

## Menkes hastalığı: Bir vaka takdimi

Sultan Aydoğdu<sup>1</sup>, Ayten Yakut<sup>1</sup>, Coşkun Yazar<sup>2</sup>, Selim Ürer<sup>3</sup>, Zehra Karataş<sup>4</sup>

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Profesörü, <sup>2</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti, <sup>3</sup>Dermatoloji Yardımcı Doçenti, <sup>4</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi

**SUMMARY:** Aydoğdu S, Yakut A, Yazar C, Ürer S, Karataş Z. (Departments of Pediatrics and Dermatology, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey). Menkes disease: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 220-224.

Menkes disease is a rare progressive neurodegenerative disorder inherited as an X-linked recessive trait. Clinical findings occur as a copper deficiency due to defect in copper absorption and transport. We present a 6-month-old boy with poor head control and hypotonia. His birth history revealed that he was born at 33 weeks of gestation with a weight of 2200 g. He recognized his mother, at 2 months of age, but his motor movements were gradually decreased and hair color was faded in the last 2 months. There was no consanguinity between the parents; his brother, who had similar findings, died at 7 months of age. On physical examination, he was hypoactive and had microcephaly, dry skin, wooly and depigmented hair, and light colored eyes. His motor development was retarded and was accompanied by poor head control and hypotonia. He also had cortical thumbs, hyperactive deep tendon reflexes, and bilaterally positive Babinski sign. The diagnosis of Menkes disease was made by microscopic examination of his hair, which revealed pili torti and trichorrhexis nodosa, and very low plasma copper level (12 µg/dl [N: 85-190]) and hair copper level. We draw attention to the typical hair findings of Menkes disease, which strongly supported the diagnosis.

**Key words:** copper deficiency, depigmented hair, pili torti, trichorrhexis nodosa, progressive neurologic deterioration.

**ÖZET:** Menkes hastalığı, X'e bağlı geçiş gösteren seyrek görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik bulgular bakırın emilim ve taşınma bozukluğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Burada, hipotoni ve boyun kontrolü olmayan altı aylık erkek hasta sunuldu. Öyküsünden 33 haftalık doğduğu, anneyi tanıdığı, son iki aydır hareketlerinin azaldığı ve saç renginde açılma olduğu, anne-baba arasında akrabalık olmadığı, benzer bulguları olan erkek kardeşinin yedi aylıkken kaybedildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; hipoaktif, baş mikrosefali, deri kuru, saçlar yünümsü ve depigmente, gözler açık renkte, baş-boyun kontrolü yoktu. Kas tonusu azalmış, başparmaklar avuç içinde, derin tendon refleksi hiperaktif, Babinski bulgusu bilateral pozitif idi. Hastamızda saçın mikroskopik incelemesinde pili torti ve trikoreksis nodoza saptandı. Serumda bakır düzeyi 12 µg/dl (normali 85-190 µg/dl), saçta bakır düzeyi 8.3 µg/gr (normali 20-60 µg/gr) olarak ölçüldü. Menkes hastalığı tanısı konulan vakamız, seyrek görülmesi ve benzer klinik bulgularla gelen hastalarda tanıyı destekleyecek saç bulgularına dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** bakır eksikliği, depigmente saç, pili torti, trikoreksis nodoza, ilerleyici nörolojik gerileme.

Menkes hastalığı (Menkes kinky hair sendromu), erken çocukluk döneminden itibaren bulgu veren X'e bağlı resessif geçiş gösteren, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır<sup>1</sup>. İlk defa 1962 yılında Menkes ve arkadaşları<sup>2</sup> tarafından aynı ailede nöromotor gerilik, büyüme geriliği, beyaz

saç, serebral ve serebellar dejenerasyonu olan beş erkek çocukta tanımlanmıştır. Hastalığın geni Xq13.3'te bulunmakta, bakır emilim ve transportundan sorumlu P-tipi ATPase (ATP7A) eksikliğine yol açmaktadır. Klinik bulgular, bakır eksikliği nedeniyle bakıra

bağımlı enzimlerin fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkar. Hastalığın klasik formunda ağır nörolojik bulgular görülmekte ve genellikle ilk yıllarda ölümcül gidiş göstermektedir. Daha seyrek görülen hafif Menkes hastalığı ve oksipital horn sendromu hastalığın hafif şekilleridir<sup>3,4</sup>. Hastalık seyrek olarak kızlarda da görülebilmektedir. Menkes hastalığının görülme sıklığının 1:35 000-1:250 000 olduğu tahmin edilmektedir<sup>1,5</sup>.

Burada sunulan klasik Menkes vakası seyrek görülmesi ve benzer klinik bulgularla gelen hastalarda tanıyı destekleyecek, basit olarak gösterilebilen saç bulgularına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

### Vaka Takdimi

Altı aylık erkek hasta, hırıltılı solunum ve başını dik tutamama yakınmaları ile getirildi. Öyküsünden son iki aydır hırıltılı solunum ve burun tıkanıklığı, öksürük ve ateşinin olduğu, son iki aydır hareketlerinin azaldığı ve saç renginde açılma olduğu, annedeki preeklampsi nedeniyle 33 haftalık olarak sezaryenle ile 2200 gr ağırlığında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı ve morarmasının olmadığı, ilk günlerde hafif sarılığı olduğu, anne-baba arasında akrabalık olmadığı, 15 yaşında sağlıklı kız ve 10 yaşında sağlıklı erkek kardeşinin olduğu, saç görünümü benzer, baş-boyun kontrolü olmayan ve konvülsiyon geçiren bir erkek kardeşinin de yedi aylık iken eksitus olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde; genel durumu orta, bilinç açık, huzursuz, etrafla ilgisiz, deprese görünümde, hipoaktif, hipotonikti, hırıltılı solunumu vardı. Vücut sıcaklığı (koltuk altı) 36.2°C, kalp tepe atımı 130/dk, solunum sayısı 35/dk, kan basıncı 90/60 mmHg, vücut ağırlığı 7000 gr (10-25. persentil), boyu 64 cm (5-10. persentil), baş çevresi 40 cm (<5. persentil), ön fontanel 1x1 cm normal bombelikte, deri kuru, açık renkli, saçlar yünümsü ve frontotemporal bölgede açık renkli (Şekil 1), yüz dismorfik görünümde (Şekil 2), gözler mavi renkli, aurikular geniş olarak değerlendirildi. Karaciğer midklavikuler hatta 2-2.5 cm, dalak hasta altında palpabl bulundu. Nörolojik muayenesinde obje takibi zayıftı, kraniyal sinir ve göz dibi incelemesi normaldi, boyun kontrolü yoktu. Kas kitlesi ve kas tonusu azalmış, başparmakları avuç içinde idi. Derin tendon refleksleri hiperaktif, Babinski bulgusu bilateral pozitif, klonus negatifti. Diğer sistem bulguları normaldi.



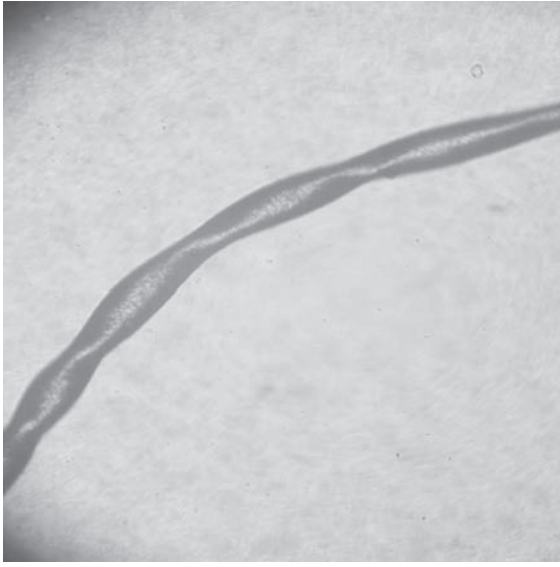
Şekil 1. Hastanın saç görünümü.



Şekil 2. Hastanın yüz görünümü.

Laboratuvar incelemelerinde; venöz kan gazları, kreatin fosfokinaz, serum elektrolitleri, kan ve idrar amino asitleri, amonyak (40 µg/dl), laktik asit (19 mg/dl), pirüvik asit (0.8 mg/dl) düzeyleri normal bulundu. Saçın mikroskopik incelemesinde pili torti ve trikoreksis nodoza saptandı (Şekil 3 ve 4). EEG ve serebral MR normal, serum bakır düzeyi 12 µg/dl (normali 85-190 µg/dl), saç bakır 8.3 µg/gr saç (normali 20-60 µg/gr saç) olarak bulundu.

Hastanın izleminde, sekiz aylıkken bir iki dakika süren myoklonik konvülsiyonları başladığı ve etrafla ilgisinin azaldığı öğrenildi. Konvülsiyonları nedeniyle günde 5 mg/kg fenobarbital tedavisi başlandı; tekrarlanan EEG normaldi.



Şekil 3. Saçın mikroskopik incelemesinde pili torti görünümü.



Şekil 4. Saçın mikroskopik incelemesinde trikoreksis nodoza görünümü.

### Tartışma

Bakır, esansiyel bir eser elementtir ve birçok enzim için kofaktör olarak gereklidir. Bakırın hücre içinden kana atılmasını ve hücre içi organeller arası taşınmasını sağlayan ATP7A transport proteini normalde karaciğer dışında özellikle plasenta, gastrointestinal sistem ve kan-beyin engeli olmak üzere tüm dokularda eksprese olur. ATP7A eksikliğinde bakır kana verilemez, hücre içinde birikir. Bakırın dolaşıma verilememesi ve hücrede organeller arası taşınmasının bozulması bakıra bağımlı enzimlerin aktivitelerinin bozulmasına yol açar<sup>1</sup>.

Menkes hastalığında görülen klinik bulgular; prematür doğum öyküsü, genellikle ilk aylarda başlayan hipotermi, hipotoni, beslenme güçlüğü, kusma, konvülsiyon, yönde dismorfizm, ilerleyici nörolojik dejenerasyon, depigmente saç, saçlarda pili torti ve trikoreksis nodoza görünümü, vasküler yapı ve kemik yapıya ait anomaliler bu enzimlerin aktivitelerindeki bozulma ile ortaya çıkar. Tablo I'de bu klinik bulgularla ilgili enzimler gösterilmektedir<sup>3</sup>.

Menkes hastalığında görülen tipik bulgular genellikle 3-6 ay arasında belirginleşmekte ve tanı bu klinik bulgularla düşünölmektedir<sup>1,3,6</sup>. Tanıyı destekleyecek en önemli bulgular saç bulgularıdır<sup>4</sup>. Hastalarda saç renginde açılma, yünömsü saç, pili torti ve trikoreksis nodoza görölebilmektedir<sup>1-8</sup>. Erkek olan hastamızda baş-boyun kontrolünün olmaması, mikrosefali ve hipotoni, açık renkli

Tablo I. Klinik bulgularla bakıra bağımlı enzimlerin ilişkisi.

Klinik bulgu	İlgili enzim
Prematür membran rüptürü	Lisil oksidaz (elastin ve kollajen çapraz bağları)
Yüz bulguları	
Deri ve eklem laksitesi, wormian kemikleri	
Üriner sistemde divertiküller	
Arteriyel yapıda gevşeme, rüptürler	
Herniler	
Retinada yırtıklar	
Anormal saç bulguları (pili torti)	Bilinmeyen keratin çapraz bağ enzimi
Saç, deri ve gözde depigmentasyon	Tirozinaz
Kas zayıflığı	Sitokrom C oksidaz
Beyin zedelenmesi ve epilepsi	Sitokrom C oksidaz, süperoksit dismutaz, dopamin beta hidroksilaz
Hipotermi	Sitokrom C oksidaz
Neonatal sarılık	Sitokrom C oksidaz (muhtemelen)
Hipotansiyon	Dopamin beta hidroksilaz

deri, dismorfik yüz görünümü yanında açık renkli yünümsü saç görünümü ve benzer bulgularla kaybedilen kardeş öyküsü nedeniyle Menkes hastalığı düşünülmüştür. Saçın direkt mikroskopik incelemesinde pili torti ve trikoreksis nodoza görünümleri tanıyı desteklemektedir.

Hastalarda saç rengindeki açılma doğumdan itibaren görülmektedir<sup>6,7</sup>. Hastamızda ise dört aylıktan beri saç renginde açılma dikkati çekmişti. Tirozinaz enzimi aktivitesinin bozulması tirozinden melanin sentezini bozarak saçlarda pigment kaybına neden olmaktadır. Açık renkli saç fenilketonüri hastalığında da görülmektedir; ancak hastamızın kan ve idrar amino asitleri normal bulunmuştur. Pili torti, Menkes hastalığı dışında izole bir bulgu olabileceği gibi, Pollit sendromu (ilerleyici olmayan mental gerilik, spastisite ve konvülsiyon), ektodermal displazi ve sitrülinemide; trikoreksis nodoza da Pollit sendromu, ektodermal displazi, arjininosüksinik asidüri ve biotin eksikliğinde görülebilmektedir<sup>4,5,9</sup>. Hastamızda aile öyküsü, hipotoni ve diğer klinik bulguları; pH-kan gazı değerleri, kan ve idrar amino asitleri, amonyak düzeyi ve laktik asit düzeylerinin normal olmasıyla bu hastalıklar dışlanmıştır.

Menkes hastalığında konvülsiyon sıklıkla gözlenen bir bulgudur. İnfantil spazm ve EEG'de hipsaritmi saptanabilir<sup>10</sup>. Hastamızda ise sekiz aylıktan itibaren myoklonik konvülsiyonlar olmaya başladı, ancak hipsaritmi saptanmadı. Hastalarda serebral görüntüleme yöntemleri ile kortikal atrofi, enfarkt alanları, serebellumda hipoplazi, intrakraniyal damarlarda torsiyon gözlenebilir<sup>1-4,8</sup>. Bizim hastamızın MR incelemesi ise normal bulundu. Hastalarda bizim hastamızdaki gibi genellikle mikrosefali olmakla birlikte masif subdural kanamaya ikincil progressif makrosefalisi olan hasta da bildirilmiştir<sup>11</sup>.

Yirmi Menkes hastasının göz bulgularının incelendiği retrospektif bir çalışmada iris rengi değerlendirilen 16 hastanın 15'inde mavi iris, 11 hastada strabismus, sekiz hastada görme keskinliğinde azalma, beş hastada miyopi, ayrıca retinada hipopigmentasyon, optik atrofi, retinal damarlarda kıvrılmalar, kaş ve kirpik bozuklukları saptanmıştır<sup>12</sup>. İris rengi mavi olan hastamızın göz dibi ve diğer göz bulguları normal olarak değerlendirilmiştir.

Menkes hastalığında bağ dokusundaki bozukluklar nedeniyle periferik arter anevrizması, mesane divertikülleri, tekrarlayan üriner enfek-

siyonlar, mesane hemorajisi, sliding tipde hiatal herni, osteoporoz ve patolojik kırıklar da tanımlanmıştır<sup>13-16</sup>.

Menkes hastalığında klinik bulgularla düşünülen tanı, serum bakır ve seruloplazmin düzeyinde düşüklüğün gösterilmesiyle doğrulanır<sup>1,3,4</sup>. Hastamızda diğer klinik bulguları yanında saçın mikroskopik incelemesinde pili torti ve trikoreksis nodoza saptanarak Menkes hastalığı düşünüldü. Serum bakır düzeyinin düşük bulunmasıyla da tanı doğrulandı. Ayrıca saçdaki bakır miktarının da düşük olduğu saptandı.

Radyoaktif bakır kullanılarak fibroblast kültürlerinde hücre içindeki bakır birikiminin gösterilmesi Menkes hastalarının ve taşıyıcıların saptanmasında değerli bir tanı yöntemi-dir. Bazı hastalarda moleküler tanı da yapılabilmektedir<sup>1,3,4</sup>.

Menkes hastalığında prenatal tanı, amniotik hücre kültürlerinde ya da korion villus örneklerinde bakır birikiminin gösterilmesi ile yapılabilir. Taşıyıcı fetus da bu yolla tanımlanabilir. Eğer ailedeki mutasyon saptanabilmişse prenatal tanı ve taşıyıcıların saptanması için en uygun yöntem moleküler tanıdır<sup>17</sup>.

Günümüzde klasik Menkes hastalığının etkin bir tedavisi yoktur ve hastalar genellikle üç yaş civarında kaybedilir. Yenidoğan döneminde tanı konulan ve hemen subkutan yolla bakır histidin tedavisi verilen bazı hastaların tedaviden yararlandığı belirtilmektedir. Hastalığın hafif şekillerinde bakır histidin tedavisi daha etkindir. Bakır-histidin tedavisi alıp on yaşında kaybedilen bir hastada postmortem olarak santral sisteminde hafif, bağ dokusu ile ilgili organlarda ağır bozukluk saptanarak bakır tedavisinin nörolojik bulgular üzerine daha etkin olduğu düşünülmüştür<sup>18</sup>. Geç tanı alan hastamıza bakır histidin tedavisi verilememiştir.

Erken süt çocukluğu döneminde özellikle erkek çocuklarda ilerleyici nörolojik bulgularla birlikte anormal saç yapısı varsa Menkes hastalığı akla gelmelidir. Saçın mikroskopik incelenmesi ile pili torti ve trikoreksis nodoza görünümü tanıyı desteklemektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Culotta VC, Gitlin JD. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. (8th ed). New York: McGraw Hill Inc, 2001: 3105-3126.
2. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. Pediatrics 1962; 29: 764-779.

3. Danks DM. Copper: Wilson and Menkes disease. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Vanden Berghe (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (2<sup>nd</sup> ed). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1995: 318-324.
4. Nyhan WL, Ozand PT. Menkes disease. In: *Atlas of Metabolic Disases* (1st ed). London: Chapman and Hall Medical, 1998: 425-430.
5. <http://www.emedicine.com/neuro/topic569.htm>
6. Ozawa H, Nakamoto N, Kodama H. Clinical manifestation for early diagnosis of the patient with Menkes disease. *No To Hattatsu* 2002; 4: 387-390.
7. Kamolsilp M. Menkes syndrome: a case report. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 (Suppl): S290-294.
8. Agertt F, Crippa AC, Lorenzoni PJ, et al. Menkes' disease: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 157-160.
9. Rouse C, Siegfried E, Breer W, Nahass G. Hair and sweat glands in families with hypohidrotic ectodermal dysplasia: further characterization. *Arch Dermatol* 2004; 140: 850-855.
10. Venta-Sobero JA, Porras-Kattz E, Gutierrez-Moctezuma J. West syndrome as an epileptic presentation in Menkes' disease. Two cases report. *Rev Neurol* 2004; 39: 133-136.
11. Nassogne MC, Sharrard M, Hertz-Pannier L, et al. Massive subdural haematomas in Menkes disease mimicking shaken baby syndrome. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 729-731.
12. Gasch AT, Caruso RC, Kaler SG, Kaiser-Kupfer M. Menkes' syndrome: ophthalmic findings. *Ophthalmology* 2002; 109: 1477-1483.
13. Ozawa H, Kodama H, Noma S, et al. A case of Menkes disease with urinary bladder hemorrhage. *No To Hattatsu* 2002; 34: 431-435.
14. Godwin SC, Shawker T, Chang B, Kaler SG. Brachial artery aneurysms in Menkes disease. *J Pediatr* 2006; 149: 412-415.
15. Shiihara T, Kato M, Honma T, et al. Progressive sliding hiatal hernia as a complication of Menkes' syndrome. *Child Neurol* 2002; 17: 401-402.
16. 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.
17. Gu YH, Kodama H, Sato E, et al. Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement. *Brain Dev* 2002; 24: 715-718.
18. George DH, Casey RE. Menkes disease after copper histidine replacement therapy: case report. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 281-288.