

MENKESOVA BOLEST: NEUOBIČAJENI TIJEK U DJEČAKA S MOLEKULSKOM POTVRDOM BOLESTI I DUGIM PREŽIVLJENJEM

LJERKA CVITANOVIĆ-ŠOJAT¹, TAMARA ŽIGMAN¹, MASA MALENICA¹, ROMANA GJERGJA JURAŠKI²,
MILAN STANOJEVIĆ³, MAJA VUGRINEC¹

Menkesova bolest, X-vezani recesivni neurodegenerativni poremećaj, posljedica je mutacije gena ATP7A. U ovom radu opisuje se klinički prikaz bolesti i praćenje bolesnika. Riječ je o longitudinalnom prikazu dječaka s Menkesovom bolešću koja se prezentirala psihomotornim i somatskim zaostajanjem, epilepsijom i dugim preživljenjem. Dječakova obiteljska anamneza je uredna. Rođen je iz 3. uredne trudnoće. Porodaj je nastupio u 36. tjednu, a rana žutica tretirana je fototerapijom. Počinju problemi s hranjenjem, slabim napredovanjem, javlja se ingvinalna hernija i hipotonija. Tri ultrazvuka mozga u dojenačkoj dobi bila su uredna. U dobi od 9,5 mjeseci zamijećeno je psihomotoričko zaostajanje i sumnja na infantilne spazme, koja nije potvrđena. Obradom su nađene niske vrijednosti serumskog bakra i ceruloplazmina, uredan nalaz cerebrospinalnog likvora i mikroskopski pregled kose. Na računalnoj tomografiji i magnetskoj rezonanciji viđena je atrofija velikog i malog mozga s leukodistrofijom. Mutacija pomaka okvira čitanja c.1003_1004insGCAT egzona 4 ATP7A gena potvrdila je dijagnozu bolesti, a zbog prisutnih neuroloških oštećenja liječenje bakarihistinom bilo bi bezuspješno. U 23. mjesecu života javljaju se trzajevi s fokalnim izbijanjima na EEG-u, započeta je terapija lamotriginom. U 24. mjesecu života uočeno je subduralno krvarenje lijevo frontalno, koje se spontano resorbiralo. Epileptički napadaji trajali su do 6. godine života. Sada dječak ima 10 godina, a rastom odgovara djetetu od 4,5 godine, spastičan je i teško psihomotorno retardiran, ali se smije. Prvi simptomi u bolesnika bili su somatsko nenapredovanje i hipotonija, uslijedilo je progresivno neurološko propadanje, cerebralna i cerebelarna atrofija, tonički i miokloni trzajevi, s multifokalnim izbijanjima na EEG-u, a u dobi od 10 godina je u kahektičnoj i vegetativnoj fazi. Dugo preživljenje je neuobičajeno, može se pripisati dobroj skrbi.

Deskriptori: MENKESOVA BOLEST; ATP7A PROTEIN, HUMANI; BAKAR; DOJENČE

UVOD

Menkesova bolest je letalni, multisustavni poremećaj metabolizma bakra. Poremećaj su opisali John Hans Menkes i sur. 1962. godine. Progresivno psihomotorno propadanje i poremećaj vezivnog tkiva, osobito "lomljiva kosa" glavna su klinička obilježja bolesti. Zaostajanje u psihomotornom

razvoju, najčešće u smislu hipotonije, postaje uočljivo u dobi od 5-6 mjeseci. Poslije se javljaju spasticitet i slabost ekstremiteta. Većina bolesnika na terapiju razvije rezistentne konvulzije u ranoj dojenačkoj dobi. Simptomi poput nenapredovanja, slabog uzimanja obroka, povraćanja i nerazriješenih proljeva u ranoj dojenačkoj dobi također mogu uputiti na Menkesovu bolest. Dijagnoza se najčešće postavi u dobi od 3-6 mjeseci, kad se uoči hipopigmentirana, lomljiva kosa. Bolesnici s vremenom razvijaju osteoporozu, imaju hiperekstenzibilne zglobove, labavu i suhu kožu. Kasne manifestacije uključuju sljepoću, subduralni hematoma, respiratorno zatajenje. Smrt najčešće nastupa prije pete godine života, kao posljedica infekcije, vaskularnih incidenata (masivno krvarenje u moždani parenhim), ili same psihomotorne degeneracije. Sindrom okcipitalnog roga

najblaži je klinički oblik Menkesove bolesti, a kliničke manifestacije vezane su isključivo za poremećaj vezivnog tkiva. Bolest je nazvana prema radiografski verificiranim egzostozama okcipitalne kosti. Opisani su i intermedijarni blagi oblici bolesti (1).

Menksova bolest se nasljeđuje X-vezano recesivno, a posljedica je mutacije gena. Gen *ATP7A* je eksprimiran gotovo u svim tkivima, izuzev u tkivu jetre. *ATP7A* protein je transmembranska molekula ovisna o energiji, odgovorna za regulaciju prometa bakra kroz stanicu. Znači da je osnovni poremećaj u Menkesovoj bolesti nemogućnost eliminacije bakra iz stanica gotovo svih tkiva u organizmu, izuzev stanica jetre. Sva tkiva, osim jetre i mozga, nagomilavaju bakar u abnormalnim količinama. Regulacija razine bakra u mozgu nije sasvim jasna, ali protein *ATP7A* sudjeluje u ovom procesu, a razina bakra u

¹ Klinika za pedijatriju, Neuropedijatrijski odsjek, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Vinogradska 29, Zagreb

² Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, Zagreb

³ Odjel neonatologije Klinike za ginekologiju i porodništvo, Klinička bolnica Sveti duh, Sv. Duh 64, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ljerka Cvitanović-Šojat, dr. med., Klinika za pedijatriju, KBC „Sestre milosrdnice“, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, E-mail: ljerka-cvitanovic-sojat@zg.t-com.hr

mozgu bolesnika s Menkesovom bolešću je niska.

Nema jasne korelacije između navedene mutacije i kliničkog tijeka bolesti. Incidencija Menkesove bolesti procjenjuje se na 1:300 000. Na bolest se posumnja u muškog djeteta s tipičnim kliničkim simptomima bolesti (lomljiva kosa), nađu se niske vrijednosti serumskog bakra i ceruloplazmina. Svjetlosnom mikroskopijom kose vide se pojedine vlasi torkvirane oko svoje osi (*pilli torti*), fragmentirane u pravilnim intervalima (*trichorrhexis nodosa*). Definitivni biokemijski dokaz bolesti je mjerenje akumulacije radioaktivno obilježenog bakra (^{64}Cu) u kulturi fibroblasta. Ovaj test provodi se samo u nekoliko specijaliziranih centara u svijetu. Posljednji dokaz bolesti je molekularna potvrda mutacije gena *ATP7A*. Liječenje je u većini slučajeva simptomatsko, a nje ga bolesnika je najznačajniji čimbenik preživljenja. Oralna primjena bakra je neučinkovita, jer se bakar ne resorbira iz crijeva, nužna je parenteralna ili supkutana primjena. Primjena bakar-histidina pokazala se učinkovitom ako se primjenjuje od rane dobi u osoba s barem minimalnom ostatnom aktivnošću proteina *ATP7A*. Bolesnici koji su liječeni od rane dobi imali su blaži neurološki tijek bolesti bez pojave konvulzija i gotovo normalan intelektualni razvoj (2).

PRIKAZ BOLESNIKA

Riječ je o dječaku uredne obiteljske anamneze, rođenom iz 3. uredne trudnoće. Iz prvih dviju trudnoća rođena su dva zdrava muška djeteta. Porođaj je nastupio u 36. tjednu gestacije. Porođajna masa bila je 2090 grama, a dužina 43 cm, indeks vitalnosti prema Apgarovoj bio je 9 i 10. Rana žutica tretirana je fototerapijom. U dobi od 2 mjeseca uočena je ingvinalna hernija. Slabo je napredovao na masi, obavljena su 3 ultrazvuka mozga koji su bili uredni. U dobi od 9,5 mjeseci je zbog hipotonije, tjelesnog nenapredovanja i sumnje na infantilne spazme pregledan u neuropedijatrijskoj ambulanti. Nije potvrđena dijagnoza epileptičkog sindroma. Imao je vrlo kratku, svijetlu i neobičnu kosu temporo-okcipitalno, dok je kosa u parijetalnim regijama bila urednog izgleda. Svjetlosna mikroskopija kose nije upućivala na tzv. "*pilli torti*". Na računalnoj tomografiji mozga bila je izražena difuzna redukcija bijele tvari. U više navrata određene vrijednosti serumskog

bakra i ceruleoplazmina bile su niske: Cu 6, 5, 5,3 $\mu\text{mol/L}$ (14,3-22,2) i ceruloplazmin 0,095, 0,108, 0,111 g/L (0,2-0,6). Zbog trajno niskih vrijednosti serumskog bakra i ceruloplazmina posumnjalo se na Menkesovu bolest, ali dijete nije imalo drugih pouzdanih kliničkih naznaka bolesti. Širokom obradom isključili smo nasljedne metaboličke bolesti u smislu organoacidopatija, poremećaja masnih kiselina vrlo dugih lanaca te nedostatak biotinidaze. Nalaz kariograma bio je uredan. U dobi od 2,5 godine u kliničkoj slici postaju zamjetne mioklonije, a na EEG-u se počinju uočavati paroksizmi uz žarišne promjene obostrano temporo-okcipitalno. Uz antiepileptičku terapiju lamotriginom nalaz EEG-a je bitno bolji, a mioklonija manje. Magnetska rezonancija mozga obavljena u dobi od 4 godine pokazala je hipoplastične hemisfere malog mozga uz uredan vermis, hipoplaziju korpus kalozuma, blaže proširen ventrikularni sustav i periventrikularno visoke intenzitete signala u reduciranoj bijeloj moždanoj tvari. Na prije opisanom nalazu računalne tomografije mozga frontalno kortikalno lijevo opisan je subduralni hematoma, koji je na ovoj snimci gotovo resorbiran. U dobi od 5 godina teško je psihomotorno retardiran, ima dolihocfalničnu glavu, konvergentni strabizam, stalno se smije, povremeno prati pogledom. Mnogo se znoji danju i noću. Ima svijetlu kosu, koja je i dalje nejednake kakvoće, tj. kratka, svijetla i polomljena obostrano temporo-okcipitalno. Epileptički napadaji trajali su do 6. godine života. Učinjena je molekularno-genetička analiza gena *ATP7A* kojom je potvrđena frameshift mutacija c.1003_1004insGCAT egzona 4 *ATP7A* gena, kojom je na molekularnoj razini kod dječaka postavljena dijagnoza Menkesove bolesti, a zbog već prisutnih neuroloških oštećenja liječenje bakar-histidinom bilo bi bezuspješno. Sad je dječak u dobi od 10 godina, a rastom odgovara djetetu od 4,5 godine, spastičan je i teško psihomotorno retardiran, ali se i dalje smije.

RASPRAVA

Prikazali smo bolesnika s Menkesovom bolešću koji je imao dva zdrava starija brata i urednu obiteljsku anamnezu. Kao odraz slabosti vezivnog tkiva u dobi od 2 mjeseca opažena je ingvinalna hernija. Prvi simptomi u bolesnika bili su somatsko nenapredovanje i hipotonija. Uslijedila je klinička slika infantilnih spa-

zama, ali dijagnoza nije potvrđena. Istodobno je zamijećena i lomljiva kosa i nađene su niske vrijednosti serumskog bakra i ceruloplazmina. Posumnjalo se da je riječ o Menkesovoj bolesti. Prema literaturi, prvi simptom koji upućuje na bolest je lomljiva kosa, nakon čega slijedi prepoznavanje motoričkog zaostajanja, što postaje uočljivo u dobi od 6 mjeseci. Isti slijed kliničkih simptoma zamijećen je i kod našeg dječaka, iako je izostao patognomoničan nalaz svjetlosne mikroskopije kose tzv. *pilli torti*. Kod većine bolesnika s Menkesovom bolešću razvija se na liječenje rezistentne konvulzije u dobi od 2-3 mjeseca. Nije potvrđena sumnja na epileptički sindrom u dojenačkoj dobi, a konvulzije su se javile u dobi od 2,5 godine i trajale su do 6. godine života. Bio je dobar odgovor na anti-epileptičko liječenje, što je neuobičajeno. Uslijedilo je progresivno neurološko propadanje, radiološka potvrda cerebralne i cerebelarne atrofije, kao i nalaz subduralnog hematoma, koji je bez anamneze o traumi glave čest u djece s Menkesovom bolešću. Dječak se mnogo znojio, što je vjerojatno odraz autonomne disfunkcije u okviru Menkesove bolesti.

S obzirom na moguću kliničku prezentaciju Menkesove bolesti od novorođenačke, kroz dojenačku dob, pa sve do dobi malog djeteta, diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir svi potencijalni uzroci sindroma mlohavog dojenčeta, a to su bolesti središnjeg živčanog sustava (perinatalna trauma, intrakranijalna krvarenja, hipoksično-ishemijska encefalopatija), zatim neuromuskularne bolesti (mišićne distrofije, kongenitalni miastenični sindrom, kongenitalne miopatije, metaboličke miopatije, neuropatije), bolesti vezivnog tkiva (sindrom Ehlers-Danlos, Marfanov sindrom, „*cutis laxa*“ sindromi), nasljedni endokrinološki poremećaji (Prader-Willijev sindrom, konatalna hipotireoza), kromosomopatije (Downov sindrom, ostale trisomije) te druge metaboličke bolesti (mitohondrijske bolesti, neki poremećaji glikozilacije itd.). Menkesova bolest ulazi u diferencijalnu dijagnozu ranih epileptičkih sindroma (npr. Westov sindrom). Kako je stagnacija na tjelesnoj masi uobičajena u dojenačkoj dobi kod oboljelih od Menkesove bolesti, u obzir dolaze i drugi poremećaji koji se mogu prezentirati takvom kliničkom slikom, kao što su sindromi malapsorpcije (npr. cistična fibroza, celijakija). I na kraju, s obzirom na

moгуće prijelome i potkožne sufuzije, u širem diferencijalno-dijagnostičkom spektru može se razmišljati i o osteogenesis imperfecti te o sindromu zlostavljanoг djeteta zbog nalaza subduralnih hematoma.

Dijagnoza je na molekularnoj razini postavljena u našeg bolesnika u vanjskom laboratoriju, dokazom mutacije pomaka okvira čitanja c.1003_1004insGCAT egzona 4 *ATP7A* gena. S obzirom na već jako izražene neurološke sekvele bolesti, nismo se odlučili za liječenje bakar-histidinom (3).

Transkripcijska sekvenca *ATP7A* veličine 8.5 kb organizirana je u 23 egzona. Mutacije ove regije variraju od zamjene pojedinih aminokiselina, preko većih delecija do kromosomskih aberacija. Otprilike 25% mutacija gena *ATP7A* su velike delecije koje mogu zahvatiti pojedini egzon ili cijeli gen, osim prva dva egzona. Do danas je poznato oko 120 različitih intragenjskih mutacija (4). Kao što s obzirom na način nasljeđivanja očekujemo, velika većina oboljelih od Menkesove bolesti su muška djeca. Ima izvješća u literaturi o nekoliko ženske djece oboljele od

Menkesove bolesti. Kod većine je riječ o X:autosom translokaciji, gdje je normalni X kromosom inaktiviran (5). Nema korelacije genotip-fenotip, štoviše, postoje izvješća o intraobiteljskoj fenotipskoj varijabilnosti Menkesove bolesti u članova s istom *ATP7A* mutacijom (6).

Menkesova bolest je progresivni poremećaj koji vodi k smrti u ranom djetinjstvu. U literaturi se spominje kako je preživljenje iznad 5. godine života neuobičajeno. Liječenje je u većini slučajeva simptomsko, iako ima ohrabrujućih rezultata o liječenju s bakar-histidinom. Pozitivan ishod liječenja ovisi o ranom početku suplementacije i o ostatnoj funkciji proteina *ATP7A* koja bi trebala biti bar minimalna (7). U literaturi se navode bolesnici kod kojih je liječenje započeto u ranoj dobi, a imali su blažu razinu neurološkog propadanja nego što je to uobičajeno. Nisu razvili konvulzije i bili su gotovo normalne inteligencije. Liječenje bakar-histidinom u većine bolesnika ne sprječava neurološko propadanje, razvoj skeletnih anomalija i ranu smrt (8).

Naš bolesnik je sada u dobi od 10 godina u kahektičnoj i vegetativnoj fazi.

Dugo preživljenje kod Menkesove bolesti je neuobičajeno, a može se pripisati do broj skrbi.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Tümer Z, Moller LB. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:511-8.
2. Horn N, Morton NE. Genetic epidemiology of Menkes disease. *Genetic Epidemiol.* 1986;3:225-30.
3. Kodama H, Fujisawa C, Bhandhprasisit W. Inherited copper transport disorders: Biochemical mechanisms, diagnosis and treatment. *Current Drug Metabolism.* 2012;13:237-50.
4. Tümer Z, Moller LB, Horn N. Screening of 383 unrelated patients with Menkes disease and finding of 57 gross deletions in *ATP7A*. *Hum Mutat.* 2003;22:457-63.
5. Tümer Z, Moller LB, Horn N. Mutation spectrum of *ATP7A*, the gene defective in Menkes disease. *Adv Exp Med Biol.* 1999;448:83-95.
6. Donsante A, Tang J, Godwin SC, et al. Differences in *ATP7A* expression underlie intrafamilial variability in Menkes disease/occipital horn syndrome. *J Med Genet.* 2007;44:492-7.
7. Christodoulou J, Danks DM, Sarkar B, et al. Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Gen.* 1998;76:154-64.
8. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med.* 2008;358:605-14.

S u m m a r y

UNUSUAL PRESENTATION OF MENKES DISEASE IN A BOY WITH A QUITE PROLONGED SURVIVAL

Lj. Cvitanović Šojat, T. Žigman, M. Malenica, R. Gjergja Juraški, M. Stanojević, M. Vugrinec

Menkes disease, an X-linked recessive neurodegenerative disorder, results from a mutation in the ATP7A gene. We describe clinical presentation, evolution of the disease and follow up. This is a longitudinal case study illustrating the history of the disease and results of good care. The family history was uneventful, with normal pregnancy and delivery after 36 weeks of gestation. Neonatal jaundice was treated by phototherapy. Feeding problems, hypotonia, failure to thrive and inguinal hernia developed shortly after neonatal period; 3 intracranial ultrasounds were normal. At the age of 9.5 months, the first neuropediatric examination was done because of developmental delay and clinical picture of infantile spasms. There was no electroencephalogram abnormality, plasma copper and ceruloplasmin were low; other investigations were normal including cerebrospinal fluid and hair microscopy, with white matter reduction on computerized tomography. The frameshift mutation c.1003_1004insGCAT in exon 4 of ATP7A gene confirmed the diagnosis. Because of pronounced neurologic changes, copper-histidine treatment would not have been beneficial. Focal discharges were seen at the age of 23 months. The parents refused therapy with valproic acid, and lamotrigine was introduced. At 24 months, subdural hemorrhage in the left frontal lobe was observed, with spontaneous resorption after a few months. Magnetic resonance of the brain at 4 years confirmed cortical and cerebellar atrophy with leukodystrophy. Tonic seizures, myoclonic jerks and multifocal epileptiform activity on EEG lasted until the age of 6 years. Although sometimes myoclonic fits are still observed, EEG is without epileptiform activity until today. Now, the boy has 10 years and his weight, length and head circumference correspond to a boy of 4.5 years, with spasticity and weakness of the extremities, without spontaneous movements; but he smiles. The main clinical manifestations in our patient with Menkes disease are progressive nerve damage, cerebral and cerebellar atrophy, infantile spasms and later myoclonic and focal jerks with multifocal EEG abnormalities. At the age of 10 years, our patient is in vegetative and cachectic stage. Long survival is unusual for this diagnosis and can be attributed to good care.

Descriptors: MENKES KINKY HAIR SYNDROME; ATP7A PROTEIN, HUMAN; COPPER; INFANT

Primljeno/Received: 9. 10. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 11. 12. 2012.