

## Epilepsia y alteración del pelo en un lactante

A. Martín Nalda, M. Raspall Chaure, M. del Toro Riera, A. Macaya Ruiz y M. Roig Quilis

Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

### CASO CLÍNICO

Lactante de sexo masculino remitido a nuestro hospital desde otro centro a los 4 meses de edad por estatus epiléptico y pérdida de adquisiciones psicomotoras.

Entre sus antecedentes familiares destacaban: ausencia de consanguinidad; padre con paraparesia asimétrica atribuida a poliomielitis en su infancia; madre con migraña; hermana de la madre, acondroplasia; hermana de 8 años de edad sana. Fruto de una segunda gestación bien controlada de 37 semanas, con un peso al nacimiento de 2.800 g. El período neonatal cursó sin incidencias.

A los 2 meses y medio de vida, 5 días después de haber administrado la vacuna heptavalente, presentó un primer episodio crítico consistente en desconexión ambiental, versión ocular a la derecha, parpadeo izquierdo y movimientos de chupeteo. Ingresó en otro centro donde se refirió una exploración física normal. El electroencefalograma (EEG) mostró paroxismos de punta-onda en áreas temporales izquierdas y el estudio metabólico (estatus redox, aminoácidos plasmáticos) y la resonancia magnética (RM) cerebral resultaron normales. Siguió presentando múltiples crisis diarias de similares características pese a la administración de diferentes antiepilépticos (ácido valproico, oxcarbazepina, clonazepam, fenitoína y fenobarbital en diferentes combinaciones), y se evidenció la pérdida de las adquisiciones psicomotoras previamente conseguidas.

En el examen físico al ingreso en nuestro hospital destacan: palidez cutánea, hipopigmentación de mamilas y pelo escaso, áspero e hipopigmentado con cejas poco pobladas (fig. 1). No se observan rasgos dismórficos ni visceromegalias. La somatometría muestra un peso de 6 kg (P<sub>25</sub>), talla de 68 cm (P<sub>75</sub>) y perímetro craneal de 40 cm (-2 DE). Se evidencia ausencia de contacto visual, disminución de movimientos espontáneos y marcada hipotonía axial con ausencia de sostén cefálico. El examen de fondo de ojo, pares craneales, fuerza y tono en extremidades es normal. Los reflejos osteotendinosos son vivos, sin clonías, con reflejo cutaneoplantar extensor. El resto de la exploración física es normal.

Se practican las siguientes exploraciones complementarias: hemograma, función renal y hepática, ionograma, al-



**Figura 1.** Aspecto macroscópico del pelo.



**Figura 2.** Radiografía simple que muestra la reacción perióstica en huesos largos y una deformidad en copa de ambas metafisis radiales.



**Figura 3.** Angiorresonancia cerebral que muestra el aspecto tortuoso de ambas arterias vertebrales.

búmina y ácido úrico; estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) (leucocitos, glucosa, proteínas); estudio metabólico (estatus redox y aminoácidos en plasma y LCR, amonio y biotinidasa plasmática, y ácidos orgánicos en orina); electrorretinograma y potenciales evocados visuales y auditivos, todas ellas con resultados normales.

El EEG muestra una pobre estructuración del trazado de fondo, con múltiples descargas de punta-onda en ambas áreas temporales. En la serie esquelética destacan la reacción perióstica en huesos largos y una deformidad en copa de las metafisis radiales (fig. 2). La densitometría ósea es normal. La RM y angiorresonancia cerebrales revelan un retraso de la mielinización, un infarto isquémico reciente en pálido derecho y unas arterias vertebrales elongadas y tortuosas (fig. 3).

### PREGUNTA

1. ¿Cuál es su diagnóstico de presunción?
2. ¿Qué exámenes adicionales deben realizarse para confirmarlo?

**Correspondencia:** Dr. M. Raspall Chaure.  
Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.  
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: 33936mrc@comb.es

Recibido en abril de 2005.  
Aceptado para su publicación en mayo de 2005.

## ENFERMEDAD DE MENKES

La aparición de epilepsia refractaria y de deterioro neurológico en un lactante varón con hipopigmentación cutánea y las alteraciones del pelo descritas obligan a descartar la enfermedad de Menkes. Las anomalías de la angiorresonancia y de la serie esquelética son características de esta enfermedad. Además, el examen microscópico del pelo mostró la existencia de *pili torti* y se obtuvieron niveles extremadamente bajos de cupremia (15  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ; valor normal: 70-140  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) y de ceruloplasmina sérica (7,23 mg/dl; valor normal: 19-45 mg/dl), datos que apoyan firmemente esta sospecha diagnóstica<sup>1-3</sup>.

La enfermedad de Menkes es una enfermedad neurodegenerativa debida a mutaciones en el gen *ATP7A*, localizada en el cromosoma Xq12-q13<sup>4-6</sup>, que codifica una ATPasa transportadora de cobre. Sigue un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X que determina que los enfermos sean varones y que sus madres sean heterocigotas portadoras asintomáticas; excepcionalmente se describe la enfermedad también en el sexo femenino<sup>7</sup>. Aproximadamente un tercio de los casos se debe a mutaciones *de novo*.

Las mutaciones en el gen *ATP7A* determinan una alteración del transporte del cobre a través de la membrana celular. La consecuente disminución de su biodisponibilidad impide su correcta utilización en la síntesis de ceruloplasmina, superóxido dismutasa y de muchas otras enzimas que contienen cobre, lo que da lugar a las numerosas manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad de Menkes. Las primeras manifestaciones suelen aparecer a los 2-3 meses de vida en forma de hipotermia, dificultad en la alimentación, pérdida de adquisiciones psicomotoras, convulsiones e hipotonía. El deterioro neurológico es habitualmente grave, con epilepsia intratable, y son características la elongación y tortuosidad de los vasos intracraneales y los hematomas subdurales. Las anomalías del pelo consisten, entre otras, en la existencia de *pili torti*, moniletrix y tricorrexis nudosa. La radiología simple muestra la presencia de numerosos huesos wormianos en calota, una osteoporosis generalizada y la reacción perióstica y ensanchamiento metafisario en huesos largos. Otras manifestaciones son hernias inguinales, diarrea, divertículos vesicales y la degeneración retiniana<sup>2,3,8</sup>.

El diagnóstico es fácil en los pacientes con valores séricos bajos de cobre y ceruloplasmina y con manifestaciones clínicas y radiológicas típicas. Puede confirmarse por la demostración de la acumulación intracelular del cobre en el cultivo de fibroblastos y mediante el estudio molecular del gen *ATP7A*. Este último permite además la identificación de portadoras y el ulterior consejo genético<sup>9</sup>.

La enfermedad de Menkes conduce a la muerte de la mayoría de los pacientes no tratados antes de los 3 años

de edad. La administración parenteral de cobre es el único tratamiento que ha demostrado alguna eficacia y debe iniciarse tan pronto como se llegue al diagnóstico para evitar el deterioro neurológico progresivo. El tratamiento no corrige sin embargo las anomalías óseas o la hiperlaxitud del tejido conjuntivo, incluso en aquellos pacientes que evolucionan bien desde el punto de vista neurológico. De los diferentes preparados utilizados en la enfermedad de Menkes, el cobre-histidina es el que ha proporcionado mejores resultados. Se recomiendan dosis de entre 200 y 1.000  $\mu\text{g}$  al día por vía subcutánea una vez al día o 2-3 veces por semana<sup>8,10</sup>. Aunque permite corregir las concentraciones de cobre y ceruloplasmina séricas, la respuesta clínica es variable y depende de la precocidad del tratamiento y de la actividad residual de la ATPasa transportadora: se describen casos con buena evolución neurológica tras 17 años de seguimiento mientras que otros, con similares manifestaciones en el momento del diagnóstico, evolucionan de forma desfavorable y fallecen precozmente a pesar del inicio temprano del tratamiento<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Danks DM, Campbell PE, Walker-Smith J, Stevens BJ, Gillespie JM, Blomfield J, et al. Menkes' kinky hair syndrome. *Lancet*. 1972;1:1100-2.
2. Menkes JH. Metabolic diseases of the nervous system. En: Menkes JH, Sarnat HB, editors. *Child Neurology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 33-169.
3. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with growth retardation, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics*. 1962;29:764-79.
4. Chelly J, Tumer Z, Tonnesen T, Petterson A, Ishikawa-Brush Y, Tommerup N, et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet*. 1993;3:14-9.
5. Mercer JF, Livingston J, Hall B, Paynter JA, Begy C, Chandrasekharappa S, et al. Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat Genet*. 1993;3:20-5.
6. 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. *Nat Genet*. 1993;3:7-13.
7. Kapur S, Higgins JV, Delp K, Rogers B. Menkes syndrome in a girl with X-autosome translocation. *Am J Med Genet*. 1987;26:503-10.
8. Kodama H, Murata Y, Kobayashi M. Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int*. 1999;41:423-9.
9. Kaler SG, Tümer Z. Prenatal diagnosis of Menkes disease. *Prenat Diagn*. 1998;18:287-9.
10. Sarkar B, Lingertat-Walsh K, Clarke JT. Copper-histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr*. 1993;123:828-30.