



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD  
DE MENKES**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A:**

**ALIA RAMÍREZ CAMACHO**

**TUTOR**

**GUILLERMO DÁVILA GUTIÉRREZ**

**MÉXICO, D.F.**

**MMVIII**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# REVISIÓN CUALITATIVA DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MENKES

---

Dr. Guillermo Sólon Solomón Santibáñez  
Profesor Titular del Curso de Pediatría Médica

---

Dr. José Reynes Manzur  
Director de Enseñanza

---

Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del departamento de pre y posgrado

---

Dr. Guillermo Dávila García  
Tutor del trabajo de fin de curso

## ÍNDICE

Índice	2
1. Antecedentes y marco teórico	3
1.1 Metabolismo del cobre	3
1.2 Manifestaciones clínicas	4
1.3 Diagnóstico	5
1.4 Estudios de laboratorio y gabinete	6
1.5 Tratamiento	7
2. Justificación	7
3. Objetivo general	8
4. Resultados	8
5. Discusión	14
6. Conclusiones	17
7. Anexos	19
7.1 Clasificación de nivel de evidencia	19
7.2 Resumen de artículos	21
8. Bibliografía	28

# REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA DEL TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE MENKES

## 1. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La enfermedad de Menkes (EM) es una enfermedad metabólica, multisistémica, recesiva ligada al X, con un perfil de evolución progresivo con cambios degenerativos que afectan principalmente a la sustancia gris (poliodistrofia); es conocida también como síndrome de pelo ensortijado o tricopoliodistrofia (1).

Su incidencia se estima en 1 en 35,000-250,000 nacidos vivos(2) sin embargo muchos casos se desconocen ya que no se realiza un diagnóstico previo a su muerte en la infancia.

La EM se caracteriza por una deficiencia de cobre generalizada en el organismo. Las células del cuerpo no pueden absorber suficiente cobre por un defecto del gen ATP7A (3). El gen de la ATP7A tiene 150kb y contiene 23 exones que codifican para una ATPasa transportadora de cobre (4). Las mutaciones de este gen causan tanto la enfermedad de Menkes como el síndrome de cuerno occipital. Por lo que el síndrome de cuerno occipital es una forma alélica de la EM. Se manifiesta principalmente por alteraciones en el tejido conectivo (esqueléticas en su mayoría) y alteraciones en el sistema nervioso autónomo (5).

### 1.1 METABOLISMO DEL COBRE

El cobre es un elemento vital para el adecuado funcionamiento de distintas actividades celulares en el organismo. Las reacciones químicas involucradas son óxido reductoras en su mayoría, incluyendo detoxificación, respiración mitocondrial, desarrollo de tejido conectivo (6).

Existen tres proteínas principales encargadas del transporte del cobre del suero a los tejidos: ceruloplasmina (65-70%), albúmina (12-18%) y transcupreína (9%) (7).

El cobre se absorbe principalmente en el intestino delgado a través del borde en cepillo de los enterocitos hacia el aparato de Golgi mediante la metalochaperona HAH1 para ser utilizado por la ATP7A (proteína mutada en la enfermedad de Menkes) ahí localizada(6).

Existen varias enzimas dependientes de cobre, entre las cuales se encuentran:

- 1) Citocromo c- oxidasa
- 2) Cu/Zn superóxido dismutasa
- 3) Metalotioneínas
- 4) Lisil oxidasa
- 5) Tirosinasa
- 6)  $\beta$ -Dopamina monooxigenasa
- 7) Diamina oxidasa

## 8) Angiogenina

El cobre actúa como parte de la estructura de la proteína o como catalizador de una reacción en ellas. Cuando alguna de éstas se ve afectada por la deficiencia de cobre, se presentan manifestaciones en distintos niveles del organismo.

### 1.2 MANIFESTACIONES CLINICAS

El espectro clínico es amplio y se conocen variantes de la misma enfermedad: enfermedad de Menkes clásica, enfermedad de Menkes leve y síndrome de cuerno occipital, así como mezcla de las mismas.

a) Enfermedad de Menkes clásica: se caracteriza por presentar desde el periodo neonatal hipotermia, hipoglicemia, dificultad a la alimentación (todos síntomas inespecíficos). El daño neurológico se presenta al mes o 2 meses de nacimiento y es rápidamente progresivo. Se presenta un síndrome demencial, retraso en el neurodesarrollo, hipotonía, crisis convulsivas de difícil control y mioclonías (entre otras manifestaciones). El retraso psicomotor es severo en esta variante. Las alteraciones en el pelo son de las primeras manifestaciones en presentarse, sin embargo se intensifican a los 2-3 meses de edad. Macrosópicamente el pelo es corto, escaso, grueso, ensortijado, y generalmente hipopigmentado. Y al microscopio se observan los característicos giros en intervalos irregulares de la vaina del cabello, los cuales giran completamente 180° sobre su eje longitudinal (pili torti)<sup>(8)</sup>. Las cejas y pestañas también pueden verse afectadas. Los niños poseen una cara angelical con frente prominente y mejillas protuberantes. El pigmento de la piel es escaso y las articulaciones son laxas. Puede haber presencia de hernias inguinales, divertículos en vejiga o uréteres que predisponen a infecciones de vías urinarias y en ocasiones a reflujo vesicoureteral. Cambios en la estructura ósea como la osteoporosis, pectus excavatum, fracturas y alteraciones en las metáfisis de los huesos largos. Entre las alteraciones gastrointestinales se presenta: la diarrea y en ocasiones sangrado de tubo digestivo. La muerte de estos pacientes ocurre por lo general antes de los tres años de edad.

b) Enfermedad de Menkes leve presenta: piel hipopigmentada, laxitud de articulaciones, alteraciones en el pelo y la misma fascies característica. Los síntomas neurológicos son de menor gravedad que en la enfermedad clásica, siendo la ataxia cerebelar, disartria, y déficit cognitivo moderado, los síntomas predominantes.

c) El síndrome de cuerno occipital, antes conocido como Ehlers-Danlos tipo IX o cutis laxa ligada al X, deriva su nombre de las exostosis características en el cráneo resultantes de la calcificación de la unión del trapecio y esternocleidomastoideo al hueso occipital. Las principales alteraciones en esta variante son las esqueléticas, como los cuernos occipitales, huesos wormianos, osteoporosis, clavículas gruesas. Presentan las mismas alteraciones en el tejido conectivo y las manifestaciones neurológicas que se presentan son

disfunciones autonómicas como: diarrea, hipotensión ortostática y síncope. La esperanza de vida de estos pacientes es por lo menos hasta la edad adulta.

### 1.3 DIAGNOSTICO

El diagnóstico temprano en la EM es crucial para iniciar el tratamiento lo antes posible y prevenir el daño neurológico en los pacientes. La EM se sospecha cuando los niños presentan las características clínicas típicas de la enfermedad, las cuales no se manifiestan desde el nacimiento, lo cual hace difícil su diagnóstico durante la etapa neonatal. El diagnóstico clínico debe de correlacionarse con la medición de marcadores bioquímicos. Los niveles de cobre y ceruloplasmina séricos se encuentran disminuidos en todos los pacientes afectados. Y se deben de tener en cuenta los parámetros normales de éstos en el organismo a diferentes edades.

El diagnóstico prenatal de la EM se informó en 1974. Se mide la acumulación de cobre en las células del líquido amniótico o en las vellosidades coriónicas, antes de la semana 18 de gestación (9). Sin embargo, la contaminación externa por cobre en estos tejidos puede dar un resultado falso positivo.

En la actualidad el diagnóstico de la EM puede realizarse mediante un estudio genético para encontrar mutaciones específicas en el gen  $ATP7A_{(10)}$ . La confirmación de un gen mutado sería definitivo para el diagnóstico prenatal o postnatal ya sea para un estado portador o un afectado, aunque los diferentes tipos de mutaciones encontrados hacen que el método sea un poco laborioso. Además, aun conociendo la mutación en la familia, el éxito de los resultados dependerán del método utilizado para el diagnóstico de la mutación, así como del tipo de muestra obtenida. Con los avances en el campo genético de esta enfermedad tenemos mayor información acerca de ésta, y sin embargo aun existe mucha información por conocer.

Otro método diagnóstico definitivo bioquímico es la medición de la acumulación de cobre en células y tejidos. La acumulación de cobre celular es evaluada midiendo la cantidad de cobre radioactivo retenido después de 20hrs en diversos tejidos. Este método se encuentra mas estandarizado, por lo que se sugiere utilizarlo en la mayoría de los casos (9).

Sin embargo, en estos últimos estudios los costos elevados y el nivel de experiencia necesarios para realizarlos hacen difícil su aplicación en varios hospitales, por lo que solo se realizan en centros especializados.

En el 2008, investigadores del National Institute for Child Health and Development y del NIH Clinical Center desarrollaron una prueba diagnóstica para la enfermedad de Menkes mediante la medición plasmática de catecolaminas y hormonas neurotransmisoras que son dependientes de la enzima dopamina beta hidroxilasa y su correlación con la actividad o deficiencia de la misma (11).

## 1.4 ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

La enfermedad de Menkes se asocia a niveles bajos de cobre y ceruloplasmina. Sin embargo, la medición de estos marcadores en las primeras 3 semanas de vida no son confiables para el diagnóstico ya que también los niños sanos presentan niveles bajos de estas sustancias en este tiempo <sup>(12)</sup>.

El cultivo de fibroblastos de la piel o linfoblastos para medir la acumulación de cobre en estas células es utilizado para demostrar la deficiencia en el transporte del cobre en la enfermedad de Menkes.

La medición de catecolaminas y lactato en plasma o en líquido cefalorraquídeo parecen ser un marcador con mayor sensibilidad para el diagnóstico en el periodo neonatal, pero este método se encuentra en evaluación <sup>(13)</sup>.

El estudio genético es factible en esta enfermedad para la detección de portadoras y como diagnóstico. Además se puede realizar el diagnóstico prenatal en familias con una mutación ya conocida.

La resonancia magnética es de gran utilidad para demostrar las alteraciones intracraneales. Las arterias cerebrales se muestran tortuosas, con paredes delgadas y ectasias. Estas alteraciones pueden demostrarse en otras arterias del organismo.

También se ha informado la existencia de atrofia cerebral y cerebelosa progresivas, hematomas subdurales crónicos, higromas, zonas de mielinización alterada y ventriculomegalia <sup>(14)</sup>.

En el electroencefalograma se pueden encontrar diferentes alteraciones, sin haberse encontrado un trazo característico. Se han informado en pacientes con EM: hipsarritmias, puntas multifocales y descargas de ondas lentas, entre otros <sup>(15)</sup>.

En el estudio microscópico del pelo podemos observar pili torti (torsión de 180° del cabello a intervalos regulares), tricolorrex nodosa (nódulos que permiten que los cabellos se quiebren fácilmente), diferentes diámetros de la vaina capilar y fracturas a lo largo o ancho del eje <sup>(16)</sup>.

Dentro de los cambios neuropatológicos encontramos degeneración tortuosa de la sustancia gris cerebral y cerebelosa, y cambios marcados en el cerebelo con pérdida de la capa interna granular. La patogénesis de estos cambios es incierta pero podrían explicarse por la deficiencia de las diferentes enzimas dependientes de cobre. La enzima superóxido dismutasa es una enzima antioxidante en las células de Purkinje, por lo que su inactividad resulta en una pérdida profunda de las mismas células <sup>(17)</sup>.



## 1.5 TRATAMIENTO

Lo mas importante para el tratamiento exitoso es el diagnóstico temprano. El reemplazo oral con cobre no ha sido efectivo, sin embargo la administración parenteral de cobre ha normalizado los niveles de cobre y ceruloplasmina plasmáticos.

El tratamiento con la histidina de cobre ha demostrado efectividad para prevenir el deterioro neurológico en estos pacientes <sup>(18)</sup>, particularmente si se inicia en el periodo neonatal.

Existen 2 problemas con el tratamiento existente: el retraso en el diagnóstico y el transporte de cobre al SNC no está 100% corregido. Además los resultados clínicos que se han informado han sido muy variados.

## 2. JUSTIFICACION

Debido a la baja frecuencia (1:35000-250000 nacidos vivos <sup>(2)</sup>) de la EM, hay escasa información reportada en la literatura médica mundial.

A pesar de haberse descrito la enfermedad hace varios años y de los avances en el campo de su fisiopatología, el tratamiento de la misma no ha tenido los resultados esperados. La histidina de cobre, medicamento utilizado en los pacientes afectados, continua siendo un fármaco clasificado por la FDA de Estados Unidos como medicamento en investigación <sup>(19)</sup>.

Con esta revisión cualitativa del tratamiento de la enfermedad de Menkes pretendemos obtener una visión más amplia acerca del mismo para conocer sus beneficios e informar las nuevas líneas de investigación del mismo que favorezcan en un futuro la investigación en el Instituto Nacional de Pediatría.

### 3. OBJETIVO GENERAL

Se realizó una revisión cualitativa de la literatura con una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos:

- Pubmed
- Embase
- Inbiomed
- Lilacs
- Artemisa
- OVID

con las palabras claves: Menkes, Menkes syndrome, enfermedad de Menkes, enfermedades por alteración en el metabolismo del cobre, pelo ensortijado, pili torti, trichorrhexis nodosa, síndrome de West y su tratamiento.

Se incluyeron artículos en inglés, español y francés publicados de 2000 a 2008 sobre el tratamiento en enfermedad de Menkes de pacientes pediátricos, de 0 a 18 años.

Los artículos encontrados fueron clasificados de acuerdo a su nivel de evidencia científica según la propuesta del “Centre for Evidence-Based Medicine” de Oxford (Anexo 7.1). En esta clasificación se toman en cuenta no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas, sino también aquellas ligadas al diagnóstico, pronóstico, factores de riesgo y evaluación económica.

Mediante esta revisión cualitativa de la literatura podremos conocer la información escrita acerca de los avances en el tratamiento de la enfermedad de Menkes.

#### 4. RESULTADOS

En la búsqueda realizada se hallaron 118 artículos, siendo únicamente 17 de ellos acerca del tratamiento de la enfermedad de Menkes. Se revisaron completos 11 artículos, se excluyeron 6 artículos por encontrarse en alemán, tratarse de experimentos en animales y conceptos bioquímicos de la histidina de cobre.

Se incluyeron todos los artículos a pesar de su bajo nivel de evidencia, ya que en la literatura revisada son los únicos estudios informados.

De la revisión completa de cada uno de los artículos se extrajo la siguiente información. La mayoría de los artículos son informes de casos.

I. Sfaello y cols. (2000) informaron la evolución de los espasmos infantiles en relación con la administración de histidina de cobre subcutánea en 2 casos. El primer caso trata de un niño con antecedentes positivos de enfermedad de Menkes en 4 tíos y su madre con retraso mental. Presenta la sintomatología característica de la enfermedad y dado el diagnóstico temprano se inicia el tratamiento a los 45 días de vida. A los tres meses de edad presentó espasmos infantiles y un EEG anormal a pesar del tratamiento brindado. El segundo caso trata de un niño sin antecedentes de importancia, se realiza el diagnóstico a los 5 meses de edad cuando presenta espasmos infantiles y síndrome demencial. Se inicia tratamiento con histidina de cobre y el paciente presenta una reducción en los eventos de espasmos únicamente al cambiar el anticonvulsivo. Concluyen que el tratamiento con histidina de cobre puede no controlar los espasmos infantiles en la enfermedad de Menkes<sub>(20)</sub>.

En el 2000, Rizzo y cols. evalúan el comportamiento de los ácidos orgánicos urinarios y la cadena respiratoria en 3 pacientes con enfermedad de Menkes al iniciar el tratamiento con histidina de cobre. El paciente no. 3 muere 3 meses después de su diagnóstico por lo que no reportan resultados. En el paciente no. 1, de 15 meses de edad, con 200µg/día de histidina de cobre refieren normalización de los niveles de cobre y ceruloplasmina y disminución del lactato al límite normal. En el paciente no. 2, de 6 meses de edad, con 400µg/día de histidina de cobre refieren normalización de los niveles de cobre y ceruloplasmina, disminución del lactato al límite normal y la desaparición casi por completo de la aciduria orgánica, ya que la excreción del  $\alpha$  cetoglutarato persistía elevada. Concluyen que la medición de ácidos orgánicos urinarios, además de la medición de cobre, ceruloplasmina y estudios de captación de cobre pueden ser útiles en el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad de Menkes. Confirman que la histidina de cobre es útil para tratar las alteraciones oxidativas además de normalizar los niveles de cobre. También sugieren la inclusión de la enfermedad de Menkes en el diagnóstico diferencial de la acidosis láctica primaria <sub>(21)</sub>.

En el 2001, D.H. George y cols. presentan el informe de un caso post mortem con enfermedad de Menkes. El paciente recibió tratamiento con 500µg/día de histidina de cobre subcutánea desde el primer mes de edad hasta su muerte a los 10 años. Los autores informaron los hallazgos encontrados en el estudio

patológico; primero una descripción macroscópica del paciente: fascias dismórfica con dientes prominentes e irregulares, alto, delgado, piel pálida, pelo grueso y lacio con hipopigmentación focal y posteriormente los detalles encontrados en los diferentes órganos del cuerpo. En el sistema nervioso central observaron cambios espongiiformes, focales, mínimos de la sustancia blanca cerebral, hipocelularidad limítrofe del hipocampo, astrogliosis difusa leve en la capa granular y en la sustancia blanca del cerebelo. El polígono de Willis macroscópicamente sin alteraciones, pero histológicamente se encontraron irregularidades en la lámina elástica interna. Observaron además, una hernia diafragmática derecha, las arterias iliácas con la íntima engrosada, enfisema focal subpleural buloso, un divertículo en el antro gástrico, divertículos aislados en el recto-sigmoides, abscesos crónicos loculados en el ciego, borde esplénico del colon y el recto, hidronefrosis izquierda con pielonefritis crónica y vejiga urinaria con varios divertículos. En los huesos de la bóveda craneana encontraron la estructura clásica de los huesos wormianos, protuberancias bilaterales posteriores occipitales, pectus excavatum, los extremos distales de las clavículas ensanchadas, subluxación en valgo de ambos codos, coxa valga, aplanamiento del techo acetabular de ambas caderas, pies equinovaros. Microscópicamente todas las arterias presentaron degeneración de las capas elástica y muscular de la media con fibrosis y observaron pili torti en el cabello. Con los hallazgos observados confirman los efectos benéficos que tiene el tratamiento con histidina de cobre en los pacientes afectados en el sistema nervioso central y el fracaso de éste sobre las alteraciones en el tejido conectivo y el sistema nervioso autónomo. Mencionan además la probabilidad de complicaciones vasculares en los pacientes con enfermedad de Menkes que han prolongado su vida debido al tratamiento oportuno con histidina de cobre (22).

B.G. Kirodian y cols. (2002) publican en su artículo los resultados del tratamiento con histidina de cobre manufacturada por su servicio en Mumbai, India en 2 de sus pacientes. Utilizan una dosis de histidina de cobre de 50µg/día el primer día, 100µg/día el segundo día y 150µg/día posteriormente. Uno de los pacientes muere 10 días posterior al inicio del tratamiento y el segundo caso presenta normalización de los niveles de cobre y ceruloplasmina desde la segunda semana de tratamiento y sin presencia de mayor deterioro neurológico, según la madre (entrevistada telefónicamente), abandona el estudio a los 3 meses por tener que viajar frecuentemente para conseguir la histidina de cobre. Refieren que en países subdesarrollados, como la India, el factor económico del tratamiento de por vida con histidina de cobre será crucial para el adecuado apego y seguimiento del mismo(23).

S. Kanumakala y cols., en el 2002, refieren los efectos que tiene la terapia con pamidronato en tres niños con enfermedad de Menkes. Sugiriendo así, otra alternativa para el tratamiento de la osteoporosis además del tratamiento con histidina de cobre. Administraron tres dosis en infusión de pamidronato a 1mg/kg/día y posteriormente una infusión de 1mg/kg cada 2 meses durante un año. Los tres niños completaron el tratamiento, los efectos adversos que presentaron los pacientes fueron fiebre transitoria durante la primera infusión (pacientes 1 y 3) y dolor articular durante 2 días posterior a la primera infusión

(paciente 2). Los cuales ya habían sido relacionados con el uso del pamidronato. El paciente 1 presentó remisión completa del dolor articular, mejoría en la movilidad, sin presencia de nuevas fracturas. El ultrasonido renal no demostró cálculos o nefrocalcinosis. La densitometría ósea demostró un aumento de 36.8% en la densidad mineral ósea de la espalda lumbar. Los niveles de fosfatasa alcalina y osteocalcina disminuyeron. El paciente 2 no continuó presentando episodios de llanto ni más fracturas. La densitometría demostró un aumento de 16.4% en la densidad mineral ósea de la espalda lumbar. El ultrasonido renal no presentó alteraciones, los niveles de fosfatasa alcalina permanecieron dentro de valores normales y los niveles de osteocalcina disminuyeron a parámetros normales. El paciente 3 continuó sin presentar fracturas y según referencia de la madre presentó mayor actividad y cesó de llorar al manejo. Su densitometría tenía un aumento de 22.6%, sin alteraciones en el ultrasonido renal, los niveles de fosfatasa alcalina permanecieron dentro de límites normales y la osteocalcina que se encontraba ligeramente elevada disminuyó posterior al tratamiento (24).

En el 2003, B.E. Kim y cols. demuestran que el éxito de respuesta al tratamiento con histidina de cobre en un paciente, desde los 8 días de vida, se debe al tipo de mutación que presentaba. Logran caracterizar bioquímica y biológicamente la función celular de la proteína mutada (MNK/III.6) descubriendo que la proteína inhibía el tráfico de cobre del aparato de Golgi a la membrana sin embargo conservaba la función para transportar cobre, lo que sugiere que el primer proceso no es esencial para transportar el cobre hacia la síntesis de las cuproenzimas en su vía secretora. Refieren que el mayor potencial para el éxito del tratamiento se encuentra en la actividad residual que conserve la proteína mutada(25).

G. Sasaki y cols. en el 2004 informaron el caso de un paciente con enfermedad de Menkes que fue tratado con histidina de cobre y presentó poliposis múltiple en el tracto digestivo. El paciente recibió 90µg/kg/día de histidina de cobre subcutánea desde los 7 meses de edad con lo que el nivel de cobre sérico se normalizó y hubo poca mejoría en la tonicidad muscular y la actividad motora espontánea. Durante el tratamiento se le realizaron varias endoscopias al paciente en las cuales se observó aumento del tamaño del pólipo en el antro gástrico, y aparición de nuevos pólipos en paladar, faringe y cuerpo gástrico. Con lo cual concluyen que las alteraciones en el tejido conectivo continúan a pesar del tratamiento adecuado con histidina de cobre porque la enzima lisil oxidasa, teóricamente, no recobra su función (26).

S.R. Sheela y cols. (2005) determinaron la importancia de las consideraciones éticas con respecto al tratamiento tardío con histidina de cobre en los pacientes con daño neurológico ya instalado e informan el caso de un paciente masculino que inició tratamiento con 250µg/día de histidina de cobre por 2 años a los 15 meses de edad al realizar el diagnóstico de enfermedad de Menkes por las manifestaciones clínicas, datos de laboratorio y estudio genético. Los únicos cambios que presentó el paciente con el tratamiento fueron: aumento en la cantidad, grosor y pigmentación del pelo, pigmentación de la piel y normalización de los

niveles de cobre y ceruloplasmina. El retraso psicomotor persistió; sin embargo la percepción de los padres con respecto a la irritabilidad y las horas del sueño del paciente mejoró. Hubo una reducción en la presencia de crisis convulsivas sin embargo no pueden concluir si es un efecto del tratamiento o solo es parte de la historia natural de la enfermedad. No reportaron ningún efecto adverso de la histidina de cobre como infección o inflamación del sitio de inyección o daño renal tubular proximal, únicamente el dolor por la inyección subcutánea que se minimizó utilizando agujas de menor calibre (insulina). En el caso del paciente descrito brindaron información amplia a los padres acerca de la enfermedad de Menkes y el tratamiento. Los padres decidieron iniciar un tratamiento no curativo y terminar el tratamiento en su hijo, cuando no hubieron mayores cambios, en conjunto con el servicio médico (19).

M. Munakata y cols., en el 2005, demuestran los cambios metabólicos en un paciente con enfermedad de Menkes. El paciente, sin antecedentes de importancia, inició el tratamiento a los 5 meses de edad con histidina de cobre (400µg/día), a los 10 días del tratamiento se disminuyó la dosis a 400µg c/48hrs y posteriormente 400µg c/72hrs. Con el tratamiento establecido, los niveles de cobre y ceruloplasmina alcanzaron parámetros normales. En las imágenes de resonancia magnética se demostró que la atrofia cerebral fue progresiva a pesar del tratamiento y el proceso de mielinización solo se alteró en la velocidad del mismo, siendo ésta menor que en los casos controles. En los estudios de espectroscopia los picos de lactato elevados (representativos de la deficiencia de la actividad de la citocromo c- oxidasa) fueron disminuyendo hasta no ser detectados y los picos de N- acetilaspártato/creatinina y colina/creatinina (marcadores de viabilidad y densidad neuronal) fueron incrementando a lo largo del tratamiento. Por lo que concluyen que la edad de inicio tardía del tratamiento, posterior a la maduración de la barrera hematoencefálica, en el paciente influyó para que continuará la degeneración neurológica pero sí mejoraron las condiciones metabólicas cerebrales. Lo cual sugiere que algo de cobre puede ser capaz de atravesar la barrera hematoencefálica a pesar de su maduración (27).

En el 2006, F. J. Ramos publica el caso de un niño de 9 años de edad quien recibió tratamiento con histidina de cobre por ocho años. El niño recibió histidina de cobre subcutánea desde el año de edad, con una dosis inicial de 200µg/día, la cual se incrementó progresivamente hasta 900µg/día. Los resultados que se obtuvieron con el tratamiento establecido fueron: la normalización de los niveles de cobre y ceruloplasmina, mejoría en el tono muscular, actividad motora, trufismo del pelo, disminución de la irritabilidad y ausencia de crisis convulsivas. Refiere que los resultados observados, a pesar del inicio tardío del tratamiento, pudieron deberse al tipo de mutación (“mutación sin sentido”) no tan severa que presentaba el paciente (28).

S.G. Kaler y cols. (2008) hacen énfasis en la importancia de un tratamiento temprano para obtener una buena respuesta en los pacientes con EM. Estudiaron prospectivamente a 12 pacientes menores de un mes de edad (grupo 1), los cuales recibieron 250µg c/12hrs hasta el año de edad y posteriormente 250µg/día de histidina subcutánea y los compararon con un grupo histórico de 15 pacientes (grupo control) con

enfermedad de Menkes que habían iniciado su tratamiento tardíamente. Observaron que los pacientes con tratamiento temprano obtuvieron niveles de cobre mayores que los pacientes con tratamiento tardío con excepción de 2 de ellos. Todos los pacientes del grupo 1 presentaron niveles incrementados de  $\beta_2$ microglobulina, un indicador sensible de daño tubular renal. La supervivencia en los pacientes del grupo 1 en un seguimiento con una mediana de 4.6 años fue del 92% en comparación al 13% con una mediana de 1.8 años. Detectaron anomalías electroencefalográficas en 7 de los 12 pacientes (58%), aunque solo 2 de ellos presentaron crisis convulsivas. Observaron en 2 pacientes resonancias magnéticas seriadas sin alteraciones evidentes, y en 6 de ellos atrofia cortical cerebral y cerebelosa, así como lentificación en la mielinización. Dos de los pacientes del grupo 1, con mutaciones VS9,DS,+6T→G y G666R, respectivamente, presentaron desarrollo neurológico normal durante el tratamiento de 3 años y posterior. Un paciente no relacionado, con mutación G666R no presentó un desarrollo neurológico tan favorable como el paciente anterior, sin embargo alcanzó un desarrollo neurológico significativamente mayor que el de su propio familiar afectado con enfermedad de Menkes. Los demás pacientes presentaron una respuesta menos dramática al inicio temprano del tratamiento, y todos presentaban mutaciones que interrumpían el marco de lectura translacional del ATP7A. También encontraron que los 9 pacientes que no presentaron mejoría neurológica tan drástica, a pesar del inicio temprano del tratamiento, no presentaban actividad residual alguna del transporte de cobre del ATP7A; aunque los resultados en ellos fueron mejores que en el grupo control (13).



## 5. DISCUSION

El tratamiento de la EM que hasta la fecha ha mostrado ser el que mayor beneficio ha brindado a los pacientes afectados es la administración de histidina subcutánea, de acuerdo a la literatura revisada de los últimos años.

Aun cuando los autores han mostrado interés en el tratamiento de la EM, no existen artículos con un nivel alto de evidencia científica en la literatura revisada, solo reportes de casos. Tampoco existen consensos de expertos ni guías clínicas sistematizadas que propongan un tratamiento específico para la EM.

La mayor parte de los casos con EM son niños que al diagnóstico presentan la enfermedad en etapas avanzadas, lo que refleja una falta de información tanto de los médicos como de los padres acerca de esta patología. Además, el diagnóstico oportuno es difícil de realizar debido a los síntomas inespecíficos en la etapa neonatal y la falta de pruebas diagnósticas específicas para la enfermedad en edades tempranas.

Dentro de los factores de riesgo mencionados en la literatura revisada para la enfermedad de Menkes se encuentran: la presencia de familiares afectados con EM y la presencia de consanguinidad. Cuando se presentan estos factores en un niño con sospecha de EM, se puede llegar a realizar un diagnóstico tempranamente y brindar el tratamiento oportuno. Tal es el caso de I. Sfaello y cols.<sup>(20)</sup> que en su artículo informan la presencia de EM en 4 tíos y retraso mental en la madre del primer caso. Así como B.E. Kim y cols.<sup>(25)</sup> que en su artículo refieren que el paciente estudiado tiene un medio hermano y primo diagnosticados con enfermedad de Menkes. Y también S.G. Kaler y cols.<sup>(13)</sup> que en sus pacientes estudiados reportan antecedentes positivos para EM. En otras ocasiones, la consanguinidad presente es factor de riesgo para presentar cualquier tipo de enfermedad metabólica, como es la EM. Lo cual se puede observar en los estudios de B.G. Kirodian y cols.<sup>(23)</sup> así como el de S.R. Sheela y cols.<sup>(19)</sup>.

Cabe mencionar que la ausencia de estos factores no excluye la sospecha de esta enfermedad. Sin embargo, en la literatura revisada podemos observar que el diagnóstico en estos casos se realiza en etapas más avanzadas.

Las manifestaciones clínicas referidas de los casos encontrados en la literatura revisada son aquellas características de la EM. En la literatura revisada podemos observar que la referencia de éstas no es específica en algunos síntomas como son: las crisis convulsivas y el grado de desarrollo neurológico; a diferencia de los estudios de laboratorio y gabinete. Por ejemplo, I. Sfaello y cols.<sup>(20)</sup> refieren únicamente el tipo de crisis convulsivas (espasmos infantiles) sin especificar otra característica de las mismas ni antes ni después del tratamiento con histidina de cobre, lo cual no permite evaluar adecuadamente el efecto del tratamiento sobre ellas. También Rizzo y cols.<sup>(21)</sup> no especifican las manifestaciones clínicas de los pacientes ni previo ni posterior al tratamiento, pero si muestran los valores de los estudios de laboratorio

realizados. Con respecto al grado de deterioro neurológico encontrados, B.G. Kirodian y cols.<sup>(23)</sup> no informan ni el grado ni características del deterioro neurológico de los pacientes, solo refieren disminución del número de crisis convulsivas. Así como G. Sasaki y cols.<sup>(26)</sup> que tampoco mencionan de manera específica la mejoría neurológica posterior al tratamiento. F. J. Ramos<sup>(28)</sup>, por su parte, especifica las manifestaciones neurológicas del paciente sin embargo cuando menciona la mejoría de las mismas con el tratamiento administrado no lo hace de la misma manera. Debido a esto, la evaluación objetiva de los resultados obtenidos posterior a la administración de histidina de cobre no es satisfactoria.

El diagnóstico de la EM se realiza en base a las manifestaciones clínicas y los estudios de laboratorio y gabinete anteriormente mencionados. Sin embargo, para realizar un diagnóstico verdaderamente oportuno los médicos deben de apoyarse en un estudio de laboratorio esencialmente. En la literatura revisada podemos encontrar que la medición de cobre y ceruloplasmina se mencionan en todos los casos. Pero estos métodos diagnósticos no han sido suficientes para mejorar el tiempo de diagnóstico de la enfermedad. La realización del estudio genético o la medición de cobre acumulado en tejidos de los pacientes con EM tampoco es factible en todos los casos por la experiencia que se requiere para realizar este tipo de estudios (centros especializados). En los últimos años se han propuesto otros métodos diagnósticos que no se basen en la medición de cobre o ceruloplasmina para evitar los falsos positivos durante el periodo neonatal. Rizzo y cols.<sup>(21)</sup> sugieren que la medición de ácidos orgánicos urinarios puede ser utilizada como método diagnóstico y de monitoreo para los pacientes con EM. Ya que en su estudio, ellos evaluaron los efectos de la administración del tratamiento con histidina de cobre en el estado oxidativo de tres pacientes con EM mediante la medición de ácidos orgánicos urinarios. Sin embargo es necesario realizar un estudio con mayor validez científica para establecer esta prueba diagnóstica como definitiva. Con un mayor nivel de evidencia científica, el estudio de S.G. Kaler y cols.<sup>(13)</sup> sugieren la medición de un perfil neuroquímico como nueva prueba diagnóstica, sin embargo todavía se encuentra en estudio.

En la literatura revisada podemos encontrar que todos los autores mencionan un único fármaco (histidina de cobre) como tratamiento para la EM. Los niños con EM que han recibido este tratamiento han mostrado resultados variables en cuanto al éxito del mismo. Como podemos observar en la literatura revisada, existen varios problemas en torno al tratamiento con histidina de cobre para la EM.

En primer lugar, no existe un consenso en cuanto a la dosificación y duración del tratamiento. Hay algunos autores como I. Sfaello y cols.<sup>(20)</sup>, los cuales no refieren información alguna del tratamiento. La mayoría de los autores refieren la utilización de histidina de cobre diaria. Otros autores como S. Kanumakala y cols.<sup>(24)</sup> refieren el uso de histidina de cobre semanalmente sin especificar la dosis en uno de sus pacientes. M. Munakata y cols.<sup>(27)</sup> refieren en su artículo un esquema de reducción gradual de la dosis para evitar la sobredosis; iniciando con la administración de una dosis diaria hasta la administración de histidina de cobre cada 72 horas. En cuanto a la duración del tratamiento, no hay reportado en la literatura

revisada un tiempo específico, existiendo una gran variabilidad en el tiempo. D.H. George y cols.<sup>(22)</sup> mencionan una duración de 10 años de tratamiento con histidina de cobre en su estudio. F. J. Ramos<sup>(28)</sup> refieren el tratamiento de un niño con EM durante ocho años, iniciando con una dosis de 200µg/día hasta llegar a 900µg/día, sin especificar el incremento gradual de la dosis de histidina de cobre en el paciente. S.G. Kaler y cols.<sup>(13)</sup> en su artículo mencionan diferentes duraciones de tratamientos con histidina de cobre: 3 años, año y medio y meses, dependiendo de la edad de los pacientes analizados.

En segundo lugar, se encuentra el costo elevado de la administración del tratamiento con histidina de cobre. Los pacientes con EM que habitan en países subdesarrollados presentan mayores dificultades para obtener el tratamiento con histidina de cobre, por lo que el adecuado apego y seguimiento del tratamiento se ven afectados. B.G. Kirodian y cols.<sup>(23)</sup> mencionan en su artículo el caso de un niño que abandonó el estudio por tener que trasladarse a otra ciudad para poder conseguir la histidina de cobre por falta de recursos económicos. Motivo por el cual los autores sugieren la producción de histidina de cobre con químicos disponibles en la localidad para reducir los costos de manufactura.

Además el tratamiento exitoso con histidina de cobre en un paciente con EM aumenta el costo de vida del mismo, ya que se convierte en un paciente que requerirá de apoyo familiar, terapias especializadas, administración de múltiples medicamentos, seguimiento y monitoreo del estado de salud continuo durante el resto de su vida. Como por ejemplo, S. Kanumakala y cols. <sup>(24)</sup> sugieren la utilización de pamidronato además de la histidina de cobre para disminuir los efectos de la osteoporosis como parte de la misma EM, incrementando el costo del tratamiento. También D.H. George y cols.<sup>(22)</sup> mencionan que el éxito del tratamiento con histidina de cobre ha logrado aumentar la esperanza de vida de los pacientes afectados sin embargo el fracaso del tratamiento en las alteraciones del tejido conectivo provocará un aumento en las complicaciones de éstas (alteraciones vasculares, esqueléticas, entre otras).

En tercer lugar, se encuentran los aspectos éticos del tratamiento. La incertidumbre existente en cuanto al costo- beneficio de iniciar un tratamiento con histidina de cobre en un paciente con EM con deterioro neurológico ya presente. El encarecimiento terapéutico al cual se puede enfrentar un paciente con una enfermedad crónica neurodegenerativa, son alguno de los problemas éticos encontrados. Sin embargo, no hay muchos artículos que refieran el tema, en la literatura revisada solo S.R. Sheela y cols.<sup>(19)</sup> son los únicos autores que mencionan el tema.

## 6. CONCLUSIONES

En la literatura revisada sobre el tratamiento de la enfermedad de Menkes no hay información con un nivel alto de evidencia científica. Esto se debe a que es una enfermedad que tiene una baja incidencia y su diagnóstico muchas veces se desconoce por la muerte temprana de los afectados, como anteriormente fue mencionado.

La histidina de cobre ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de la EM. Sin embargo, a lo largo de los años, el tratamiento ha tenido resultados muy variables por lo que no se ha establecido un esquema único. En la literatura revisada encontramos varias formas de dosificación (una o dos dosis diarias), administración diaria o cada tercer día del medicamento, un inicio súbito o en aumento gradual de la dosis indicada y duraciones indefinidas. Además cabe señalar que la histidina de cobre aun no es un medicamento aprobado por la FDA de Estados Unidos de Norteamérica. El tratamiento para la EM aun permanece con varias incógnitas acerca de sus efectos en los diferentes sistemas del organismo. No se han obtenido resultados tan favorecedores a pesar de un inicio temprano del mismo en las alteraciones del tejido conectivo como en el sistema nervioso.

A pesar de la falta de conocimiento sobre el tratamiento con histidina de cobre, una base importante para el éxito del mismo es el diagnóstico temprano de la EM. Todos los artículos en la literatura revisada concuerdan en que el diagnóstico temprano de la EM ofrece mayores probabilidades de éxito, si el tratamiento con histidina de cobre también se inicia tempranamente.

Cabe mencionar la importancia que tienen los métodos diagnósticos de la EM para poder realizar una mejor evaluación del tratamiento con histidina de cobre. Estos métodos deben de tener una mayor sensibilidad y especificidad para que el diagnóstico de la enfermedad se realice de manera rápida y certera y el inicio del tratamiento con histidina de cobre se pueda llevar a cabo en edades más tempranas en múltiples niños afectados sin que exista un daño neurológico irreversible. De esta manera, se podrán realizar estudios en los cuales las características de la población afectada sean más uniformes y así obtener resultados más claros de los efectos del tratamiento.

Con la información recabada en la literatura revisada podemos observar que los investigadores se han enfocado en el campo de la genética de la EM en los últimos años. La genética es una nueva línea de investigación prometedora. Gracias a los hallazgos en este campo, se han podido realizar avances en el entendimiento de la fisiopatología de la EM y por consiguiente en el tratamiento de la misma.

Además con el descubrimiento de nuevos métodos diagnósticos y de seguimiento se podrá llevar un mejor control de los casos con EM. De esta manera, se podrán realizar estudios con un nivel de evidencia más alto e incrementar los conocimientos acerca del tratamiento de la misma enfermedad. Así también, los

problemas éticos del tratamiento existentes se irán esclareciendo conforme se conozca más sobre la enfermedad de Menkes.

Con este estudio esperamos fomentar la investigación en el INP sobre esta enfermedad, ya que como institución de tercer nivel contamos con los recursos económicos y humanos para realizarla. Podemos contribuir a la ciencia con medicina basada en evidencia sobre esta enfermedad en beneficio de todos los afectados con EM.

## 7. ANEXOS

### 7.1 Clasificación de nivel de evidencia

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica (“todos o ninguno”) (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	“Outcomes research” (***), estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad.
3b	Estudio caso-control.
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad (****)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, “bench research” o “first principles” (*****)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(\*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(\*\*) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(\*\*\*) El término outcomes research hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(\*\*\*\*) Estudio de cohorte: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio caso-control: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y

eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(\*\*\*\*\*) El término first principles hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

## 7.2 Resumen de artículos.

<b>Autor Año Revista</b>	<b>Diseño Nivel de evidencia</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusiones</b>
G. Sasaki, T. Ishii, S. Sato, K. Hoshino, Y. Morikawa, H. Kodama, N. Matsuo, T. Takahashi, T. Hasegawa.  European Journal of Pediatrics. 2004;163:745-746.	Reporte de caso  NE 5	Descripción del caso	Pelo color bronce y grueso Hipotonía moderada Cobre sérico: 13µg/dl Ceruloplasmina: 5mg/dl RM: vasos sanguíneos cerebrales tortuosos USG: divertículo en vejiga PCR ATP7A	90µg/kg/día SC (durante 8 meses) Edad de inicio: 7 meses	Cobre sérico: 82 -97µg/dl Mejoría en tono muscular y movimientos espontáneos. Aumento del tamaño del pólipo pilórico y aparición de nuevos.	Se pueden desarrollar pólipos a lo largo del tracto digestivo debido a la debilidad de la mucosa intestinal existente por la deficiencia de la enzima lisil oxidasa en el tejido conectivo. La histidina de cobre, teóricamente, no puede restaurar el contenido de cobre en el aparato de Golgi; por lo que la enzima lisil oxidasa no recupera su función correctamente y persisten las alteraciones en el tejido conectivo a pesar del tratamiento establecido.
S. Kanumakala, A. Boneh, M. Zacharin.  Journal of Inherited Metabolic Disease. 2002; 25: 391-398.	Estudio observa- cional abierto  NE 5	Evaluar los cambios en la densidad mineral ósea posterior al tratamiento con pami- dronato.	CASO 1 (13.5a): Pelo grueso Epilepsia con retraso global del neurodesarrollo moderado Lesiones óseas, vasculares, divertículos en la vejiga Fracturas en húmero y tibia Dolor óseo CASO 2 (2a): Pelo grueso	CASO 1: Histidina de co- bre dosis y vía no especifi- cada Edad de inicio: 3 días  CASO 2: Histidina de co-	CASO 1: Mejoró en un 55.72% el contenido mineral óseo lumbar y en un 36.82% la densidad ósea Sin dolor óseo o fracturas.  CASO 2: Mejoró en un 34.74% el	La osteoporosis es una de las características clínicas y radiológicas de la enfermedad de Menkes por la deficiencia de la enzima lisil oxidasa. El uso de pamidronato puede ser efectivo para el tratamiento de la osteoporosis en los pacientes con enfermedad de Menkes. Mejora la calidad ósea incrementando la densidad ósea, con mejoría clínica del dolor y disminución de incidencia de fracturas a pesar de los defectos en la colágena característicos de la enfermedad.



			<p>Hipotonía severa Retraso en el desarrollo Epilepsia mio-clónica Fracturas de femur Dolor oseo CASO 3 (18m): Hipotonía leve Retraso en el desarrollo Epilepsia mio-clónica Divertículos en vejiga Llanto al manejo</p>	<p>bre dosis y vía no especificada pa Edad de inicio: 6 meses</p> <p>CASO 3: Histidina de cobre dosis no especificada semanal Edad de inicio: 15 meses</p> <p>Todos los casos recibieron 1mg/kg/día de pamidronato en inf x 3d y posteriormente 1mg/kg en inf c/2m por un año</p>	<p>contenido mineral oseo lumbar y en un 16.46% la densidad osea Sin dolor oseo o fracturas.</p> <p>CASO 3: Mejóro en un 50.68% el contenido mineral oseo lumbar y en un 22.65% la densidad osea Permaneció sin fracturas. Sin llanto al manejo.</p>	
<p>D. George, R. Casey  Pediatric and Developmental Pathology. 2001; 4, 281–288.</p>	<p>Reporte de caso  NE 5</p>	<p>Describir la patología postmortem de un individuo que recibió tratamiento con histidina de cobre y murió a los 10 años</p>	<p>Alteraciones en el pelo no especificadas Hipotonía marcada Hipotermia Hipoglicemia Arterias tortuosas Alteraciones esqueléticas no especificadas Cobre:3.6µmol/L</p>	<p>500µg día SC de histidina de cobre Edad de inicio: 1 mes (durante 10 años)</p>	<p>Pelo: pili torti CNS: atrofia cerebelosa Arterias intracraneales tortuosas Músculo esquelético: ausencia de músculo en hemidiafragma derecho con herniación del mismo Cardiovascular: Degeneración de la elástica y músculo de la media con</p>	<p>Este caso confirma el efecto benéfico en el SNC con la histidina de cobre y la falta de respuesta del tejido conectivo y del sistema nervioso autónomo al tratamiento. La diferencia entre la sensibilidad del SNC y del tejido conectivo al tratamiento con histidina de cobre puede ser debida a la heterogeneidad en la respuesta de las diferentes enzimas dependientes de cobre.</p>

			<p>Ceruloplasmina: 50mg/L</p> <p>Divertículos en vejiga, recto y sigmoides</p>		<p>fibrosis de varias arterias</p> <p>Pulmonares: enfisema buloso subpleural focal</p> <p>Gastrointestinales: divertículos en antro pilórico, rectosigmoides, múltiples abscesos loculados, diarrea crónica</p> <p>Esqueléticas: huesos wormianos, cuernos occipitales, subluxación y valgo de ambos codos, pectus excavatum, coxa valga y pies equinovaros</p>	
<p>I. Sfaello, P. Castelnau, N. Blanc, H. Ogier, Ph. Evrard, A. Arzimanoglou.</p> <p>Epileptic Disorders. 2000; 2 (4), 227-30.</p>	<p>Reporte de caso</p> <p>NE 5</p>	<p>Reportar la evolución de espasmos infantiles en 2 pacientes y su relación la administración de histidina de cobre</p>	<p>CASO 1: Familiares con enfermedad de Menkes Pili torti Letargia Hipotonía Cobre: Ceruloplasmina: Cobre en LCR: Lactato en LCR y sérico: Alteraciones esqueléticas Vasos intracraneales elongados y tortuosos PCR ATP7A</p> <p>CASO 2:</p>	<p>CASO 1: Histidina de cobre dosis no especificada SC Edad de inicio: 45 días</p> <p>CASO 2:</p>	<p>Los niveles de cobre y ceruloplasmina se normalizaron a las 4 semanas de tratamiento.</p> <p>La hipotonía, retraso en el desarrollo neurológico, los espasmos infantiles y el síndrome piramidal persistieron.</p>	<p>Observaron en sus casos que los espasmos infantiles pueden presentarse al inicio o tardíamente en la enfermedad de Menkes y pueden o no yugularse con el tratamiento con histidina de cobre.</p>

			<p>Pelo escaso y quebradizo, pili torti  Hipotonía marcada  Sx piramidal  Cobre:  Ceruloplasmina:  Cobre en LCR:  RM: atrofia cortico-subcortical, vasos intracraneales tortuosos, lesiones lacunares en material Blanca  PCR ATP7A</p>	<p>Histidina de cobre dosis no especificada SC  Edad de inicio:  No especificada</p>		
<p>C. Rizzo, E. Bertini, F. Piemonte, V. Leuzzi, G. Sabetta, G. Federici, A. Luchetti, C. Dionisi-Vici.</p> <p>Journal of Inherited Metabolic Disorders. 2000;23: 349-351</p>	<p>Observacional  NE 5</p>	<p>Estudiar el estado oxidativo y los efectos de la terapia con histidina de cobre, así como los ácidos orgánicos urinarios en pacientes con enfermedad de Menkes.</p>	<p>No se especifican características clínicas  CASO 1:  Cobre: 7.2µmol/L  Ceruloplasmina: 4.6 mg/dL  Cobre en fibroblastos: 118 Cu<sup>64</sup> por mg proteína   CASO 2:  Cobre: 3.4µmol/L  Ceruloplasmina: 4.8 mg/dL  Cobre en fibroblastos: 75 Cu<sup>64</sup> por mg proteína   CASO 3:  Cobre: 4.7µmol/L  Ceruloplasmina: 9.4 mg/dL  Cobre en fibroblastos:</p>	<p>CASO 1:  200µg/día via no especificada  Edad de inicio: 15 meses   CASO 2:  400µg/día via no especificada  Edad de inicio: 6 meses   CASO 3:  Histidina de cobre dosis y via no especificados  Edad de inicio: no</p>	<p>Los niveles de cobre sérico y ceruloplasmina se normalizaron  El nivel de lactato sérico casi alcanzó su valor normal.  La aciduria orgánica casi desaparece en el caso 2 que recibió un mayor concentración de histidina de cobre.  Se encontraron niveles reducidos de la actividad de citocromo-c oxidasa.</p>	<p>La medición de los niveles de las distintas sustancias pueden servir para el diagnóstico y el monitoreo de la enfermedad de Menkes.  Se confirma que el tratamiento con histidina de cobre es útil para las alteraciones oxidativas en la enfermedad de Menkes.  No se puede descartar un efecto dosis dependiente de la histidina de cobre en la mejoría de estas últimas alteraciones.</p>

			79.4ng Cu <sup>64</sup> por mg proteína	especificada Muere sin detalles		
M. Munakata, O. Sakamoto, T. Kitamura, M. Ishitobi, H. Yokoyama, K. Haginoya, N. Togashi, H. Tamura, S. Higano, S. Takahash, T. Ohura, Y. Kobayashi, A. Onuma, K. Iinuma  Brain and Development. 2005; 27:297-300.	Reporte de caso  NE 5	Reportar los cambios metabólicos en el cerebro de un paciente con enfermedad de Menkes.	Pelo grueso y ensortijado Mioclonías Rx: deformidades en metafisis RM: Arterias intracraneales tortuosas Cobre: 18 µg/dL Ceruloplasmina: 8 mg/dL PCR ATP7A	65 µg/kg/día de histidina de cobre SC y posterior a 10 días se dio la misma dosis c/48hrs y posteriormente c/72hrs para evitar sobredosis  Edad de inicio: 5 meses	Los niveles de cobre y ceruloplasmina se normalizaron unicamente con histidina SC no con tratamiento oral. La atrofia cerebral progresó, se encontró mielinización mas lenta que en los controles y hemorragias subdurales. Se disminuyó la señal del lactato hasta no ser detectable, la señal del N-acetil aspartato aumentó. Las convulsiones continuaron sin control. Persistió con retraso global en el neurodesarrollo.	El tratamiento con histidina de cobre mejoraron el metabolismo neuronal a pesar de un inicio tardío del mismo. Sin embargo, las manifestaciones clínicas como la atrofia cerebral, la alteración en la mielinización y los síntomas neurológicos severos no mejoraron a pesar del tratamiento con histidina de cobre. El inicio temprano del tratamiento es crucial para disminuir la degeneración neurológica en esta enfermedad.
B.G. Kirodian, N.J. Gogtay, V.P. Udani, N.A. Kshirsagar.  Indian Pediatrics. 2002;39:183-185.	Reporte de casos	Presentación de los resultados de 2 casos tratados con histidina de cobre parenteral	CASO 1 (13m): Consanguinidad Pelo claro, pili torti Piel arrugada Crisis convulsivas parciales Cobre: 63µg/dL Ceruloplasmina: 17.9 mg/dL RM: arterias tortuosas y ectasia CASO 2 (18m): No se especifican manifestaciones clínicas solo se refiere retraso severo en el neurodesarrollo Cobre: 102µg/dL Ceruloplasmina: 37.9 mg/dl	CASO 1: 50 hasta 150µg/día de histidina de cobre SC  CASO 2: 50 hasta 150µg/día de histidina de cobre SC Muere a los 10 días	CASO 1: Se normalizaron los niveles de cobre y ceruloplasmina, el pelo empezó a cambiar de color y textura, disminuyeron el número de las crisis convulsivas  CASO 2: Sin seguimiento por su fallecimiento.	El reemplazo de cobre parenteral continua siendo el pilar de tratamiento para la enfermedad de Menkes, mientras se desarrollan otras modalidades como la terapia genica. El alto costo de este tratamiento es un problema grave en los países subdesarrollados para brindar un tratamiento adecuado, por lo que se promueve la manufactura local de la histidina de cobre.

<p>B.E. Kim, K. Smith, M.J. Petris.</p> <p>Journal of Medical Genetics. 2003; 40:290-295.</p>	<p>Reporte de caso</p> <p>NE 5</p>	<p>Investigar los defectos bioquímicos y biológicos celulares de una mutación en un paciente con enfermedad de Menkes, exitosamente tratado previamente.</p>	<p>Medio hermano y primo con diagnóstico de enfermedad de Menkes No se mencionan manifestaciones clínicas ni datos de laboratorio PCR ATP7A</p>	<p>Histidina de cobre en dosis y vía no especificada Edad de inicio: 8 días</p>	<p>La mutación en la ATPasa ( de los 3 familiares) causaba la inhibición del tráfico de cobre del aparato de Golgi a la membrana plasmática. Sin embargo conservaba la función del transporte de cobre.</p>	<p>Como en otras enfermedades metabólicas con gran variabilidad genética y fenotípica, el principal factor para el éxito del tratamiento es la actividad residual de la proteína mutada. Existen estudios genéticos que indican que hay una relación entre la severidad del cuadro y el tipo de mutación encontrada. La adecuada función del transporte de cobre del citoplasma al aparato de Golgi pudieron aportar un adecuado sustrato de cobre en nuestro paciente una vez iniciado el tratamiento.</p>
<p>S.R. Sheela, M. Latha, P. Liu, K. Lem, S.G. Kaler.</p> <p>Clinical Genetics. 2005; 68:278-283.</p>	<p>Reporte de caso</p> <p>NE 5</p>	<p>Revisar los aspectos éticos de ofrecer el tratamiento en la enfermedad de Menkes una vez presentado el daño neurológico.</p>	<p>Consanguinidad de 2do grado Pelo escaso y rubio Pectus excavatum severo, dislocación de hombro recurrente, osteoporosis Hipotonía severa, clonus bilateral Retraso en el neurodesarrollo Cobre: 40µg/dL Ceruloplasmina: 4 mg/dL PCR ATP7A</p>	<p>250µg/día SC de histidina de cobre  Edad de inicio: 14 meses (durante 2 años y medio)</p>	<p>El color del pelo y la piel se oscurecieron y disminuyeron significativamente los episodios de crisis convulsivas.</p>	<p>La posibilidad de existir una mejoría clínica mínima o mejorar la comodidad del paciente con el tratamiento tardío es una decisión que deberán de hacer los padres de los niños afectados, siendo ampliamente informados acerca de los riesgos y beneficios del mismo.</p>
<p>F.J. Ramos.</p> <p>Clinical Genetics. 2006; 69:363-366.</p>	<p>Reporte de caso</p> <p>NE 5</p>	<p>Descripción del caso</p>	<p>Pelo ensortijado y escaso Piel seca Hipoonía y retraso en el neurodesarrollo Atrofia cortical y ventriculomegalia Cobre: 34µg/dL Ceruloplasmina: 11.8 mg/dL PCR ATP7A</p>	<p>200µg/día SC de histidina de cobre incrementándose hasta 900µg/día Edad de inicio: 1 año (durante 8 años)</p>	<p>Los niveles de ceruloplasmina y cobre se normalizaron. Persistió el retraso neurológico severo, sin embargo tenía contacto social y nunca presentó crisis convulsivas. Mejoró la irritabilidad y tono muscular. Mejoró el trofismo del cabello.</p>	<p>Suponen que el genotipo del paciente influyó para que hubiera ausencia de crisis convulsivas y ligera mejoría en el neurodesarrollo a pesar del inicio tardío del tratamiento. Por lo que puede existir una correlación entre genotipo y respuesta al tratamiento.</p>

<p>S. Kaler, C. Holmes, D. Goldstein, J. Tang, S. Godwin, A. Donsante, C. Liew, S. Sato, N. Patronas</p> <p>The New England Journal of Medicine. 2008. 358:605-14.</p>	<p>Casos y controles históricos</p> <p>NE 3b</p>	<p>Evaluar la utilidad diagnóstica de los niveles plasmáticos de neuroquímicos, el efecto clínico de un diagnóstico temprano y las bases moleculares para la respuesta al tratamiento.</p>	<p>81 niños que estaban en riesgo para presentar enfermedad de Menkes por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antecedentes positivos de enfermedad de Menkes en la familia</li> <li>- clínica sugestiva</li> <li>- marcadores positivos</li> </ul>	<p>250µg c/12hrs SC de histidina de cobre hasta el año de edad y posteriormente 250µg/día SC</p>	<p>46 niños presentaron actividad deficiente de β dopamine hidroxilasa.</p> <p>Se encontró que el perfil neuroquímico tiene una gran sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad.</p> <p>Los pacientes con inicio temprano del tratamiento tuvieron una mayor supervivencia (92%) que los controles (13%).</p> <p>De los pacientes que tuvieron un adecuado desarrollo neurológico, uno presentaba una mutación que producía actividad parcial de la ATPasa.</p>	<p>La medición del perfil neuroquímico y el inicio temprano del tratamiento mejoraran el resultado clínico.</p> <p>Los pacientes que posean una mutación que no abola por completo la actividad de la ATPasa tendrán una mayor respuesta al tratamiento.</p>
--	--	--	--	--	--	--

## 8. BIBLIOGRAFIA

- 1) Menkes J.H.M., Alter M., Steigleder G., et al. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962; 29: 764-779.
- 2) Carbajal-Rodríguez L., Belmont-Martínez L., González-del Ángel A., Delgado-Falcón J., Duran C., Rodríguez-Herrera R., Barrios-Fuentes R., Zarco-Roman J., Flores-Díaz J. Síndrome de Menkes: caso clínico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; Vol. 59: 365-371.
- 3) Vulpe C., Levinson B., Whitney S., et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet* 1993; 3: 7-13.
- 4) Tumer Z., Vural B., Tonnasen T., Chelly J., Monaco A.P., Horn N. Characterization of the exon structure of the Menkes disease gene using vectorette PCR. *Genomics* 1995; 26: 437-442.
- 5) Peltonen L., Kuivaniemi H., Palotie A., Horn N., Kaitila I., Kivirikko K.I. Alterations in copper and collagen metabolism in the Menkes syndrome and a new subtype of the Ehlers-Danlos syndrome. *Biochemistry* 1983; 22: 6156-63.
- 6) Kenyon G.D., Harbach R.H., Guida W.C., Dou Q.P. Copper storage diseases: Menkes, Wilson's and Cancer, *Frontiers in Bioscience* 2004; 9: 2652-2662.
- 7) Linder M.C., Wooten L., Cerveza P., Cotton S., Shulze R., Lomeli N. Copper transport. *Am J Clin Nutr* 1998; 67, 5 Suppl: 965S-971S.
- 8) Smith V.V., Anderson G., Malone M., Sebire N.J. Light microscopic examination of scalp hair samples as an aid in the diagnosis of paediatric disorders: retrospective review of more than 300 cases from a single centre. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1294-1298.
- 9) Tumer Z., Horn N. Menkes disease: recent advances and new aspects. *J Med Genet* 1997; 34: 265-274.
- 10) Gu Y.H., Kodama H., Sato E., Mochizuki D., Yanagawa Y., Takayanagi M., Sato K., Ogawa A., Ushijima H., Lee C. Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement. *Brain Dev* 2002; 24, 7: 715-8.
- 11) Samson K. NIH Team Develops Test for Fatal Menkes Disease in Infant Boys. *Neurology Today* March 20, 2008.
- 12) Henkin R.I., Schulman J., Schulman C. Changes in total non-diffusible and diffusible plasma zinc and copper during infancy. *J Pediatr* 1973; 82: 831-837.
- 13) Kaler S., Holmes C., Goldstein D., Tang J., Godwin S., Donsante A., Liew C., Sato S., Patronas N. Neonatal Diagnosis and Treatment of Menkes Disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 605-14.

- 14) Lee E.S., Ryoo J.W., Choi D.S., Cho J.M., Kwon S.H., Shin H.S. Diffusion-Weighted MR Imaging of Unusual White Matter Lesion in a Patient with Menkes Disease. *Korean J Radiol* 2007; 8: 82-85.
- 15) White S.R., Reese K., Kaler S.G., et al. Spectrum of EEG findings in Menkes disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; 87: 57-61.
- 16) Silengo M, Valenzise M, Sorasio L and Ferrero GB. Hair as a diagnostic tool in dysmorphology. *Clin Genet* 2002; 62: 270–272.
- 17) Fister P., Rakus J., Rener Primec Z., Gnidovec Strazisar B. Menkes kinky hair disease. A case report. *Acta Dermatoven APA* 2006; 15(3): 126-130.
- 18) Sarkar B., Ligertat-Walsh K., Clarke J.T.R. Copper-histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr* 1993;123: 828-830.
- 19) Sheela S.R., Latha M., Liu P., Lem K., Kaler S.G. Copper-replacement treatment for symptomatic Menkes disease: ethical considerations. *Clin Genet* 2005; 68: 278–283.
- 20) Sfaello I., Castelnau P., Blanc N., Ogier H., Evrard P.H., Arzimanoglou A. Infantile spasms and Menkes Disease. *Epileptic Disorders* 2000; 2 (4), 227-30.
- 21) Rizzo C., Bertini E., Piemonte F., Leuzzi V., Sabetta G., Federici G., Luchetti A., Dionisi-Vici C. Oxidative abnormalities in Menkes disease. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 349-351.
- 22) George D.H., Casey R.E. Menkes Disease after Copper Histidine Replacement Therapy: Case Report. *Pediatric and Developmental Pathology* 2001; 4, 281–288.
- 23) Kirodian B.G., Gogtay N.J., Udani V.P., Kshirsagar N.A. Treatment of Menkes Disease with Parenteral Copper Histidine. *Indian Pediatrics* 2002; 39: 183-185.
- 24) Kanumakala S., Boneh A., Zacharin M. Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 391-398.
- 25) 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.
- 26) Sasaki G., Ishii T., Sato S., Hoshino K., Morikawa Y., Kodama H., Matsuo N., Takahashi T., Hasegawa T. Multiple polypoid masses in the gastrointestinal tract in patient with Menkes disease on copper-histidinate therapy. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 745–746.
- 27) Munakata M., Sakamoto O., Kitamura T., Ishitobi M., Yokoyama H., Haginoya K., Togashi N., Tamura H., Higano S., Takahashi S., Ohura T., Kobayashi Y., Onuma A., Iinuma K. The effects of copper-histidine therapy on brain metabolism in a patient with



Menkes disease: a proton magnetic resonance spectroscopic study. *Brain & Develop* 2005; 27: 297–300.

28) Ramos F.J. Late-onset treatment in Menkes disease: is there a correlation between genotype and response to therapy? *Clin Genet* 2006; 69: 363–366