

Menkes hastalığı: Olgu sunumu

Hatice Gülhan SÖZEN (*), Sema SALTİK (*), Elif YÜKSEL KARATOPRAK (*)

ÖZET

Menkes hastalığı X'e bağlı resesif geçişli, ender olarak görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik bulgular bakır emilimi ve taşınmasındaki bozukluk ve bakır bağımlı enzimlerin aktivitesindeki bozukluktan ortaya çıkmaktadır. Bu makalede hipotoni ve nöbet öyküsü ile tetkik edilirken saç bulguları sayesinde Menkes hastalığı tanısı alan olgu, hastalığın ender görülmesi ve tanıda saç bulgularının önemini vurgulamak amacıyla sunuldu.

Anahtar kelimeler: Menkes hastalığı, depigmente saç, hipotoni, nöbet

SUMMARY

Menkes disease: Case report

Menkes disease is a rare neurodegenerative disorder which is inherited X-linked recessive. Clinical findings occurs due to defect in copper absorption and transport and disorders of copper-dependent enzyme activities. The patient who was being examined with a history of seizures and hypotoni, then he was diagnosed with Menkes disease by the hair findings. We present this case to emphasize that Menkes disease is a rare entity and to draw attention to the typical hair findings to support the diagnosis.

Key words: Menkes disease, depigmented hair, hypotonia, seizures

Menkes hastalığı ("Menkes kinky hair" sendromu), erken bebeklik döneminde bulgu veren, X'e bağlı resesif geçiş gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır⁽¹⁾. İlk kez 1962 yılında Menkes ve ark.⁽²⁾ tarafından aynı ailede büyüme geriliği, nöromotor gerilik, beyaz saç, serebral ve serebellar dejenerasyonu olan 5 erkek çocukta tanımlanmıştır. Hastalık bakır emilimi ve transportundan sorumlu P-tipi ATPase (ATP7A) eksiliğinden kaynaklanmakta ve sorumlu geni Xq13.3'te bulunmaktadır. Klasik formda ağır nörolojik bulgular görülmekte ve genellikle ilk yıllarda fatal seyretmektedir. Daha ender görülen hafif Menkes hastalığı ve oksipital horn sendromu ise hafif şekilleridir^(3,4). Hastalık erkeklerde, ender olarak kızlarda görülmektedir. Sıklığı 1/35000-1/250000 olarak tahmin edilmektedir^(1,5). Bu klasik Menkes hastalığı olgusu, ender görülmesi ve ayırıcı tanıda saç bulgularının önemini vurgulamak amacıyla sunuldu.

OLGU SUNUMU

Kırk beş günlük erkek bebek nöbet geçirme ve hi-

potoni tetkik ve tedavisi amacıyla hastanemize refer edildi. Öyküsünden 20 gün önce 50 cm yükseklikten düştüğü, düştükten 2 gün sonra sol sol ve bacakta klonik atımlar şeklinde fokal konvülsiyon nedeniyle dış merkeze götürüldüğü, çekilen kraniyal tomografinin normal saptandığı, takiplerinde alt extremitede pedal çevirme tarzında ve klonik konvülsiyonlarının devam etmesi nedeniyle hastaya fenitoin, fenobarbital, pridoksin ve son olarak midazolam infüzyonu tedavisi başlandığı ve nöbetlerin tedaviye yanıt vermemesi üzerine kliniğimize sevk edildiği öğrenildi.

Prenatal öyküsünde özellik yoktu. Hastanede miadında term 3750 g zor normal spontan doğduğu ve bu nedenle 2 saat izlem sonrası annenin yanına verildiği, 2 günlükken inguinal herni nedeniyle opere edildiği öğrenildi. Anne ve babası teyze çocukları olan hastanın annenin amcasının kızında ve babasının halasının oğlunda epilepsi öyküsü mevcuttu. Anneannesinin 5 aylık inutero eks çocuk öyküsü vardı.

Geliş tarihi: 30.08.2012

Kabul tarihi: 12.12.2012

*S.B. Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Kliniği

Fizik muayenesinde; bilinç açık, huzursuz, hipoaktif. Vücut sıcaklığı (koltuk altı) 36.5°C, kalp tepe atımı 130/dk., solunum sayısı 21/dk., kan basıncı 80/40 mmHg, vücut ağırlığı 4500 g (50. persentil), boyu 53 cm (50. persentil), baş çevresi 37 cm (10-25. persentil), ön fontanel 3x2 cm normal bombelikte, deri kuru, açık renkli, yüz dismorfik görünümde gözler kahverengi renkli, aurikular geniş olarak değerlendirildi. Organomegali ve kardiak, solunum, gastrointestinal sistem bulgularında özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde hipotonikti, göz kontağı kurulamadı, göz dibi incelemesi normaldi. Moro refleksi azalmış alınıyor, emme ve yutma refleksi vardı. Elde yakalama refleksi var, ayakta alınıyordu. Derin tendon refleksleri hiperaktifti.

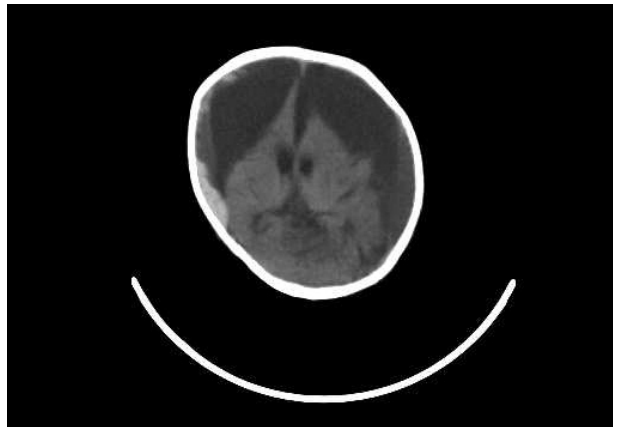
Laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyonları içeren rutin biyokimya, amonyak, laktat, kanama pıhtılaşma testleri, idrarda organik asit, doğumsal metabolik taraması, kanda kantitatif aminoasit düzeyleri, Vitamin B12 seviyesi, biyotidinaz ve MTFR mutasyonu değerleri normal sınırlar içinde bulundu. TORCH IgM ve IgG değerlerinde özellik saptanmadı. Kraniyal MRG'de solda belirgin olmak üzere biparietookspital bölgede enfarkt alanları tespit edilmesi üzerine istenen tromboz panelinde (Faktör 2 Protrombin 20210 Mutasyonu, Lipoprotein a, Homosistein, Anti fosfolipid IgG ve IgM, Anti kardiolipin IgG ve IgM, Faktör 8-9, protein S ve C, Fibrinojen, Hb A, F, A2) patoloji saptanmadı. Kardiak muayene, EKG, eko, batın USG normal bulundu.

Fenobarbital, fenitoin, midozolam infüzyonu ve piridoksin tedavilerine rağmen, epileptik nöbetleri devam hastanın 1 saatlik uyku EEG'si yaşa uygun düzenlenmemiş zemin aktivitesi, sol hemisfer ön bölgelerinde aksama ve multiple nöronal hipereksitabilite varlığı olarak yorumlandı. Fenitoin tedavisi azaltılarak kesildi ve vigabatrin, vigabatrin tedavisine yanıt alınamayınca da levitirasetam tedavisi başlandı. Hastanın 15 gün sonra çekilen Difüzyon MR normal olarak rapor edildi. Daha önce saç olmayan hastanın 4 aylıkken saçları çıkmaya başlayınca saçlarının yünümsü açık renkli olması dikkat çekti (Resim 1). Saçın mikroskopik incelemesinde pili torti ve trikoreksis nodoza saptandı. Serum bakırı (<10



Resim 1.

$\mu\text{g/dl}$ normali: 85-190 $\mu\text{g/dl}$) ve saç bakır düzeyi (3,1 $\mu\text{g/gr}$ normali:20-60 $\mu\text{g/gr}$ saç) düşük saptandı. Yinelenen edilen batın USG'de mesane sol lateral duvarında 3,5 mm çapında boynu olan 27x20 mm boyutlarında divertiküler lezyon saptandı Hastanın nöbetlerin artması ve genel durumunun kötüleşmesi üzerine çekilen beyin tomografisinde yaygın kronik subdural efüzyon saptanarak, şant takıldı (Resim 2).



Resim 2. Kraniyal BT'de bilaterale kronik subdural koleksiyon, sağ posterior parietal bölgede akut-subakut dönem subdural hematom.

Hastanın nöbetleri var olan antiepileptik tedavilere ek olarak denenen valproik asit ve klonazepam tedavilerine rağmen devam etti. Oral beslenmesi bozulan hasta 10 aylıkken eks oldu.

TARTIŞMA

Bakır birçok enzim için kofaktör olarak gerekli olan esansiyel bir eser elementtir. Bakırın hücre içinden kana atılmasını ve hücre içi organeller arası taşınmasını sağlayan taşıyıcı protein ATP7A'dır. Bu protein eksikliğinde bakır kana verilemediği için hücre içinde birikir. Bakırın kana verilememesi, organeller arası transportunun bozulması bakır bağımlı enzimlerin fonksiyon bozukluğuna yol açar ⁽¹⁾.

Menkes hastalığının tüm klinik bulguları bakır bağımlı enzimlerin (lizil oksidaz, tirozinaz, sitokrom c oksidaz, dopamin beta hidroksilaz gibi) fonksiyon bozukluklarından kaynaklanmaktadır ⁽³⁾. Bu hastalıkta görülen semptom ve bulgular genellikle ilk birkaç ay içinde başlayan hipotoni, hipotermi, beslenme güçlüğü, nöbetler, dismorfik yüz hatları, bilişsel ve motor geriliktir ⁽⁶⁾. Tanımlanan nörolojik bulgular pek çok kronik nörolojik hastalıkla karışabilmektedir. Sonuç olarak, travma hikayesi ile başvuran 45 günlük erkek olgumuzda, hipotoni ve fokal nöbetler öncelikle ayırıcı tanıda posttravmatik nedenleri ve nörometabolik hastalıkları düşündürdü. Kranial MRG'de infarkt tespit edilmesi nedeniyle trombotik nedenler araştırıldı. Yaptığımız tetkiklerde doğumsal metabolik hastalık, vasküler, hematolojik, infeksiyöz, kardiyak hastalık lehine bir bulgu saptanmadı. İzlem sırasında nörolojik bulgulara progresyon gözlemlendi. Öyküde akraba evliliği, ailede inutero eks olgusu varlığı, dismorfik bulguları, progressif nörolojik tablo ön planda bir nörodegeneratif hastalığı düşündürmekteydi. Ancak ayırıcı tanıya yönelik spesifik bulgu saptanmadı. Erken bebeklik döneminde saçı olmayan olgumuzda saçın belirmesi ve görülmesi ile Menkes hastalığından şüphelenildi.

Menkes hastalığında tanıyı destekleyecek en önemli bulgular saç bulgularıdır ⁽⁴⁾. Hastaların seyrek de olsa doğumda normal saçları olabilir ancak bu saçlar daha sonra açık renkli, kısa, kırılğan, yünümsü

saçlarla yer değiştirir ve mikroskopik incelemesinde pili torti, trikoreksis nodoza görülebilir ⁽¹⁻⁹⁾. Hastamızın yeni çıkan açık renkli, kırılğan görünümlü, yünümsü saçlarından gönderilen patolojik inceleme sonucunda pili torti ve trikoreksis nodoza görünümü saptandı. Açık renk saç bulgusu fenilketonürlü hastalarda, trikoreksis nodoza ve pili torti ise Pollit sendromu (nonprogresif mental retardasyon, nöbet, spastisite), ektodermal displazi, arjininosüksinik asidüri ve biotin eksikliğinde görülebilmektedir ^(4,5,10). Hastamızdaki soygeçmiş özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile bu hastalıklar ekarte edilmiştir.

Menkes hastalığında nöbetler sık görülen, başlangıç ve gelişimi farklı olabilen bulgulardan biridir. Erken başlangıçlı nöbetlerde tipik olarak fokal nöbetlerle başlayıp epileptik spazmlara ilerleme görülebilir. Kronik geç evre nöbetleri ise tonik nöbet, miyoklonik jerkler, infantil spazm ve EEG'de multifokal epileptiform aktivite veya hipsaritmi gözlemlenir ⁽¹²⁾. Hastamızda 45 günlük başlayan fokal nöbetler zamanla tedaviye dirençli fokal ve çok sık yineleyen miyoklonik nöbetler olarak artarak devam etti.

Serebral görüntüleme ile Menkes hastalarında enfarktler, kortikal atrofi, intrakraniyal damarlarda torsiyon, serebellumda hipoplazi gözlemlenir ^(1-4,9). Menkes hastalarında genellikle mikrosefali olmakla birlikte subdural kanamaya sekonder progresif makrosefali de bildirilmiştir ⁽¹³⁾. Hastamızın görüntülemelerinde infarkt ve subdural efüzyon gözlenmesi bu hastalığın tanısı için uyarıcı olabilecek tipik bulgulardır.

Menkes hastalığında bağ dokusundaki bozukluklar nedeniyle (lizil oksidaz elastin ve kollajen çapraz bağları üzerinden etki ederek) periferik arter anevrizması, mesane divertikülleri, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları, mesane kanamaları, sliding tipte hiatal herni, osteoporoz, patolojik kırıklar, deri ve eklem laksitesi, wormian kemikleri, yüz bulguları, retinal yırtıklar ve erken membran rüptürü tanımlanmıştır ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Bizim hastamızın da ilk dönemlerinde yapılan batin ultrasonografileri normalken daha sonraki görüntülemelerinde hastalığı destekleyen mesane divertikülü saptandı.

Menkes hastalığında klinik bulguların ışığında düşünülen tanı serum bakır ve serüloplazmin düzeylerinin düşük bulunmasıyla doğrulanır^(1,3,4). Hastamızda da serum bakır, serüloplazmin ve saç bakır düzeylerinin düşük bulunması tanıyı doğruladı. Hastalığın tanısı için moleküler tanı yöntemlerinin yanında hücre içinde biriken bakırı radyoaktif bakır kullanarak fibroblast kültürleri ile de gösterebilmek olasıdır^(1,3,4). Doğum öncesi tanı mümkün olabilmektedir⁽¹⁸⁾. Hastamızın genetik tanı için kan örnekleri alınarak saklandı ve aileye genetik danışma verildi.

Günümüzde klasik Menkes hastalığının etkin tedavisi yoktur. Ortalama survi 3 yaş olarak bildirilmektedir⁽¹⁹⁾. Yenidoğan döneminde tanı konulduğunda, erken subkutan bakır histidin tedavisi başlanılmasının prognoz üzerine olumlu etkisi rapor edilmektedir⁽¹⁹⁾. Hafif olgularda bakır histidin tedavisinin olumlu etkileri bildirilmektedir⁽²⁰⁾. Olgumuzda tanı 4,5 ay civarında mümkün olabilmiş ve ağır nörolojik tablosu nedeniyle yalnızca semptomatik tedavi uygulanmış ve 10 aylıkken kaybedilmiştir.

Erken sütçocukluğu döneminde progresif nörolojik bulguların yanında tipik saç bulguları Menkes hastalığının diğer benzer bulguları olan kronik nörolojik hastalıklardan ayırıcı tanısında önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

- 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.
- 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. PMID:14472668
- Danks DM.** Copper: Wilson and Menkes disease. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Vanden Berghe (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (2nd ed). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1995: 318-324.
- Nyhan WL, Ozand PT.** Menkes disease. In: *Atlas of Metabolic Disases* (1st ed). London: Chapman and Hall Medical, 1998: 425-430.
- <http://www.emedicine.com/neuro/topic569.htm>
- Barnes N, Tsivkovskii R, Tsivkovskaia N, Lutsenko S.** The copper-transporting ATPases, menkes and wilson disease proteins, have distinct roles in adult and developing cerebellum. *J Biol Chem* 2005;280(10):9640-5. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M413840200> PMID:15634671
- Ozawa H, Nakamoto N, Kodama H.** Clinical manifestation for early diagnosis of the patient with Menkes disease. *No To Hattatsu* 2002;4:387-390.
- Kamolsilp M.** Menkes syndrome: a case report. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl):290-294.
- Agertt F, Crippa AC, Lorenzoni PJ, et al.** Menkes' disease: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:157-160. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000100032> PMID:17420847
- 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. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.140.7.850> PMID:15262696
- Venta-Sobero JA, Porrás-Kattz E, Gutierrez-Moctezuma J.** West syndrome as an epileptic presentation in Menkes' disease. Two cases report. *Rev Neurol* 2004;39:133-136. PMID:15264163
- Prasad AN, Levin S, Rupa CA, Prasad C.** Menkes disease and infantile epilepsy. *Brain Dev* 2011;33(10):866-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2011.08.002> PMID:21924848
- 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. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-002-0630-z> PMID:12483361
- Ozawa H, Kodama H, Noma S, et al.** A case of Menkes disease with urinary bladder hemorrhage. *No To Hattatsu* 2002;34:431-435. PMID:12233057
- Godwin SC, Shawker T, Chang B, Kaler SG.** Brachial artery aneurysms in Menkes disease. *J Pediatr* 2006;149:412-415. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.05.041> PMID:16939759
- Shiuhara T, Kato M, Honma T, et al.** Progressive sliding hiatal hernia as a complication of Menkes' syndrome. *Child Neurol* 2002;17:401-402. <http://dx.doi.org/10.1177/088307380201700521>
- 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. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1020103901969> PMID:12408189
- 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(02\)00093-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(02)00093-1)
- Aydoğdu S, Yakut A, Yarar C, Ürer S, Karataş Z.** Menkes disease: a case report. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:220-224.
- George DH, Casey RE.** Menkes disease after copper histidine replacement therapy: case report. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:281-288. <http://dx.doi.org/10.1007/s100240010142> PMID:11370266