



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

ENFERMEDAD DE MENKES: EXPERIENCIA EN 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO (2002-2012)

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. KATIA ARELLANOS HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. ADRIANA VALENCIA HERRERA

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, DF.

FEBRERO 2013





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

**ENFERMEDAD DE MENKES: EXPERIENCIA
EN 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO (2002-2012)**

DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
JEFE DE SERVICIO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA



DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
MÉDICO ADSCRITO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERRERA
MÉDICO ADSCRITO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

Hospital Infantil de México Federico Gómez

INDICE

ANTECEDENTES	1
MARCO TEÓRICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVO	18
METODOLOGIA	19
RESULTADOS	20
DISCUSION	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFIA	27
ANEXOS	29

ANTECEDENTES

La enfermedad de Menkes (OMIM 309400)¹, también llamada “enfermedad del pelo ensortijado”, es un defecto multisistémico letal del metabolismo del cobre, con un patrón de herencia recesivo ligado a X. Se caracteriza por alteraciones en el gen que codifica ATP7A el cual se encuentra en la región Xq13.3². Ésta es una proteína intercelular transportadora del cobre en el enterocito, lo que da lugar a absorción intestinal disminuida y por lo tanto menor transporte a los tejidos. Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de Menkes clásica incluyen degeneración neuronal, anomalías en el pelo –pili torti-, hipotermia, hipotonía, trastornos en la alimentación, alteraciones del tejido conectivo y esqueléticas, convulsiones mioclónicas, concentraciones sanguíneas de cobre y ceruloplasmina disminuidas y mortalidad en los primeros tres años de vida³. El ratón moteado, presenta mutaciones en el canal ATP7A y representa un modelo animal que ha permitido comprender que diversas mutaciones resultan en variaciones del fenotipo y de esta forma, en la expectativa de vida⁴.

Los primeros estudios de esta entidad tienen su origen en 1937 cuando científicos veterinarios australianos asociaron la deficiencia de cobre con desmielinización en borregos con ataxia; las madres se habían alimentado en pastizales con baja concentración de cobre durante el embarazo y sus crías mostraron desmielinización cerebral simétrica y cambios en la anatomía cerebral como la presentación de quiste porencefálico y cavitación. Reconocieron de esta manera, la participación fundamental del cobre en el neurodesarrollo de los mamíferos⁵.

La enfermedad de Menkes clásica fue descrita por primera vez en 1962 por John Menkes y sus colaboradores en la Universidad de Columbia en Nueva York. Ellos describieron 5 varones afectados en 4 generaciones de una familia con ascendencia inglesa-irlandesa, con un cuadro clínico caracterizado por deterioro neurológico, cabello escaso y ensortijado, falla en el crecimiento y muerte temprana; el pedigree de esta familia permitió establecer que seguramente se trataba de una entidad con herencia ligada a X⁶. En 1972, Danks detectó que el metabolismo del cobre se encuentra alterado en esta enfermedad⁷ y en 1973 describió la similitud entre el pelo ensortijado de los pacientes con enfermedad de Menkes y la lana frágil y quebradiza de las ovejas australianas criadas en áreas con baja concentración de cobre en el suelo; demostró la disminución sanguínea de cobre y ceruloplasmina en 7 pacientes con enfermedad de Menkes⁸.

Durante los siguientes 15 años, se realizaron descripciones adicionales de las características clínicas, bioquímicas y patológicas de los pacientes con enfermedad de Menkes, poniendo atención especial en el espectro fenotípico de la entidad. Además, se describió que el tratamiento con suplemento de cobre en los pacientes con la enfermedad clásica grave tenía poco impacto en la historia natural de la enfermedad. Se reconoció también, que existen formas leves de la enfermedad con alteraciones neurológicas menos profundas y se reconoció la

relación bioquímica entre la enfermedad de Menkes y el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IX o síndrome del cuerno occipital, sugiriendo que compartían el locus genético con diferencias en las manifestaciones neurológicas y del tejido conectivo y fundamentalmente en la sobrevida⁵.

En 1987 Kapur⁹, reportó una mujer con enfermedad de Menkes clásica condicionada por una traslocación balanceada cromosómica X-autosoma; el sitio de ruptura en el cromosoma X era el locus Xq13; esta observación inició diferentes líneas de investigación para identificar los genes codificados en este locus. En 1993, tres grupos independientes en San Francisco (Vulpe y colaboradores¹⁰, Oxford (Chelly y colaboradores)¹¹ y Michigan (Mercer y colaboradores)¹², clonaron el gen candidato para la enfermedad de Menkes. Describieron que el gen alterado codifica la proteína ATP7A, un transportador citoplasmático del cobre que se encuentra codificado en la región Xq13.3. Desde esa fecha, se han descrito alrededor de 357 mutaciones de este gen¹³.

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Menkes es una entidad rara, con una incidencia estimada en 1 caso por cada 40 000 a 360 000 recién nacidos. Una tercera parte de los niños afectados no tienen antecedentes familiares, representando mutaciones *de novo*. Esta entidad se presenta en todos los grupos étnicos y raciales, por lo que con base en la estimación anual de nacimientos mundial, se calcula que nacen 540 a 1350 niños con enfermedad de Menkes cada año^{5,14-15}.

Por ser la enfermedad de Menkes un trastorno con herencia recesiva ligada a X afecta casi exclusivamente a hombres; las mujeres son portadoras que no manifiestan síntomas, aún cuando existen algunos reportes de mujeres que expresan la enfermedad como consecuencia de defectos genéticos en el cromosoma X¹⁶.

La edad de inicio de la enfermedad es entre la semana 6 y 8 de vida, en que los padres detectan hipotonía, retraso en el desarrollo o crisis convulsivas⁵.

La expectativa de vida en niños con enfermedad de Menkes no puede predecirse, aún cuando la mayor parte de los pacientes muere antes de los 3 años de edad. Insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía es la principal causa de muerte, aunque se ha reportado que algunos pacientes con esta entidad mueren súbitamente sin existir una patología médica aguda aparente.

FISIOPATOLOGIA

Para poder comprender la fisiopatología del síndrome de Menkes, debemos conocer el metabolismo del cobre y el mecanismo molecular de la enfermedad.

Metabolismo normal del cobre.

El cobre es el tercer elemento traza más abundante en el organismo, después del hierro y el zinc y es fundamental para la función normal de diversas metaloenzimas cobre-dependientes que participan en procesos metabólicos importantes.

Se absorbe en el intestino delgado y una pequeña porción en el estómago; la absorción se ve facilitada por un transportador en la membrana celular denominado Ctr1 (proteína transportadora de cobre tipo 1), que ingresa el metal a la célula. Una vez dentro del citoplasma, el cobre sigue tres vías diferentes, la primera mediante el complejo citocromo oxidasa: COX17 que lo ingresa a la mitocondria para formar parte de los procesos de óxido-reducción; la segunda vía es mediada por la chaperona de cobre para superóxidodismutasa: CCS; y la tercera, por la chaperona para el transporte a los lisosomas: ATOX1 (proteína homóloga humana de la ATX1) que entrega el metal a las proteínas ATP7A/ATP7B. Las principales funciones de estas proteínas son anclaje del cobre a las diversas enzimas, unión del metal a las vesículas que posteriormente saldrán por exocitosis a la sangre y, por último, sacar el metal restante de la célula. Una vez en el

compartimiento vascular, el cobre se unirá a su proteína transportadora, la ceruloplasmina, que se encarga de llevarlo al hígado para la síntesis de enzimas (Figura 1)^{4,5}.

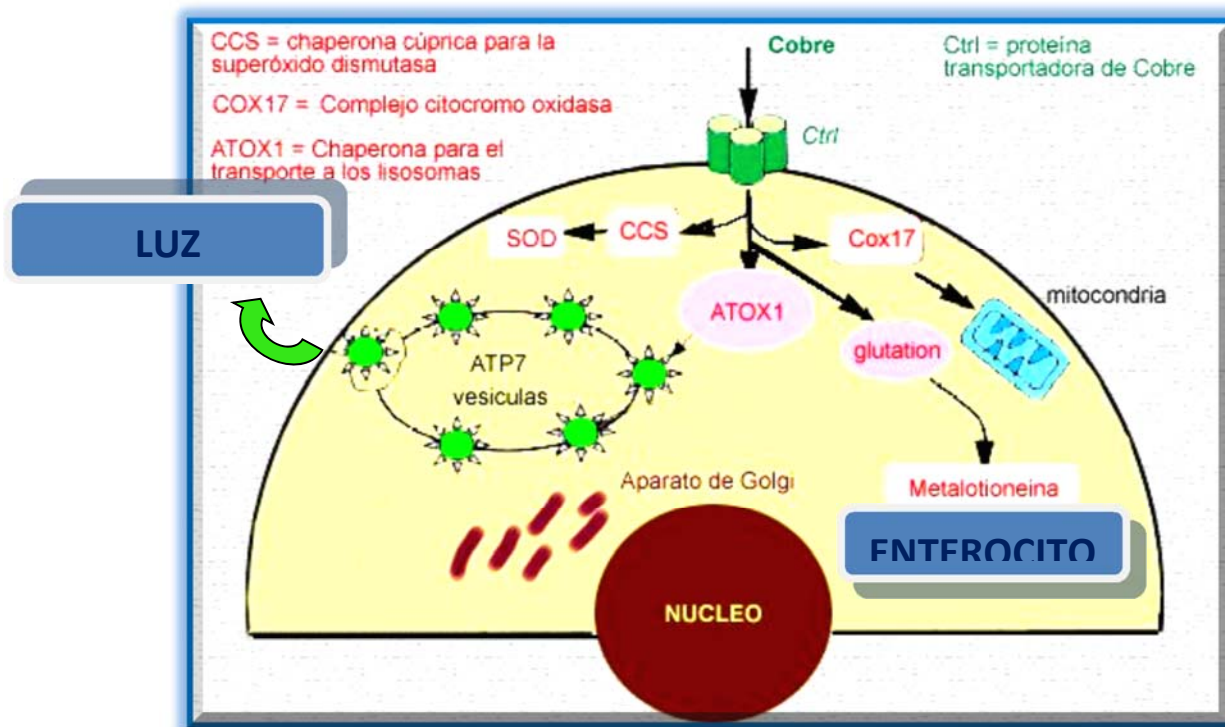


Figura 1. Esquema del transporte celular del cobre en el enterocito.

(<http://cienciadelatierra.files.wordpress.com/2010/03/cobre.jpg>)

Las principales funciones del cobre son actuar como cofactor de diversas enzimas, como la dopamina βhidroxilasa para la síntesis de neurotransmisores, citocromo C oxidasa para la síntesis de ATP, lisil oxidasa para la síntesis de matriz extracelular, tirosinasa para la síntesis de tiroxina y melatonina, sulfidril oxidasa y superóxido dismutasa para reacciones de óxido-reducción y ferroxidasa I y II en el metabolismo del hierro y ceruloplasmina como transportador plasmático de cobre. El cobre también se ha relacionado con la regulación del ritmo circadiano y es también necesario para la coagulación y la angiogénesis.

Los requerimientos basales diarios de cobre son de 900 µg, variando la ingesta diaria de acuerdo con la dieta. Los alimentos con alto contenido de este metal son té, papas, leche, chocolate, nueces y pollo.

Proteína de Menkes (ATP7A).

El gen para la proteína ATP7A está constituido por 23 exones, se encuentra en el brazo largo del cromosoma X en la región 13.3, cerca de la región del centrómero y codifica para una proteína del aparato de Golgi de 1500 aminoácidos, que forma parte de la familia de ATPasas con 8 dominios transmembrana y 6 sitios de unión al cobre¹⁵. Las principales funciones de la ATP7A es

transportar el cobre del citosol al aparato de Golgi en el intestino delgado y el cerebro, así como la exocitosis de las vesículas del metal a la sangre y su eliminación a través de la bilis o del intestino; facilita el paso del metal a través de la barrera hematoencefálica y la síntesis de matriz extracelular en el músculo; también ayuda a recuperar el cobre del túbulo colector a nivel renal^{3,15}.

Patología de la Enfermedad de Menkes.

En la enfermedad de Menkes existe mutación en la proteína ATP7A, lo que condiciona acumulación de cobre en el citoplasma del enterocito y su captación por metalotioneínas, que se activan por el exceso de cobre y captan este metal: a pesar de este exceso, hay déficit en otros sitios como en la mitocondria y en vías relacionadas con la superóxidodismutasa.

La incapacidad para la exocitosis genera un déficit sistémico relacionado con incapacidad para la excreción del cobre desde el enterocito, donde predomina la expresión de ATP7A; la diferencia fundamental con la enfermedad de Wilson, está dada por la expresión de cada isoforma, en diferentes órganos. En el hígado, el receptor ATP7B está relacionado con la enfermedad de Wilson. La expresión del ATP7A se da en el intestino, músculo, riñón, páncreas y cerebro.

La acumulación de cobre en el intestino resulta en una falla en la absorción, que condiciona deficiencia de cobre en el organismo. Las características clínicas de la enfermedad de Menkes pueden explicarse por la disminución en la actividad de las metaloenzimas dependientes de cobre (Tabla 1). El cobre también se acumula en los componentes de la barrera hematoencefálica y no puede ser transportado de los vasos sanguíneos a las neuronas^{5,18}.

Tabla 1. Enzimas dependientes de cobre y su relación con los síntomas en la enfermedad de Menkes^{4,18}.

Enzima	Actividad biológica	Síntomas
Citocromo C oxidasa	Respiración celular	Daño cerebral, hipotermia, hipotonía muscular, ataxia y falla respiratoria.
Tirosinasa	Formación de melanina	Hipopigmentación de pelo y piel
Sulfidril oxidasa	Unión de queratina	Anormalidades del pelo
Dopamina β-hidroxidasa	Producción de catecolaminas	Ataxia, hipotermia, hipotensión y diarrea
Lisil oxidasa	Enlaces cruzados de colágena y elastina	Ruptura prematura de membranas, cefalohemanoma, paladar alto y arqueado, enfisema, aneurismas arteriales, divertículos vesicales, hiperlaxitud articular y cutánea, hernias, osteoporosis, fracturas, hemorragia petequial y subdural, cicatrización anormal de heridas
Ceruloplasmina	Transporte de hierro y cobre	Anemia

Superóxidodismutasa	Eliminación de radicales libres	Degeneración del sistema nervioso Central
---------------------	---------------------------------	---

Alteración genética.

Las características fenotípicas de las mutaciones en la proteína ATP7A pueden dividirse en al menos tres categorías: enfermedad de Menkes clásica con muerte en la infancia temprana, enfermedad de Menkes leve con larga supervivencia y el Síndrome del cuerno occipital (OMIM 304150) que tiene la expresión clínica más leve. La herencia de la enfermedad de Menkes y del síndrome del cuerno occipital es recesiva ligada a X, por lo que los pacientes son típicamente del sexo masculino y sus madres son portadoras heterocigotas de la enfermedad. Existen algunos reportes de mujeres que expresan la enfermedad como consecuencia de defectos genéticos en el cromosoma X, como son traslocaciones balanceadas teniendo como punto de ruptura el gen de la enfermedad de Menkes o aneuploidia de cromosomas sexuales (por ejemplo síndrome de Turner) con mutación en el gen mencionado en el cromosoma X único^{13,18}.

Los pacientes con enfermedad de Menkes muestran una gran variedad de mutaciones en la proteína ATP7A. Møller describió que se han identificado al menos 357 mutaciones¹³; la inserción de bases es lo más frecuente en un 22%, seguidas de mutaciones *nonsense* (18%), deleciones (17%), *missense* (17%) y mutaciones en el sitio de empalme (16%)¹³.

No existe una correlación clara entre las diferentes mutaciones y el curso clínico de la enfermedad de Menkes. Lo anterior se subraya, por la presencia de variación en la expresión fenotípica inter e incluso intrafamiliar en pacientes con enfermedad de Menkes/síndrome del cuerno occipital que presentan la misma mutación de la proteína ATP7A.

Modelo animal.

El ratón moteado, el ratón moteado viable y el ratón manchado son modelos animales que han permitido el estudio de la forma clásica de la enfermedad de Menkes, la presentación leve y del síndrome de cuerno occipital, respectivamente⁵.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

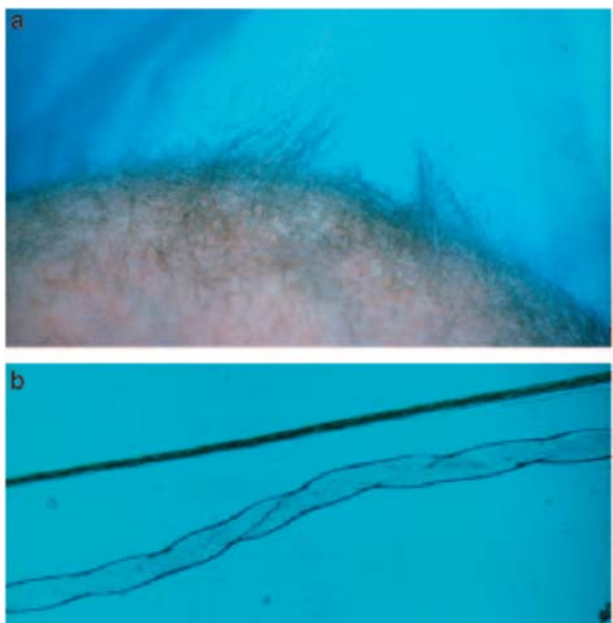
Las principales manifestaciones en el recién nacido son hipotermia por déficit de citocromo C oxidasa, hiperbilirrubinemia, microcefalia o braquicefalia, parto prematuro, palidez cutánea, mejillas prominentes y gran cantidad del contenido adiposo.



Las principales manifestaciones clínicas en la enfermedad de Menkes son deterioro neurológico progresivo, alteraciones del pelo, del tejido conectivo, de los vasos sanguíneos y en la cavidad oral.

Pelo.

El color del pelo, en la mayor parte de los casos, se describe como blanco, plata o gris. Este color es resultado de la reducción de melanina y una abundancia de tirosinasa, debido a que la pigmentación requiere el cobre como cofactor. El pelo tiende a ser corto, escaso, áspero, sin brillo y torcido; éstos cambios estructurales están constituidos principalmente por pili torti y moniletrix, pero también puede presentarse tricolorrexis y tricoptilosis. Estas alteraciones en la estructura del pelo se deben a la falla de la enzima dependiente de cobre responsable de las uniones disulfuro en la queratina del pelo, que clínicamente se percibe como pelo “ensortijado” o “plateado”. Las cejas generalmente comparten las características del pelo. La mayoría de estos signos empiezan a ser visibles a las 3 semanas de edad y se encuentran completamente manifiestos a los 3 a 4 meses de vida²⁰.



Cabello anómalo en un paciente con enfermedad de Menkes clásica. a) La apariencia acortada y engrosada, hipopigmentación. b) Microscopía de luz que muestra el cabello retorcido sobre su eje (pili torti). *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 511-8.

Tejido conectivo.

Las alteraciones en el tejido conectivo se deben a la alteración en la función de las enzimas dependientes de cobre como citocromo oxidasa, superóxidodismutasa, dopamina β-hidroxilasa y lisil oxidasa. Estas enzimas participan en la hematopoyesis, el metabolismo productor de energía, los mecanismos de unión de las fibras elásticas y colágenas, pigmentación de piel y pelo, mineralización ósea y formación de mielina. Pueden desarrollarse divertículos vesicales, con tendencia a la ruptura, peritonitis y muerte; asimismo, pueden desarrollarse hernias inguinales y umbilicales²⁰.

Sistema esquelético.

Los defectos del sistema esquelético incluyen huesos wormianos en el cráneo, frontal prominente, engrosamiento metafisiario de los huesos largos, osteoporosis y fracturas de las costillas, así como pectumexcavatum. Otros cambios óseos típicos incluyen la forma anormal de

la región proximal del radio que se asocia a luxación, así como las porciones distales de las clavículas en su unión con el acromion²⁰.

Vasos sanguíneos.

La arterias, especialmente en el cerebro, son tortuosas y en algunos casos aneurismales, con vasos colaterales que le dan la apariencia de “nube de humo”. La arterias abdominales pueden también ser tortuosas²⁰.

Aspectos pediátricos específicos.

Algunas características clínicas son comunes en los individuos afectados, incluyendo nacimiento prematuro con bajo peso al nacimiento, ictericia neonatal, inestabilidad térmica neonatal con tendencia a la hipotermia, deshidratación y dismiución en la presión sanguínea (secundaria a desequilibrio hipotalámico), hipotonía muscular con pobre sostén cefálico y disminución en la expresión facial con mejillas prominentes y flácidas y pabellones auriculares alargados. La respiración tiende a ser sonora y ruidosa. Algunas veces, los niños afectados presentan falla en el crecimiento, diarrea crónica, pobre desarrollo motor y cognitivo y crisis convulsivas de aparición temprana, con frecuencia antes del año de edad, con datos electroencefalográficos moderados a graves. Puede ocurrir regresión de la función cerebral y pérdida de la visión. Con el tiempo se hace más evidente la presencia de piel con cutis laxa e hipopigmentación. Una posible complicación es la presencia de esplenomegalia e hiperesplenismo, como consecuencia de aneurismas en la arteria esplénica²⁰⁻²¹.

Manifestaciones orales.

Las manifestaciones en la cavidad oral de la enfermedad de Menkes no son frecuentes y se caracterizan por paladar alto y arqueado, múltiples quistes azulados y fluctuantes en las encías que contienen líquido seroso estéril. Histológicamente estos quistes están recubiertos con epitelio escamoso no queratinizado. Se puede presentar hiperplasia gingival que puede ser lo suficientemente severa para originar desviación de la lengua con obstrucción secundaria de la vía aérea. También puede encontrarse falta de erupción de los dientes primarios y oclusión dental alterada²⁰.

Otras manifestaciones.

Puede presentarse anemia normocrómicanormocítica. Otros problemas que pueden presentarse incluyen estenosis pilórica, reflujo gastroesofágico y pólipos gástricos²⁰⁻²¹.

Esta entidad muestra variabilidad en su gravedad. Las manifestaciones de la enfermedad de Menkes pueden agruparse en tres tipos clínicos principales: clásica, leve y síndrome del cuerno occipital (Tabla 2)³. La forma clásica es la más grave, mientras que el síndrome del cuerno occipital es la forma más leve; además de estos extremos en la severidad de la enfermedad existen fenotipos intermedios.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Menkes^{3,20}.

<p>Clásica</p> <p>Hipotermia Retraso mental grave Crisis convulsivas Alteraciones en la alimentación Hipotonía muscular Alteraciones vasculares Cambios esqueléticos Divertículos vesicales Hiperlaxitud cutánea y articular. Retraso en el crecimiento Hipopigmentación Alteraciones en el pelo Muerte en la infancia temprana Cobre sérico y ceruloplasmina ↓↓ Acumulación intracelular de cobre +</p>
<p>Leve</p> <p>Alteraciones en el pelo Hiperlaxitud articular y cutánea Capacidad intelectual límite Ataxia Disartria Cobre sérico y ceruloplasmina ↓ Acumulación intracelular de cobre +</p>
<p>Síndrome del cuerno occipital</p> <p>Compromiso neurológico leve o ausente Capacidad intelectual normal o límite Tono muscular normal Hiperlaxitud articular y cutánea Hipotermia Alteraciones en el pelo Hipopigmentación Clavículas cortas y otras alteraciones esqueléticas Exostosis occipital</p>

Divertículos vesicales Cobre sérico y ceruloplasmina ↓ Acumulación intracelular de cobre +
--

Enfermedad de Menkes clásica.

- Es la forma más grave y la muerte ocurre típicamente antes del tercer año de vida. Frecuentemente el embarazo transcurre sin complicaciones, puede haber ruptura prematura de membranas y parto pretérmino. Los cefalohematomas y las fracturas espontáneas se observan ocasionalmente al nacimiento. En el periodo neonatal temprano pueden presentar ictericia prolongada, hipotermia, hipoglucemia y dificultad para la alimentación. Se ha reportado pectus excavatum y hernia umbilical e inguinal. El primer signo de enfermedad de Menkes puede ser cabello escaso y sin brillo que se vuelve enredado en lo más alto de la cabeza al 1-2 mes de vida. En este momento la apariencia puede ser descrita como “extraña”, con piel pálida, con abultamiento frontal u occipital, micrognatia, mejillas rechonchas, y facies inexpresiva. Sin embargo este aspecto en ocasiones es demasiado sutiles para llamar la atención. El desarrollo psicomotor inicial es normal hasta los 2-4 meses, y en este momento el niño deja de mostrar avances y gradualmente pierde alguno de los hitos del desarrollo adquiridos. La regresión es más obvia a los 5-6 meses de vida. La mayoría de los pacientes desarrollan convulsiones resistentes a la terapia a los 5-6 meses de vida. Síntomas adicionales son falla de medro, escasa aceptación de la vía oral, vómito y diarrea. El tono muscular habitualmente se encuentra disminuido en los primeros meses de vida, y posteriormente se sustituye por espasticidad y debilidad de las extremidades. Mientras la disfunción motora progresa, los movimientos espontáneos se vuelven limitados y los niños parecen letárgicos. Los pacientes son frecuentemente diagnosticados a los 3-6 meses de vida y esto frecuentemente a causa de las anomalías en el cabello. El cabello hipopigmentado o despigmentado recuerda y se siente como lana, es opaco y friable, especialmente en las áreas de fricción de la piel cabelluda, en las regiones temporal y occipital. Las anomalías vasculares, urogenitales y esqueléticas son numerosas. Los pacientes tienen pectus excavatum o carinatum, osteoporosis generalizada que conlleva a fracturas espontáneas. Las articulaciones son hiperextensibles, y la piel es seca y poco elástica. Es frecuente que se presente dermatitis seborreica. Las manifestaciones tardías son ceguera, hematomas subdurales y falla respiratoria. La mayoría de los pacientes fallecen en el 3° año de vida debido a infección, complicaciones vasculares o por la degeneración neurológica propiamente⁴.



Apariencia clínica de un paciente con enfermedad de Menkes clásica a las 3 semanas de vida. Nótese la piel laxa, la hipotonía. *Eur J Hum Genet 2010; 18: 511-8.*

Síndrome del cuerno occipital.

Es la forma más leve reconocida de enfermedad de Menkes, y su característica clínica principal está relacionada con alteraciones del tejido conectivo. La principal diferencia entre el síndrome del cuerno occipital y otras formas de enfermedad de Menkes es la observación radiográfica de los cuernos occipitales característicos. Estos son exostosis simétricas protruyentes desde el hueso occipital. El embarazo suele ser normal. La piel es arrugada y laxa al nacimiento, y puede haber hernia umbilical o inguinal. Conforme pasan los días hay hipotermia, ictericia, hipotonía y puede haber problemas para la alimentación. Toda la clínica se va tornando más obvia y los primeros signos que motivan la atención médica pueden ser diarreas intratables o infecciones de vías urinarias de repetición. A pesar de estos problemas el diagnóstico de síndrome del cuerno occipital se realiza alrededor de los 5-10 años de vida. El desarrollo motor está retrasado debido a la hipotonía y una inusual "torpeza". El peso es normal, con una leve desproporción con tronco alargado, tórax y hombros estrechos y xifosis toracolumbar o escoliosis, las deformidades del tórax son comunes. Las articulaciones son hipermóviles. La movilidad del codo está restringida por lo que hay una tendencia a la dislocación de los mismos. La facies gradualmente se vuelve distintiva. Características poco usuales incluyen cara larga y delgada, a menudo con la frente alta, ojos inclinados hacia abajo, nariz en forma de gancho o muy prominente, filtrum alargado, arco palatino alto, y orejas alargadas y prominentes. La laxitud de la piel es variable y puede incrementar con la edad, resultando en pliegues arrugados a los lados del tronco. El cabello usualmente no tiene anomalías importantes, algunos pacientes pueden tener cabello opaco e inusualmente grueso. Las hernias inguinales recurrentes son comunes. Las anomalías

vasculares como las venas varicosas son comunes y los aneurismas arteriales también han sido descritos. Un problema particular es la hipotensión ortostática. La capacidad intelectual está disminuida, o en límites bajos de la normalidad. El desarrollo puberal es normal. El curso clínico se caracteriza por diarrea crónica, divertículos urinarios con infecciones de vías urinarias de repetición, ocasionalmente rupturas vesicales, síncope ortostático e inestabilidad de las articulaciones en los miembros inferiores y limitación en las de los codos. Algunos pacientes requieren cirugía por xifosis toracolumbar severa y progresiva, desprendimiento espontáneo de retina o insuficiencia de la válvula mitral. La expectativa de vida es considerablemente mayor que en la enfermedad de Menkes, hay pacientes que superan los 50 años de vida⁴.



Radiografía de un paciente de 23 años con síndrome del cuerno occipital. La exostosis occipital está presente desde el nacimiento y se torna mas prominente con la edad. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 511-8.

Fenotipos intermedios.

Han sido descrito pacientes con menor gravedad en los síntomas e inicio más tardío de la enfermedad. Sin embargo estas formas intermedias no han sido bien categorizadas y se ha utilizado diferentes términos descriptivos como enfermedad de Menkes leve o de supervivencia larga⁴.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se integra mediante el cuadro clínico, los niveles disminuidos de cobre y ceruloplasmina en sangre y el estudio molecular del gen ATP7A. El cobre se transporta en sangre unido a la proteína ceruloplasmina. Las cifras normales en sangre oscilan entre 70-140 mcg/100 ml y es indetectable en orina. La ceruloplasmina en sangre oscila entre 20-60 mg/dL. En el periodo neonatal los niveles de cobre y ceruloplasmina deben ser interpretados con precaución, ya que pueden encontrarse bajos en neonatos sanos, por lo que deben realizarse después de las 3 semanas de vida. Para este momento se prefiere realizar análisis de catecolaminas (DOPA o dihidroxifenilglicol), indicativos de deficiencia de dopamina beta hidroxilasa, pudiendo ser la elección para un test diagnóstico rápido^{3,13,22}.

Otros estudios paraclínicos como cistouretrografía, arteriografía, tomografía computarizada, resonancia magnética y radiografías son útiles para detectar las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad de Menkes²².

Las radiografías de pacientes con enfermedad de Menkes clásica, muestran un número de anomalías específicas que son reminiscencias de la deficiencia de cobre, incluyen osteoporosis generalizada, reacción periósticadiafisaria, huesos wormianos en las suturas craneales.

El estudio confirmatorio para es la demostración del defecto molecular en ATP7A, sin embargo debido a la gran variedad de mutaciones observadas la detección del defecto genético en determinadas familias puede llevar tiempo.

En familias de riesgo sólo los fetos masculinos deben ser evaluados, y se debe realizar una determinación rápida del sexo mediante secuencias específicas de DNA para el cromosoma Y. En embarazos de riesgo donde la mutación familiar es desconocida, y el análisis bioquímico para la identificación del defecto genético acarrea un consumo de tiempo indeterminado se podrá realizar en el primer trimestre cuantificación de cobre total en vellosidades coriónicas, mediante activación de neutrones o absorción atómica, en el segundo trimestre la acumulación de cobre en células del líquido amniótico^{4,23}.

MICROSCOPIA DE LUZ

La microscopía de luz del cabello muestra cabellos aplanados y torcidos sobre su propio eje en ángulos de 180° (pili torti), con ejes de diámetro variable (moniletrix) y fragmentación a intervalos regulares (tricolorrex nodosa) los cuales ocurren en los sitios donde el pelo se encuentra torcido, que es el punto más débil del mismo⁴.





Microscopía de luz de un cabello con Pili torti. Se aprecia el retorcimiento sobre el propio eje del pelo. *J Am Acad Dermatol Vol 59, No. 1. Julio 2008.*



Microscopía de luz que muestra los nodos e internodos del pelo con moniletrix. *J Am Acad Dermatol Vol 59, No. 1. Julio 2008.*



Microscopía de luz de un cabello con trichorrhexis nodosa. Se describe como aspecto de dos brochas una frente a la otra. *J Am Acad Dermatol Vol 59, No. 1. Julio 2008.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye desórdenes de la glicosilación ya que cursan con cutis laxa; síndromes con pili torti como el síndrome de Bjornstad, síndrome de Crandall y alteraciones en el metabolismo del cobre como enfermedad de Wilson^{4,22}.

TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento son: inicio lo más temprano posible para evitar las manifestaciones neurológicas, evitar la absorción intestinal, asegurar que el cobre llegue al tejido cerebral y que se encuentre disponible para las funciones intercelulares. El único tratamiento que existe hasta el momento que cumple estos objetivos es el cobre histidina; la vía de administración es subcutánea con una dosis de 50 a 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de por vida. De esta forma, los niveles de ceruloplasmina se recuperan 2 a 3 semanas después de iniciar el tratamiento. Sin embargo, en la forma clásica de la enfermedad el pronóstico es pobre aún con tratamiento.

Existen informes en la literatura de casos tratados con otros medicamentos como pamidronato, con resultados satisfactorios sobre las anomalías esqueléticas, sin embargo no muestra ningún efecto sobre las alteraciones nerviosas³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Menkes es un defecto multisistémico letal del metabolismo del cobre, con variabilidad en la expresión y gravedad de la enfermedad. Tiene un patrón de herencia recesivo ligado a X y es secundario a alteraciones en el gen que codifica ATP7A, una proteína intercelular transportadora del cobre en el enterocito. Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de Menkes son secundarias a disminución en la actividad de las metaloenzimas dependientes de cobre.

Los pacientes con enfermedad de Menkes muestran una gran variedad de mutaciones en la proteína ATP7A. Se han identificado al menos 357 mutaciones, sin existir correlación clara entre las diferentes mutaciones y el curso clínico de la enfermedad.

Es una entidad extremadamente rara, con una incidencia estimada en 1 caso por cada 40 000 a 360 000 recién nacidos. Una tercera parte de los niños afectados no tienen antecedentes familiares, representando mutaciones *de novo*. Estos reportes corresponden a series norteamericanas y europeas, en México desconocemos la incidencia, si se trata de casos familiares o mutaciones de novo, los tipos clínicos más frecuentes en nuestra población y las principales manifestaciones en nuestros pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Menkes es una entidad extremadamente rara, con una incidencia estimada de 1 caso por cada 40 000 a 360 000 recién nacidos. En México existen reportes aislados de la enfermedad y no contamos con series de casos de los centros de concentración pediátrica en nuestro país.

En la literatura mundial se encuentra descrita una gran variabilidad en la expresión y gravedad de la enfermedad, así como la posibilidad de casos familiares o mutaciones *de novo*. En nuestra población desconocemos los tipos clínicos que se presentan, las principales manifestaciones clínicas y el comportamiento genético observado.

OBJETIVO GENERAL

- Describir la frecuencia de presentación de la Enfermedad de Menkes en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre enero de 2002 y mayo de 2012.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad de Menkes.
- Describir las alteraciones en el pelo encontradas en los pacientes con enfermedad de Menkes en el periodo de estudio.
- Describir la evolución clínica de los pacientes con enfermedad de Menkes en el periodo de estudio.
- Describir el tipo de herencia o si corresponde a mutaciones de novo.

METODOLOGÍA

- a. Lugar de estudio
 - Servicio de Dermatología Hospital Infantil de México Federico Gómez
- b. Tipo de estudio
 - Retrospectivo, transversal
- c. Diseño del estudio
 - Observacional
- d. Población del estudio
 - Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Menkes que hayan acudido al Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre enero de 2002 y mayo de 2012.
- e. Criterios de selección
 - Criterios de inclusión
 1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Menkes.
 2. Que hayan asistido al Hospital infantil de México “Federico Gómez” en el periodo de enero 2002- mayo 2012.
 - Criterios de exclusión
 1. Expedientes no disponibles para revisión
 - Criterios de eliminación
 1. Información incompleta en el expediente clínico
- f. Descripción del estudio

Se realizó la solicitud al archivo médico del Hospital Infantil de México la búsqueda de los registros de expedientes etiquetados con diagnóstico de enfermedad de Menkes para la evaluación de los mismos con ayuda de una hoja recolección de datos (anexo 1), registrando los datos demográficos, características clínicas, patrón histopatológico, tratamiento y evolución del padecimiento durante un periodo de 15 años y se procedió a registrar los datos solicitados en la misma.

RESULTADOS

Se solicitó información al servicio de archivo clínico del Hospital Infantil de México, buscando por diagnóstico “enfermedad de Menkes”, “síndrome de Menkes”, “pili torti”. En base a lo mencionado nos fueron referidos 2 registros de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Menkes en el periodo comprendido desde 1990-2012. Se inició la revisión de los expedientes y se recolectaron datos en hojas específicas (Ver anexo 1). En base a la información consignada en los expedientes obtuvimos los siguientes resultados:

En cuanto al sexo afectado encontramos que el 100% son del sexo masculino, ya que de los 2 pacientes reportados en el lapso ya indicado, los 2 son de sexo masculino.

La media de edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue 1 año 3 meses, con un rango desde los 7 meses hasta los 2 años, sin embargo la sintomatología en ambos casos inició antes de los 5 meses de vida. Tabla 1

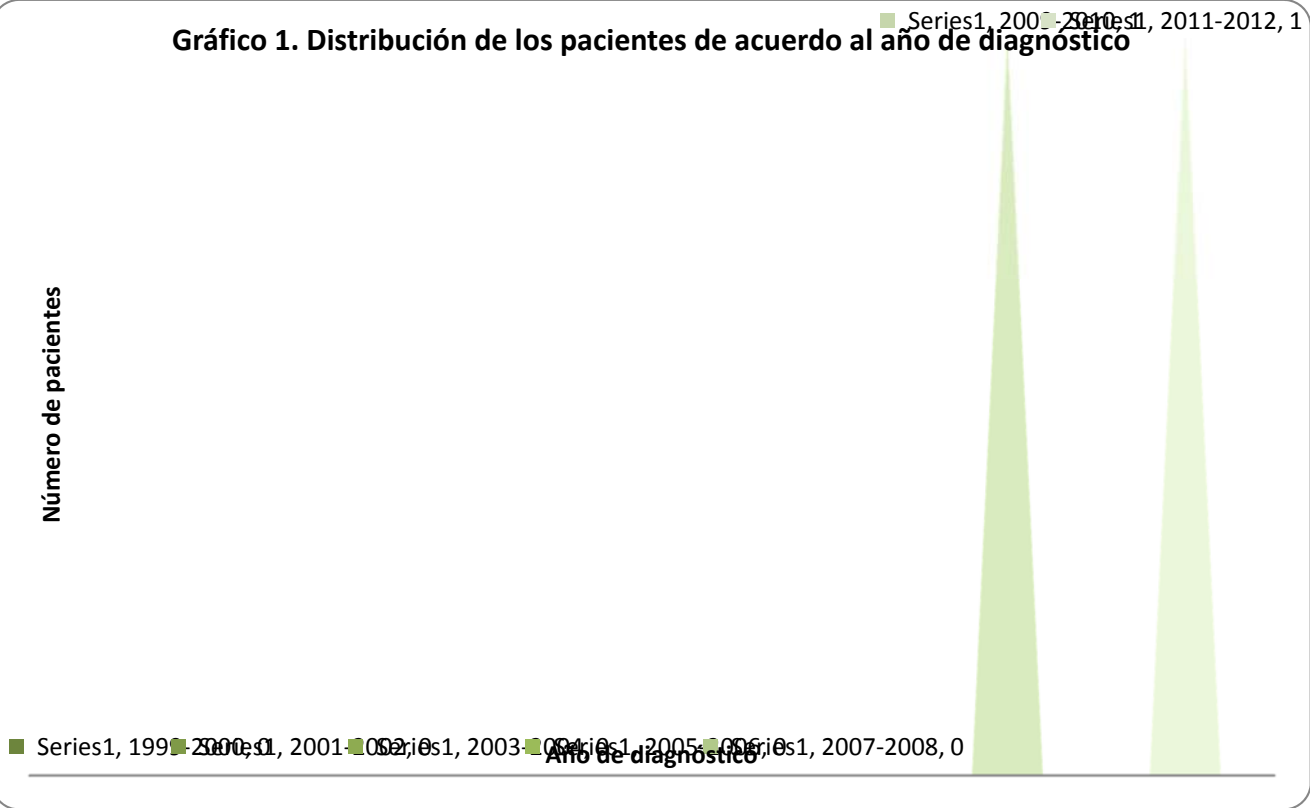
Tabla 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Menkes de acuerdo a la edad al momento del diagnóstico	
Paciente	Edad
1	7 meses
2	2 años

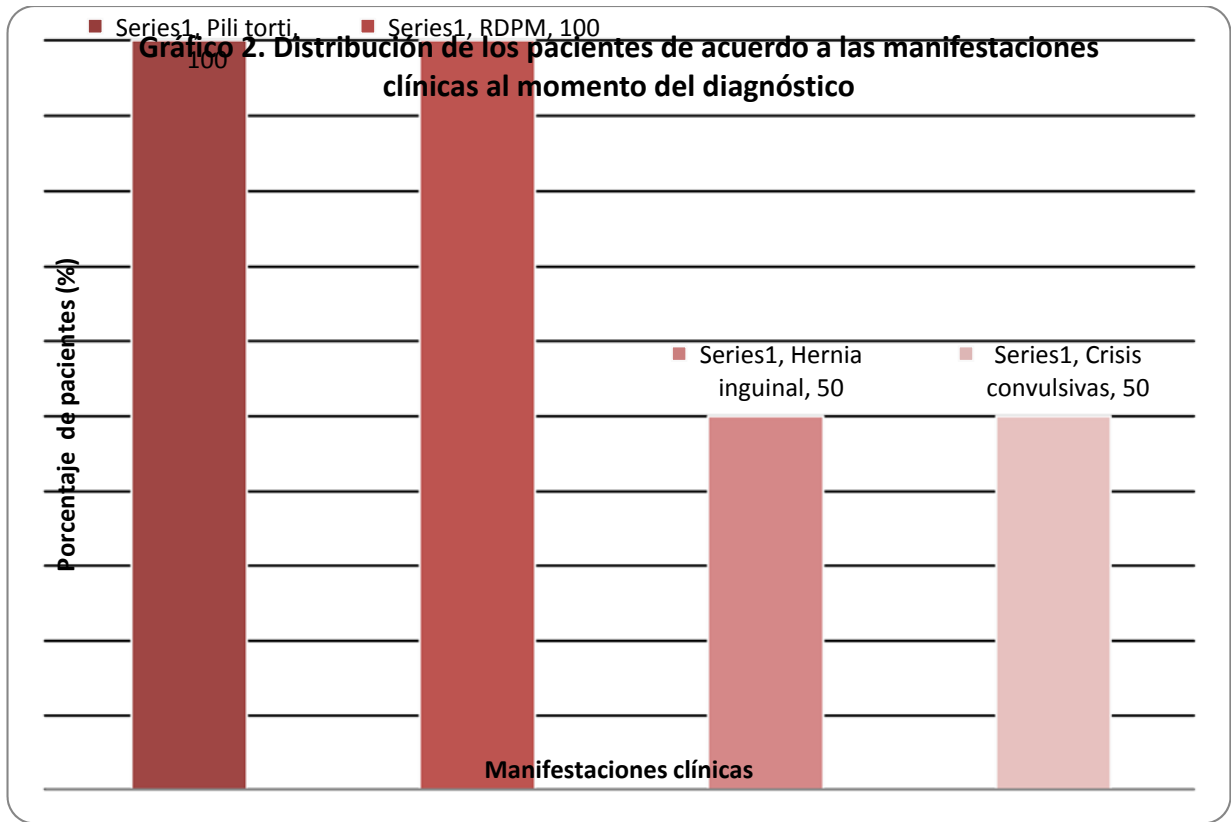
En el periodo determinado para el estudio (1990-2012) se presentaron 2 casos de Enfermedad de Menkes en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, con la siguiente distribución: 1 caso en el año 2010 y 1 caso en el año 2012. Debido que es una entidad rara y frecuentemente subdiagnosticada el número de casos fue de aproximadamente 2 cada 10 años. Gráfico 1.

Ninguno de los pacientes presenta historia familiar de este padecimiento. De las características mencionadas para sospecha diagnóstica de síndrome de Menkes ambos presentaron el pelo hipopigmentado, el cual fue el motivo de consulta para el servicio de Dermatología. También se encuentra consignado en el expediente el retraso del desarrollo psicomotor, y en un paciente hernias inguinales y crisis convulsivas. Así encontramos que de las principales anomalías descritas se encontraron en el 100% y las hernias y crisis convulsivas en el 50%. Gráfico 2.

Gráfico 1. Distribución de los pacientes de acuerdo al año de diagnóstico

Número de pacientes





De los 2 pacientes estudiados, el análisis con microscopía electrónica del cabello mostró pelo con retorcimientos sobre su propio eje de 180° a intervalos regulares, compatible con pili torti.



Microfotografía de pelo con pili torti en uno de los pacientes con Síndrome de Menkes

En cuanto a los estudios de laboratorio revisados, destacan las determinaciones de cobre en sangre, resultando en ambos pacientes muy por debajo de los niveles de referencia, en un paciente de 23 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y en nuestro otro paciente 9.3 $\text{ng}/\mu\text{l}$. Los niveles de ceruloplasmina también se encontraban bajos, de 7.9 $\text{ng}/\mu\text{l}$ y 9.3 $\text{ng}/\mu\text{l}$.

El tratamiento en ambos casos fue dirigido a las manifestaciones neurológicas como las crisis convulsivas, nutricional y quirúrgico. Sin embargo en nuestro país no se cuenta con cobre-histidina, por lo que no ha podido iniciarse el tratamiento específico para el síndrome de Menkes.

En cuanto a la evolución clínica, nuestro paciente con enfermedad de Menkes cuyo diagnóstico se realizó de forma más tardía falleció en nuestro hospital a causa de anemia severa y choque hipovolémico.

El segundo paciente, con diagnóstico realizado a los 7 meses de vida, se encuentra en tratamiento multidisciplinario por parte de dermatología, neurología, gastrónutrición, cirugía, genética y rehabilitación. Se está en espera de obtener el cobre-histidina parenteral para poder iniciar tratamiento específico. Presentamos a continuación imágenes clínicas tomadas en la consulta externa de dermatología del paciente que actualmente se encuentra en seguimiento.



Imagen 1. Masculino de 7 meses de edad con diagnóstico de Enfermedad de Menkes. Se observa el cabello hipopigmentado, escaso, sin brillo, de aspecto lanoso, así como la piel formando repliegues y la posición dada por la hipotonía.



Imagen 2. Acercamiento para resaltar las características del cabello ya mencionadas, donde podemos también observar la facies gruesa, con puente nasal ancho

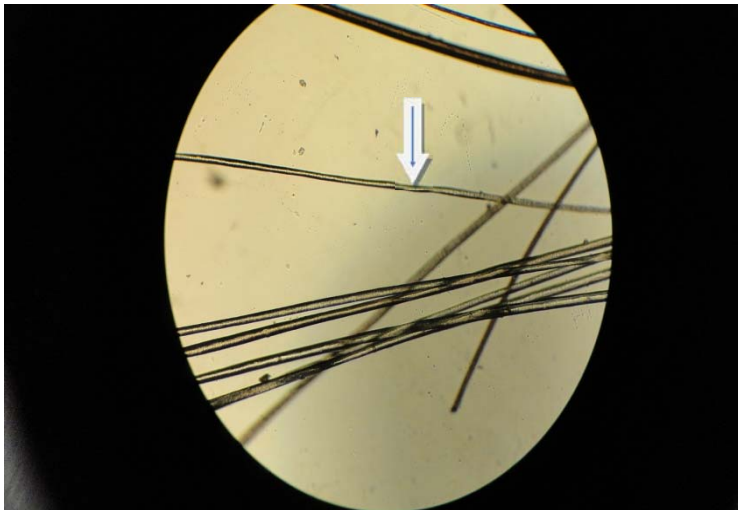


Imagen 3. Microscopía óptica del pelo del paciente, donde podemos encontrar los giros sobre el propio eje del cabello, de 180°.

DISCUSIÓN

De acuerdo a lo referido en la literatura, la enfermedad de Menkes es un error innato del metabolismo del cobre muy raro, con una incidencia muy baja, aunque podría deberse a que se trata de una enfermedad subdiagnosticada. Durante la revisión de 10 años en el Hospital Infantil de México tenemos que en nuestra institución se encontró una frecuencia de 2 casos. También conforme a lo descrito en la literatura los casos reportados son del sexo masculino por tratarse de una enfermedad ligada al cromosoma X. La edad referida en la literatura para el inicio de la sintomatología es aproximadamente a los 3 meses de vida, en el caso de nuestros pacientes ambos tenían desde el nacimiento el cabello hipopigmentado con pili torti, y el retraso del

desarrollo psicomotor se inició a los 3 meses de vida, siendo ya evidente a los 6 meses de edad. Las crisis convulsivas de acuerdo a lo revisado son descritas como de difícil control, lo cual concuerda con nuestra población en la que se llegó a necesitar doble manejo anticonvulsivante.

En cuanto a estudios paraclínicos en ambos pacientes se realizaron estudios para determinación de cobre y ceruloplasmina en sangre, los cuales resultaron muy por debajo de los valores normales, lo cual sumado al cuadro clínico ya descrito confirmó el diagnóstico de síndrome de Menkes. No contamos con estudio genético, ya que como se menciona hay múltiples mecanismos por los que el gen ATP7A puede estar afectado para producir esta enfermedad.

En las imágenes de microscopía de los pelos se encontró la imagen en pili torti característica de esta enfermedad. En la literatura también se describe moniletrix y tricorrexis nodosa, en nuestros pacientes no se encontró ninguna de estas dos alteraciones.

De acuerdo a lo consignado en el expediente clínico y correlacionando con podemos inferir que el caso del paciente finado se trató de una enfermedad de Menkes clásica, ya que la historia natural de la enfermedad comparte muchos puntos importantes, como edad de inicio de la sintomatología que fue dentro de los 3 primeros meses de vida, las características del cabello desde el nacimiento, el retraso del desarrollo psicomotor muy evidente ya a los 6 meses de vida, las crisis convulsivas de difícil control, las hernias inguinales que ameritaron varias intervenciones quirúrgicas, las dificultades para la alimentación que fueron paliadas con gastrostomía y finalmente la muerte a una edad temprana.

En el caso del paciente que continúa en seguimiento en nuestra institución la posibilidad diagnóstica indica a fenotipos intermedios o leves de la enfermedad de Menkes, ya que a pesar de tener el diagnóstico confirmado por niveles de cobre y ceruloplasmina bajos el comportamiento clínico ha sido más benigno, el paciente se encuentra libre de crisis convulsivas, en el aspecto neurológico ha logrado algunos hitos del desarrollo que se conservan, y a pesar de no tener tratamiento específico con cobre-histidina ha logrado llegar a los 20 meses de vida en regulares condiciones generales, considerando la enfermedad de base.

Asimismo ya que ninguno de los dos pacientes cuenta con antecedentes familiares de enfermedad de Menkes las posibilidades indican que se trata de mutaciones de novo, por lo cual el estudio genético sería interesante para comparar con las múltiples mutaciones descritas para el gen, sin embargo no es determinante para el consejo genético, para el tratamiento, ni para el pronóstico de la enfermedad.

CONCLUSIONES



La enfermedad de Menkes es un defecto multisistémico letal del metabolismo del cobre muy raro. Puede encontrarse subdiagnosticada por el desconocimiento de la entidad por los médicos de primer contacto.

La enfermedad de Menkes presenta herencia recesiva ligada a X, por lo que los pacientes son típicamente del sexo masculino y sus madres son portadoras heterocigotas de la enfermedad.

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes que presenten deterioro neurológico progresivo, alteraciones del pelo, del tejido conectivo, de los vasos sanguíneos y en la cavidad oral.

El estudio microscópico del pelo es un procedimiento sencillo, no invasivo y barato que nos permite detectar alteraciones en la estructura del pelo. En la enfermedad de Menkes este hallazgo puede ayudarnos a realizar diagnóstico temprano de la enfermedad. El color del pelo, en la mayor parte de los casos, es blanco, plata o gris. El pelo tiende a ser corto, escaso, áspero, sin brillo y torcido; El hallazgo más común es pili torti, pero también puede presentarse moniletrix, tricurrexis y tricoptilosis.

El diagnóstico debe confirmarse con el hallazgo de niveles de cobre y ceruloplasmina bajos en sangre. En pacientes menores de 3 semanas la determinación de catecolaminas (DOPA o dihidroxifenilglicol), puede ser un método de diagnóstico rápido.

El diagnóstico temprano de la enfermedad es importante, ya que el inicio del tratamiento específico con cobre-histidina puede evitar el desarrollo o progresión de las manifestaciones neurológicas en los casos leves, con fenotipo intermedio o en el síndrome de cuerno occipital. En la enfermedad de Menkes clásica el pronóstico es pobre aún con tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Search OMIM: <http://omim.org/entry/309400>
2. Kodama H, Murata Y. Molecular genetics and pathophysiology of Menkes' disease. *PediatrInt* 1999; 41: 430-5.
3. Londoño HL. Enfermedad de Menkes. *MedUNAB* 2010; 13: 169-172.
4. Turner Z, Møller LB. Menkes' disease. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 511-8.
5. Kaler SG <http://emedicine.medscape.com/article/946985-overview> Updated: Mar 22, 2012.
6. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, et al. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962; 29: 764-779.
7. Danks DM, Campbell PE, Walker-Smith J, et al. Menkes' kinky-hair syndrome. *Lancet*. May 20 1972;1(7760):1100-2.
8. Danks DM, Cartwright E, Stevens BJ, Townley RR. Menkes' kinky hair disease: further definition of the defect in copper transport. *Science*. Mar 16 1973;179(78):1140-2.
9. Kapur, S., Higgins, J. V., Delp, K., Rogers, B. Menkes syndrome in a girl with X-autosome translocation. *Am. J. Med. Genet.* 1987;26: 503-510.
10. Vulpe, C., Levinson, B., Whitney, S., Packman, S., Gitschier, J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nature Genet.* 1993;3: 7-13.
11. Chelly, J., Tumer, Z., Tonnesen, T., Petterson, A., Ishikawa-Brush, Y., Tommerup, N., Horn, N., Monaco, A. P. Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nature Genet.* 1993; 3: 14-19.
12. Mercer, J. F. B., Livingston, J., Hall, B., Paynter, J. A., Begy, C., Chandrasekharappa, S., Lockhart, P., Grimes, A., Bhawe, M., Siemieniak, D., Glover, T. W. Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nature Genet.* 1993; 3: 20-25.
13. Møller LB, Mingensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes' disease: genotype-phenotype correlation. *Biochimie* 2009; 91: 1273-7.
14. Ramos Fernández JM, G. Aparicio Meix LJM, Briones F, et al. Enfermedad de Menkes con citocromo oxidasa normal en fibroblastos: Presentación de un caso y puesta al día. *AnEspPediatr* 1998;49: 85-88.
15. León García et. al. Estado actual de la enfermedad de Menkes en México. *Salud Pública de México*. vol. 54, no. 2, marzo-abril de 2012.
16. Turner Z, Horn N. Menkes disease: recent advances and new aspects. *J Med Genet* 1997; 34: 265-274.
17. Kodama H, Murata Y. Molecular genetics and pathophysiology of Menkes' disease. *PediatrInt* 1999; 41: 430-5.
18. Kodama H, Fujisawa Ch, Bhadhprasit W. Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders – focus on neurologic aspects. *Brain & development* 2011; 33: 243-251.
19. Chang CH. <http://emedicine.medscape.com/article/1180460-overview>
20. Schachner L, et al. *Pediatric Dermatology*. Elsevier 2010. Fourth edition 519-521.

21. Kaler SG. Metabolic and molecular bases of Menkes disease and occipital horn syndrome. *PediatrDevPathol* 1998; 1: 85-98.
22. Tümer Z, et. al. Clinical Utility gene card for: Menkes disease. *EuropeanJournal of Human Genetics* 2011; 19; doi:10.1038/ejhg.2011.56.
23. de Bie, Muller, Wijmenga, et. al. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. www.jmedgenet.com

ANEXOS

ANEXO 1: Enfermedad de Menkes: Revisión de 10 años en el Hospital Infantil de México (2002-2012) Tablas de recolección de datos.

I. EXPEDIENTES

CODIGO DE EXPEDIENTE	REGISTRO	NOMBRE DEL PACIENTE

II. EPIDEMIOLOGÍA

CODIGO DE EXPEDIENTE	SEXO	ORIGEN	EDAD AL DX	EDAD ACTUAL	CONOCIDO HIM 1ª VEZ	FECHA DE DIAGNÓSTICO	MICROSCOPIÍA DE LUZ (SI/NO)	FECHA DE NACIMIENTO

III. TRATAMIENTO

CODIGO DE EXPEDIENTE	TRATAMIENTO UTILIZADO