

Klasyczna postać choroby Menkesa – opis przypadku

Classic Menkes disease – clinical presentation

¹Iwona Kochanowska, ²Piotr Waloszczyk, ¹Elżbieta Hampel-Osipowicz

¹Oddział Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego SPS ZOZ „Zdroje” w Szczecinie

²Zakład Medycyny Sądowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

STRESZCZENIE

Choroba Menkesa jest letalnym, genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu miedzi, prowadzącym do procesu neurodegeneracyjnego oraz zmian w tkance łącznej. Autorzy przedstawiają przypadek 4-miesięcznego chłopca z klasyczną postacią choroby: trudnymi do opanowania drgawkami, ciężką hipotonią i opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, typowymi krętymi włosami i zmianami skórными. Diagnostyka laboratoryjna wskazała na niskie stężenia miedzi (62,1 µg/dl) i ceruloplazminy (6,0 mg/dl) w surowicy. Ocena mikroskopowa włosa wykazała cechy znamienne pod postacią *monilethrix*, *pili torti* i *trichorrhexis*. Leczenie za pomocą podskórnych iniekcji preparatów miedzi może być efektywne, szczególnie jeżeli rozpocznie się je w okresie noworodkowym, ale budzi wątpliwości etyczne.

Słowa kluczowe: kręte włosy, opóźnienie rozwoju, hipotonia mięśniowa

ABSTRACT

Menkes disease is a lethal X-linked recessive disorder of copper metabolism characterized predominantly by neurodegenerative symptoms and disturbances of the connective tissue. Authors present a case-study of 4 months-old male with classical Menkes disease with intractable seizures, severe hypotonia and developmental delay, typical kinky hair and hypopigmentation of the skin. Laboratory investigations: serum copper (62.1 µg/dl) and serum ceruloplasmin (6.0 mg/dl) were low. Hair microscopy showed periodic narrowing (*monilethrix*), twisting (*pili torti*) and fragmentation (*trichorrhexis*). Treatment with copper-histidine administered subcutaneously may be effective, especially if started in the neonatal period, but raises some ethical concerns.

Key words: kinky hair, developmental delay, hypotonia

Choroba Menkesa, choroba krętych włosów (KHD – ang. *kinky hair disease*, MIM 309 400), jest rzadkim wrodzonym zaburzeniem neurodegeneracyjnym, spowodowanym przez pierwotny defekt metabolizmu miedzi [1]. Dziedziczy się recesywnie w sposób sprzężony z płcią. Gen zlokalizowany na Xq13 koduje transportujący miedź typ-P ATPazy (ATP7A). W klasycznej postaci choroby mutacja w genie powoduje całkowity brak funkcji białka ATP7A. Zaburzenie transportu miedzi przez błony biologiczne wiąże się z brakiem lub zmniejszeniem aktywności enzymów miedzi-zależnych, takich jak β-hydroksylaza dopaminy, oksydaza lizynowa, oksydaza monoaminowa, monooksygenaza peptydyloglicyny i innych [2].

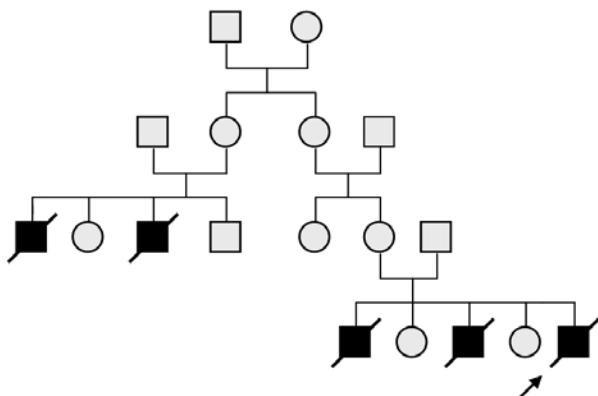
Dziecko z klasyczną chorobą Menkesa po urodzeniu wydaje się zdrowe, a pierwsze objawy zauważane są najczęściej po 2–3 miesiącach pod postacią regresu rozwoju, hipotonii mięśniowej i drgawek. Podejrzenie nasuwa szereg charakterystycznych cech fenotypowych, jak nadmierna błądź skóry, amimiczna twarz, szerokie policzki i nasada nosa, obecność przepuklin pachwinowych [3]. Patognomonicznym objawem są krótkie, szorstkie, często pozbawione pigmentu, kręte włosy. Narastające objawy neurologiczne

prowadzą do zgonu w ciągu pierwszych czterech lat życia. Rozpoznanie potwierdza obniżone stężenie miedzi i ceruloplazminy we krwi. Testy genetyczne ujawniają obecność mutacji w genie ATP7A u 95% chorych. Wczesne (rozpoczęte przed drugim miesiącem życia) leczenie podskórnymi iniekcjami histydynianu miedzi może przyczynić się do poprawy rozwoju psychoruchowego i stanu neurologicznego pacjenta [4–6].

OPIS PRZYPADKU

Chłopiec, R.J., urodzony jako piąte dziecko młodych, niespokrewnionych rodziców, z ciąży V prawidłowej, porodu siłami natury w 39 Hbd. Noworodek o masie ciała 2700 g i obwodzie głowy 35 cm, oceniony na 8 punktów w skali Apgar, z krwiakiem podokostnowym w okolicy prawej kości ciemieniowej i cechami dystrofii wewnątrzmacicznej. W okresie adaptacji z powodu trudności w karmieniu obserwowano nadmierny spadek masy ciała i hipoglikemię – leczony dożylnymi wlewami 10% roztworu glukozy. Wywiad rodzinny obciążony zgonem dwóch braci (w wieku 7 lat i 1,5 roku) z postępującym zespołem objawów neu-

rologicznych o nieustalonej etiologii oraz niewyjaśnionymi zgonami chłopców w rodzinie matki, jak w niżej przedstawionym rodowodzie (ryc. 1).



Ryc. 1. Rodowód rodziny ilustruje dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X *Family history illustrates X chromosome linked recessive disorder*

W czwartym miesiącu życia skierowany do szpitala z powodu występujących od kilku godzin licznych napadów drgawek (niesklasyfikowanych). Przy przyjęciu dziecko w stanie ogólnym ciężkim, z napadami uogólnionych drgawek klonicznych występujących gromadnie oraz cechami obturacyjnego zapalenia oskrzeli. Badaniem neurologicznym (ocena w oddziale) stwierdzono opóźnienie rozwoju psychoruchowego (1 m.ż. w sferze lokomocji i kontroli postawy, 2 m.ż. w pozostałych sferach wg Denver) oraz uogólnione obniżenie napięcia mięśniowego. Ponadto uwagę zwracała nadmiernie blada, sucha, łuszcząca się skóra i obecność lewostronnej przepukliny pachwinowej.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych, z odchyłami, stwierdzono kwasicę metaboliczną, podwyższony poziom kwasu mlekowego w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym, nieznaczny wzrost aminotransferaz i umiarkowaną niedokrwistość niedobarwliwą. USG przeziemiączkowe poza poszerzeniem przymózgowych przestrzeni płynowych nie uwidocznilo innych zmian. Zapis EEG we śnie fizjologiczny, odpowiadał normie wiekowej. Elektrokardiogram uwidocznil zaburzenia przewodzenia nad prawą komorą serca, a badanie echokardiograficzne – nieistotny hemodynamicznie przepływ przez drożny otwór owalny. Wykluczono neuroinfekcję i zakażenia z grupy TORCH. Wyniki badań metabolicznych krwi i moczu były prawidłowe. Po zastosowanym leczeniu przeciwdrgawkowym (fenobarbital), przeciwzapalnym i wyrównaniu zaburzeń wodno-elektrolitowych w drugiej dobie uzyskano poprawę stanu klinicznego. W czasie dalszej obserwacji szpitalnej napady nie występowały. Chłopca po 14 dniach pobytu wypisano do dalszego, wielospecjalistycznego leczenia ambulatoryjnego.

W szóstym miesiącu życia ponownie przyjęto chłopca z powodu nagłego (po około dwumiesięcznym okresie beznapadowym) wystąpienia napadów padaczkowych o różnej

morfologii – zgięciowych, wielogniskowych klonicznych oraz nieświadomości z automatyzmami. Zarejestrowano nieprawidłowy zapis EEG, tj. na tle niskonapięciowej czynności podstawowej wykazał we wszystkich odprowadzeniach wyładowania zespołów iglicy–fali wolnej o częstotliwości 2–3 Hz i napięciu do 220 μ V oraz zespołów wysokonapięciowej fali ostrej–fali wolnej. Podczas kolejnego zapisu wideo-EEG zarejestrowano hipsarytmię ze wzorcem *suppression burst activity*. Włączono kwas walproinowy i wigabatrynę, uzyskując poprawę (zmniejszenie częstości napadów). Niepowodzeniem zakończyła się próba odstawienia fenobarbitalu. Badanie rezonansu magnetycznego głowy wykazało w istocie białej obu płatów czołowych, skroniowych i częściowo ciemieniowych rozległe obszary hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, mogące odpowiadać zmianom w przebiegu encefalomalacji oraz poszerzenie zbiornika wielkiego.

Badaniem neurologicznym u dziecka stwierdzono wyraźny regres rozwoju psychoruchowego w stosunku do pierwszego pobytu w oddziale (brak unoszenia głowy z podłoża, wodzenia i fiksacji wzroku, nie nawiązywało kontaktu z otoczeniem), zaburzenia sensoryczne (nadwrażliwość na dźwięki, przeczulica skóry), ubogie ruchy spontaniczne, znaczne uogólnione obniżenie napięcia mięśniowego przy wygórowanych odruchach ścięgnistych z kończyn górnych i dolnych (ryc. 2). Dodatkowe objawy kliniczne, takie jak amimiczna twarz, szerokie policzki, błądliwość skóry, odbarwienie i łamliwość włosów (ryc. 3), przepuklina brzuszna, obecne także u chorego rodzeństwa płci męskiej (obydwie siostry zdrowe), wskazały na konieczność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej choroby Menkesa. Stwierdzone obniżone stężenia miedzi (62,1 μ g/dl) i ceruloplazminy (6,0 mg/dl) w surowicy krwi potwierdziły rozpoznanie choroby. Dziecko przekazano pod opiekę specjalistycznego ośrodka zajmującego się leczeniem chorób metabolicznych, zalecono badania genetyczne.

W kolejnych miesiącach życia chłopiec był wielokrotnie hospitalizowany w oddziałach pediatrycznych z powodu nawracających infekcji dróg oddechowych. Zmarł w 13 miesiącu życia w przebiegu uogólnionego zakażenia. Badanie sekcyjne, oprócz mnogich ropni płuc, nerek i śródpiersia, wykazało obecność krwiaka podtwardówkowego w lewej okolicy czołowo-skroniowo-ciemieniowej. Ocena histopatologiczna pozwoliła na uwidocznienie charakterystycznych dla choroby Menkesa zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, takich jak [7]: • zaniki neuronów trzeciej warstwy kory • kręte, rozszerzone i przepelnione erytrocytami naczynia tętnicze z pofragmentowaną, popękana lub zdwojona błoną wewnętrzną (ryc. 4) • zaniki warstwy ziarnistej w mózdku; obrzmiałe, nieliczne i przemieszczone komórki Purkiniego (ryc. 5) • zmiany zanikowe i demielinizacyjne w konarach górnych mózdku.

Szorstkie, wełniste włosy w mikroskopie świetlnym wykazywały typowe dla KHD cechy: skręcenie o 180° • złamania poprzeczne i podłużne • różną średnicę przekroju (ryc. 6).



2.A.



2.B.

Ryc. 2. A i B. 6-miesięczne niemowlę z klasyczną postacią choroby Menkesa *6-months-old infant with classic Menkes disease*

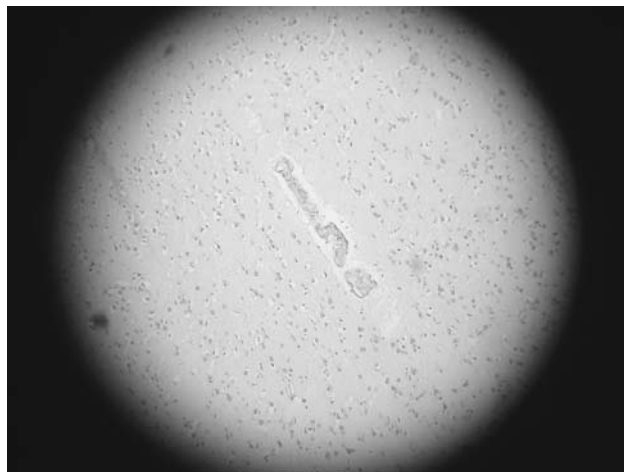


3.A.



3.B.

Ryc. 3. A i B. Charakterystyczne jasne zabarwienie skóry i włosów chłopca oraz uboga mimika *Characteristic lightly pigmented skin and hair, no smile*



4.A.



4.B.

Ryc. 4. A i B. Widoczny w mikroskopie świetlnym kręty przebieg naczyń (wypełnionych erytrocytami) spowodowany jest nieprawidłową budową błony podstawnej *Light microscopy showed tortuous arteries (field up with erythrocytes) caused by abnormalities in the endothelial cells and in the internal elastic membrane*



5.A.



5.B.

Ryc. 5. A i B. Nieprawidłowe komórki Purkinje'go w mózdzku chłopca z chorobą Menkesa *Abnormal Purkinje cells in the cerebellum of patient with Menkes disease*



6.A.



6.B.

Ryc. 6. A i B. Odbarwione, ze złamaniami poprzecznymi i podłużnymi włosy – patognomoniczne dla klasycznej postaci choroby Menkesa *Hypopigmented hair with transverse fracture and longitudinal splitting are pathognomonic in classic Menkes disease*

OMÓWIENIE

Rozpoznanie choroby Menkesa u chłopca postawiono na podstawie obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych. Istotne znaczenie miała analiza rodowodu i stwierdzenie rodzinnego występowania letalnego zespołu chorobowego o podobnym przebiegu. Dodatkowych danych dostarczyła mikroskopia włosa oraz, już pośmiertna, ocena histopatologiczna tkanki nerwowej. Nie przeprowadzono diagnostyki molekularnej dla określenia rodzaju mutacji w genie ATP7A, która z pewnością występuje również u matki nosicielki, a poznanie defektu w rodzinie pozwoliłoby na wykrycie ewentualnego nosicielstwa u sióstr chorego chłopca.

Doniesienia w piśmiennictwie o możliwościach leczenia choroby budzą szereg wątpliwości [5]. Bardzo wczesne (optymalnie przed 10 dobą życia) włączenie parenteralnej podaży związków miedzi (doustnej nie stosuje się z powodu bloku wchłaniania miedzi w jelitach) może wpłynąć na poprawę rozwoju psychoruchowego dziecka i spowolnić procesy neurodegeneracyjne, podczas gdy później rozpoczęte leczenie substytucyjne jest nieefektywne [8]. Część autorów podnosi przydatność preparatów miedzi w uzyskaniu redukcji częstości napadów padaczkowych, niezależnie od czasu rozpoczęcia suplementacji, ale na ocenę tę może mieć wpływ „historia naturalna” padaczki, przebiegającej z kilkumiesięcznymi nawet okresami remisji, tzw. *free interval* [4, 9]. W przypadku opisanego dziecka przebieg padaczki i ewolucja zmian czynności bioelektrycznej mózgu były typowe dla „choroby krętych włosów” – po wczesnym okresie drgawkowym w czwartym miesiącu życia, z prawidłowym jeszcze zapisem EEG międzynapadowym, nastąpiła dwumiesięczna przerwa wolna od napadów, zakończona nagłym nawrotem licznych „skłonów” z hipsarytmicznym zapisem międzynapadowym oraz kolejno – napadów polimorficznych. Brak dostatecznych danych o wpływie leczenia na okres przeżycia chorych

z klasyczną postacią choroby Menkesa budzi wątpliwości natury etycznej, czy włączać uciążliwe (codzienne podskórne iniekcje) i niepozbawione działań ubocznych (retencja miedzi w kanalikach nerkowych prowadząca do

kwasicy kanalikowej) preparaty miedzi u chorego z całkowitym brakiem aktywności białka transportującego ten pierwiastek [5, 9].

PIŚMIENNICTWO

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Swartz E.N.: A child with kinky hair. CMAJ, 2002;166, 1442–1443.
- [4] Olivares J.L., Bueno I., Gallati S. et al.: Late-onset treatment in Menkes disease: is there a correlation between genotype and response to therapy? Clin.Genet., 2006;69, 363–366.
- [5] Sheela S.R., Latha M., Liu P., Kaler S.G.: Copper-replacement treatment for symptomatic Menkes disease: ethical considerations. Clin. Genet., 2005;68, 278–283.
- [6] 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.
- [7] Robain O., Aubourg P., Routon M.C. et al.: Menkes disease: a Golgi and electron microscopic study of the cerebellar cortex. Clin. Neuropathol., 1988;7, 47–52.
- [8] Kaler S.G.: Menkes disease mutations and response to early copper histidine treatment. Nat. Genet., 1996;13, 21.
- [9] Westman J.A., Morrow G.: Treatment of Menkes disease with cupric chloride 1-histidine. Am. J. Hum. Genet., 1989;45 (Suppl.), 68.

Adres do korespondencji:

Iwona Kochanowska, 70-892 Szczecin, ul. Buczynowa 4, e-mail: ikochanowska@onet.eu

