



RELATO DE CASO

Síndrome de Menkes: relato de caso em irmãos

Menkes disease: report of two cases in siblings

Camille Fernandes Aguiar¹, Flávia Coan Antunes¹, João Moreno-Filho², Kellen Meneghel de Souza³, Eugênio Grillo⁴, Jaime Lin⁵

Resumo

A Síndrome de Menkes ou tricopoliodistrofia é uma desordem neurodegenerativa de caráter recessivo, ligada ao cromossomo X, caracterizada por um distúrbio no transporte e metabolismo do cobre. O diagnóstico é sugerido pela tríade clássica dos fatores clínicos (atraso no desenvolvimento, degeneração neurológica e má formação dos cabelos) e com a demonstração da redução dos níveis séricos de cobre e ceruloplasmina. Relata-se o caso de dois irmãos, diagnosticados com Síndrome de Menkes, enfatizando-se ainda, a raridade desse acontecimento e os tratamentos atuais de eficácia limitada.

Descritores: Síndrome de Menkes. Cobre. Ceruloplasmina.

Abstract

Menkes syndrome or Twisted Hair Syndrome and trichopolyodistrophy is a rare, X-linked recessive neurodegenerative disorder, characterized by a disturbance in copper metabolism. The diagnosis is clinically suggested by the classic triad of features (developmental delay, neurological degeneration and malformation of the hair) and with the demonstration of reduction of serum copper and ceruloplasmin. We report on the case of two brothers, diagnosed with Menkes syndrome, emphasizing also the rarity of this event and the current treatments of limited effectiveness.

Keywords: Menkes syndrome. Copper. Ceruloplasmin.

1. Acadêmicas do curso de Medicina – Departamento de Biologia, Saúde e Ciências Sociais- Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Tubarão, SC.

2. Médico Neurorradiologista - Hospital Nossa Senhora da Conceição - Tubarão, SC.

3. Médica Pneumopediatra – Mestrado - Departamento de Biologia, Saúde e Ciências Sociais – Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL - Tubarão, SC.

4. Médico Neurologista Pediátrico – Doutorado – Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis, SC.

5. Médico Neurologista Pediátrico – Mestrado – Departamento de Biologia, Saúde e Ciências Sociais – Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Tubarão, SC.

Introdução

A síndrome de Menkes (SM) ou tricopoliodistrofia foi inicialmente descrita em 1962 por Menkes et al.¹ sendo que sua fisiopatologia envolvendo um defeito bioquímico do metabolismo do cobre só foi elucidado dez anos após². É uma desordem neurodegenerativa de caráter recessivo, ligada ao cromossomo X, considerada rara, com uma prevalência de cerca de 1 caso para cada 300.000 nascidos vivos^{3,4}.

Clinicamente, caracteriza-se por degeneração neurológica progressiva com deterioração psicomotora, epilepsia e anormalidades dos tecidos conjuntivos associados a alterações na formação dos fios de cabelo⁵. As alterações capilares são consideradas únicas e encontradas apenas nessa condição sendo elas: pili torti (cabelo torcido em torno do seu próprio eixo); moniletrix (variações no diâmetro ao longo do fio de cabelo) e; tricorrexia nodosa (fraturas no fio de cabelo em intervalos regulares)⁵⁻⁶.

Relatamos o caso de dois irmãos com quadro clínico clássico de SM sendo ainda discutidos os aspectos clínicos, de neuroimagem e de tratamento.

Relato dos casos

Primeiro caso: O primeiro irmão, branco, masculino, apresentou história gestacional sem intercorrências, tendo nascido de parto cesáreo, prematuro com trinta e sete semanas de idade gestacional. Com 15 dias de vida iniciou quadro de dificuldades alimentares, necessitando de sonda enteral instalada com um mês de vida. Com dois meses de vida apresentou primeiros episódios de crises epiléticas caracterizados por posturas tônicas generalizadas. Em relação ao desenvolvimento neurológico, apresentou sorriso social aos três meses de idade, nunca adquirindo sustento cefálico. Ao exame neurológico, com sete meses, apresentava acentuada hipotonia e hipotrofia generalizada (inclusive de musculatura bulbar), arreflexia generalizada associada à presença de cabelos com fios finos e quebradiços (pili torti), (Figura 1A). Realizou RM de crânio que evidenciou comprometimento da substância branca e região subcortical dos lobos temporais (Figura 2A e B). Paciente veio a óbito aos oito meses de vida, após disfunção respiratória

Segundo caso: O segundo irmão, branco, masculino, apresentou história gestacional também sem intercorrências, nascido de parto cesáreo, prematuro com trinta e seis semanas de idade gestacional, sete meses após o óbito do irmão. Amamentou até os dois meses de vida. Aos sete meses de idade, apresentou episódios frequentes de dispnéia intensa e sibilância. Em relação ao de-

envolvimento neurológico, aos sete meses de idade, não rolava, não apresentava sustento cefálico e dorsal, não articulava palavras, apresentava hipotonia, hipotrofia e arreflexia generalizada. Com um ano e quatro meses de idade, não caminhava, não formulava palavras, nem identificava objetos. Possuía cabelos escassos, com fios finos e quebradiços (pili torti), (Figura 1B). Realizou TC de crânio que evidenciou intensa atrofia cerebral e cerebelar (Figura 2 C e D) Paciente cursou ao óbito com um ano e cinco meses de idade, após quadro de pneumonia, anemia, colite pseudomembranosa e insuficiência renal aguda, que evoluíram para choque hipovolêmico seguido de parada cardiorrespiratória (PCR).

Em ambos os casos, investigação laboratorial mostrando níveis séricos baixos de ceruloplasmina e cobre sérico, confirmaram o diagnóstico de SM.

O Comitê de Ética Hospitalar aprovou este relato de caso, bem como os parentes do paciente assinaram o consentimento informado para publicação.

Discussão

O espectro clínico da SM é extremamente variável apresentando algumas variantes clínicas a saber: forma neonatal caracterizado por múltiplas fraturas e comprometimento vascular extenso levando ao óbito precoce; forma clássica caracterizada por apresentarem-se previamente híginas até os dois ou três meses de idade quando se iniciam os sintomas⁵.

Na forma clínica clássica da SM os pacientes apresentam os primeiros sintomas por volta dos três meses de idade com sinais de atraso no desenvolvimento neurológico, hipotonia, epilepsia refratária a tratamento medicamentoso e falência do crescimento. Após o início dos sintomas, a deterioração neurológica passa a dominar o quadro clínico⁵. Fenotipicamente, os pacientes apresentam fâscies de querubim (a face arredondada lembra as pinturas de anjos renascentistas), cabelos curtos, esparsos e característicos (pili torti, moniletrix e tricorrexia nodosa)⁵.

A história e a apresentação clínica típica presente em nossos casos foi altamente sugestiva para a SM.

Geneticamente, a SM é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, causada pela mutação no gene ATP7A do transportador de cobre, o que reflete na diminuição da atividade de enzimas que requerem o cobre como co-fator, sendo os achados clínicos encontrados diretamente relacionados a esta disfunção⁷. Em nossos pacientes a ausência de relato de consanguinidade por parte dos pais dos pacientes, revela a importância de se inquirir ativamente a respeito do grau de parentesco,

especialmente em se tratando de cidades pequenas, do interior do país, onde graus de parentesco distantes podem passar despercebidos.

Radiologicamente, em nosso primeiro paciente, evidenciou-se, através da RM de crânio acometimento de substância branca dos lobos temporais e no segundo paciente, através de TC de crânio importante atrofia cerebral e cerebelar. Ambas as situações refletem, fisiopatologicamente, o defeito do metabolismo do cobre da SM no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC).

Na SM, mutações do gene ATP7A comprometem a absorção intestinal do cobre, comprometendo o funcionamento de diversas enzimas cobre-dependentes como: citocromo oxidase, lysil oxidase, tirosinase e monoamino oxidase, levando ao atraso no desenvolvimento do SNC (comprometendo a substância branca cerebral como no primeiro caso) e comprometendo o desenvolvimento dos vasos sanguíneos subdurais (levando a atrofia cortical vista no segundo caso)⁶⁻⁷. Deve-se atentar para o fato de que a atrofia cortical juntamente com o comprometimento vascular pode levar a grandes hematomas subdurais podendo ser clínico e radiologicamente confundido com quadros de trauma ou violência infantil (shaken baby syndrome)⁶.

Até o momento, o tratamento considerado mais eficaz é através da reposição parenteral de cobre, na forma de acetato de cobre (endovenoso) ou histidinato de cobre (subcutâneo)⁵. Benefícios neurológicos, no entanto, não são observados quando o tratamento se inicia após os 2 meses de vida².

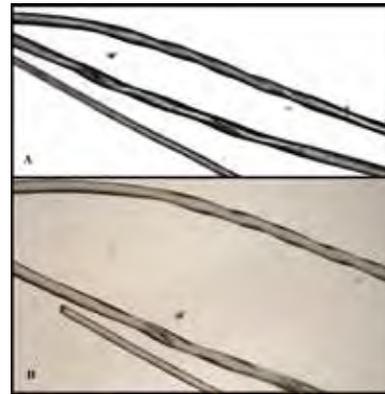
Assim, chamamos a atenção para uma condição rara, cujo diagnóstico é eminentemente clínico e cuja possibilidade terapêutica depende fundamentalmente da pronta suspeição clínica.

Referências

1. Menkes JH, Atler 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.
2. Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ, et al. Menkes's kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics*. 1972;50:188-201.
3. Tümer Z, Møller LB. Menkes Disease. *European Journal of Human Genetic*. 2010;18:511-518.
4. Sheela SR, Latha M, Liu P, et al. Copper-replacement treatment for symptomatic Menkes disease: ethical considerations. *Clin Genet*. 2005;68:278-283.
5. Barzegar M, Fayyazie A, Gasemie B, et al. Menkes disease: report of two cases. *Iran J. Pediatr*. 2007;17:388-392
6. Arita JH, Faria EC, Peruchi MM, Lin J, Masruha MR, Vilanova LCP. Menkes disease a differential diagnosis of child abuse. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2009;67:507-9.
7. Ito H, Mori K, Sakata M, et al. Pathophysiology of the transient temporal lobe lesion in a patient with Menkes disease. *Pediatr Int*. 1999;41:423-429.

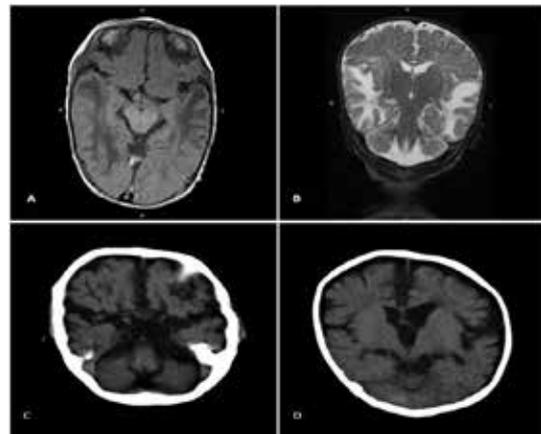
Anexo

Figura 1.



Legenda: A e B mostram microscopia eletrônica de fios de cabelo do primeiro e segundo irmão, respectivamente, com a condição pili torti

Figura 2.



Legenda: A e B mostram RNM de crânio, do primeiro irmão, demonstrando hipossinal em T1 e hiperssinal em T2 comprometendo região subcortical e substância branca dos lobos temporais. C e D mostram TC de crânio sem contraste, em corte axial, do segundo irmão, demonstrando intensa atrofia cerebral e cerebelar.

Endereço para correspondência

Departamento de Biologia, Saúde e Ciências Sociais –
Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL.
Rua Pedro Peicher de Carvalho, 263 - Bairro Oficinas
Tubarão- SC
E-mail: camille.aguiar@unisul.br