.: Menkes' kinky hair syndrome. *Lancet*, 1972;1, 1100–1102.
- [5] Kaler S.G.: Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 1998;1, 85–98.
- [6] Kaler S.G.: ATP7A-Related copper transport disorders. *Gene Rev.*, 2005: www.genetests.org
- [7] Liu P.C., McAndrew P.E., Kaler S.G.: Rapid and robust screening of the Menkes disease/occipital horn syndrome gene. *Genet. Test.*, 2002;6, 255–260.
- [8] Poulsen L., Moller L.B., Plunkett K. et al.: X-Linked Menkes Disease: first documented report of germ-line mosaicism. *Genet. Test.*, 2004;8, 286–291.
- [9] Gu Y.H., 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, painting the way to earlier diagnosis. *J. Inher. Metab. Dis.*, 2005;28, 473–478.
- [10] Tonnesen T., Kleijer W.J., Horn N.: Incidence of Menkes disease. *Hum. Genet.*, 1991;86, 408–410.
- [11] Zschocke J., Hoffman G.F.: *Vademecum metabolicum*. 2004: 171.
- [12] Gerard-Blanluet M., Birk-Moller L., Caubel I. et al.: Early development of occipital horns in a classical Menkes Patient. *Am. J. Med. Genet.*, 2004;130, 211–213.
- [13] Mandelstam S.A., Fisher R.: Menkes disease: a rare cause of bilateral hernias. *Australas Radiol.*, 2005;49, 192–195.
- [14] Borm B., Moller L.B., Hausser I. et al.: Variable clinical expression of an identical mutation in the ATP7A gene for Menkes disease/occipital horn syndrome in three affected males in a single family. *J. Pediatr.*, 2004;145, 119–121.
- [15] White S.R., Reese K., Sato S., Kaler S.G.: Spectrum of EEG findings in Menkes disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1993;87, 57–61.
- [16] Bahi-Buisson N., Kamińska A., Nabbout R. et al.: Epilepsy in Menkes Disease: Analysis of clinical stages. *Epilepsia*, 2006;47, 380–386.

#### LECZENIE

Jedynym znanym sposobem leczenia choroby Menkesa jest codzienna podskórna lub dożylna podaż związków miedzi [23, 24]. Należy ją rozpocząć przed kliniczną manifestacją choroby, najlepiej w ciągu dwóch pierwszych miesięcy życia (optymalnie przed 10 dobą życia). Według różnych doniesień uzyskuje się poprawę rozwoju psychoruchowego i spowolnienie procesów neurodegeneracyjnych lub brak wyraźnego wpływu leczenia na przebieg choroby [6, 25]. Zalecane utrzymanie stężenia miedzi we krwi w granicach 70–150 µg/dl nie zawsze wiąże się z dostatecznym transportem przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy i może przyczyniać się do odkładania jej związków w nerkach, dwunastnicy, śledzionie i trzustce.

Parenteralna terapia miedzią wydaje się efektywna w łagodnej postaci KHD, gdy zachowana jest częściowa aktywność enzymatyczna. Spowalnia narastanie objawów neurologicznych i wydłuża okres przeżycia chorych, ale nie ma wpływu na zmiany w tkance łącznej, charakterystyczne dla zespołu.

Przyszłe strategie leczenia wiążą się z poszukiwaniem dróg omijających blok absorpcji miedzi w jelicie oraz wykorzystujących inne, niezwiązane z ATP7A, drogi transportu przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy [3].

- [17] Venta-Sobero J.A., Porras-Kattz E., Gutierrez-Moctezuma J.: West syndrome as an epileptic presentation in Menkes disease. Two cases report. *Rev. Neurol.*, 2004;39, 133–136.
- [18] Tsukahara M., Imaizumi K., Kawai S. et al.: Occipital Horn syndrome: report of patient and review of literature. *Clin. Genet.*, 1994;45, 32–35.
- [19] Matsuo M., Tasaki R., Kodama H. et al.: Screening for Menkes disease using the urine HVA/VMA ratio. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2005;28, 89–93.
- [20] Shim H., Harris Z.L.: Genetic defects in copper metabolism. *J. Nutr.*, 2003;Suppl. 1,133, 1527–1531.
- [21] Hardman B., Manuelpillai U., Wallace E.M. et al.: Expression and localization of Menkes and Wilson copper transporting ATPases in human placenta. *Placenta*, 2004;25, 512–517.
- [22] Moller L.B., Tumer Z., Lund C. et al.: Similar splice-site mutation of the ATP7A gene lead to different phenotypes: classical Menkes disease or occipital horn syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000;66, 1211–1220.
- [23] Sheela S.R., Latha M., Liu K. et al.: Copper-replacement treatment for symptomatic Menkes disease: ethical considerations. *Clin. Genet.* 2004;68, 2780150283.
- [24] Kim B.E., Smith K., Petris M.J.: A copper treatable Menkes disease mutation associated with defective trafficking of a functional Menkes copper ATPase. *J. Med. Genet.*, 2003;40, 290–295.
- [25] George S., Matthai S.A., Sosamma M.M. et al.: Menkes kinky hair syndrome. *Indian J. Pediatr.*, 2005;72, 891.

**Adres do korespondencji:**

Iwona Kochanowska, 70-892 Szczecin, ul. Buczynowa 4, e-mail: [ikochanowska@onet.eu](mailto:ikochanowska@onet.eu)

