



# Enfermedad de Menckes

Marina Jiménez Monedero - R3 Pediatría  
Dr. Francisco Gómez y Dra. Rocío Jadraque – Sección de Neuropediatría  
Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis

# Siglas utilizadas

<b>APP</b>	Amenaza de parto prematuro
<b>DGNI</b>	Diabetes gestacional no insulinizada
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>DPM</b>	Desarrollo psicomotor
<b>EMA</b>	Enfermedad de Menckes atípica
<b>EMC</b>	Enfermedad de Menckes clásica
<b>FAEs</b>	Fármacos antiepilépticos
<b>IOT</b>	Intubación orotraqueal
<b>IRVA</b>	Infección respiratoria de vías altas
<b>PC</b>	Perímetro craneal

<b>PL</b>	Punción lumbar
<b>RMN</b>	Resonancia magnética
<b>SC</b>	Subcutáneo
<b>SCO</b>	Síndrome del cuerno occipital
<b>SG</b>	Semanas de gestación
<b>TC</b>	Tomografía computerizada
<b>TTO</b>	Tratamiento
<b>UCIP</b>	Unidad de Cuidado Intensivos Pediátricos
<b>VPA</b>	Ácido valproico
<b>XLR</b>	Herencia ligada al X recesiva

# Índice

01

Casos clínicos

02

Enfermedad de  
Menckes

03

Epilepsia del  
lactante

04

Conclusiones

05

Bibliografía



01

# Casos clínicos

# Paciente

# A

Sexo

• Hombre

Edad

• 4 meses

Motivo de ingreso

• **Estatus epiléptico**



## Antecedentes familiares

Madre con hipoacusia neurosensorial bilateral



## Antecedentes perinatales y personales

Gestación controlada	Normoevolutiva ✓
A término	✓ 39+1 SG
Parto	Cesárea urgente ✗
APGAR	✗ 5 / 9 / 9
Somatometría al nacimiento	Peso 2915 gr (p16) Longitud 50.5 cm (p60) PC 38 cm (p98) ✓
Neurodesarrollo	✓
Ganancia pondo-estatural	✓
Inmunizaciones	✓



# Enfermedad actual

**3/8/2023** Ingreso por **episodio de cianosis** autolimitado

- Evolución favorable y alta

**10/8/2023** Ingreso en Hospital de Orihuela por **crisis a estudio**

- Desconexión del medio, desviación de la mirada a la izquierda y movimientos de chupeteo

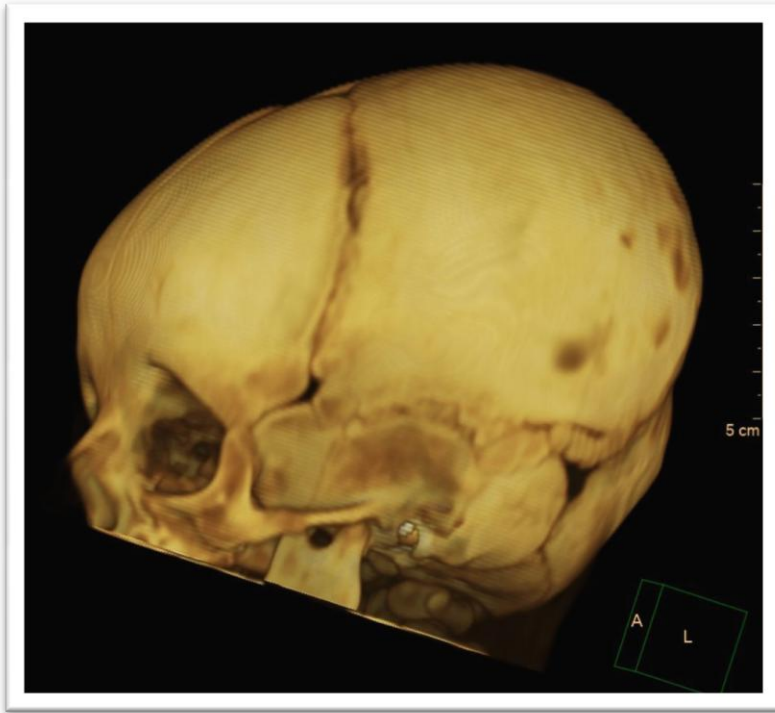
**11/8/2023** Ingreso en UCIP de HGUA por **estatus epiléptico**

- TC craneal + EEG + RMN cerebral
- FAEs: Levetiracetam + VPA



# TC cráneo →

No signos de LOE ni de hemorragia  
**Braquicefalia y abundantes huesos wormianos en suturas lambdaideas**

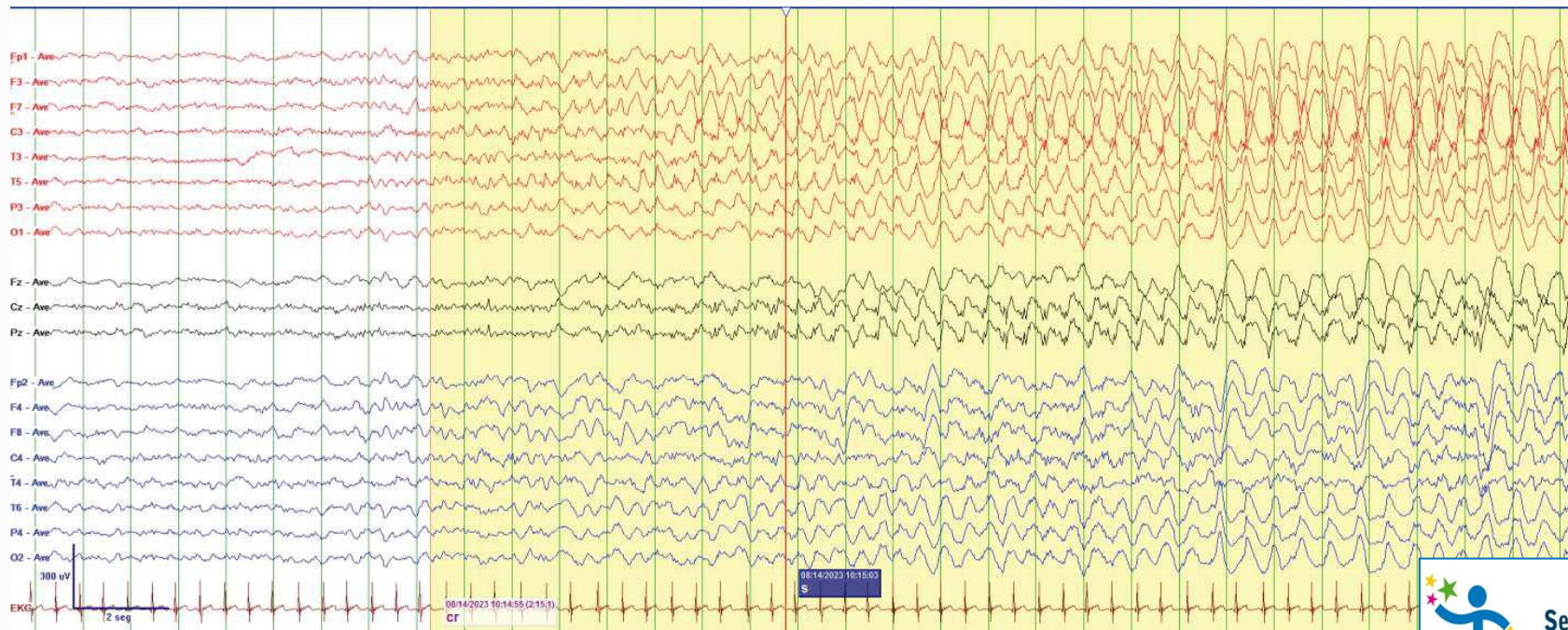




# EEG



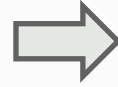
Abundante incidencia de **actividad epileptiforme frontal izquierda** que provoca 4 crisis eléctricas durante el registro, dos de ellas con correlato clínico







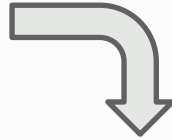
## RMN cerebral



Signos de retraso en la mielinización y de pérdida de sustancia blanca



## Evolución



**16/8/2023** Alta a Planta de Hospitalización de nuestro Centro

- Exploración física: **Hipotonía axial**, somnoliento e hipoactivo pero reactivo
- Analítica sangre → **Ceruloplasmina 4 mg/dL** / Cobre 29 µg/dL
- IC a Dermatología → Análisis del pelo
- Estudio genético
- FAEs: Fenitoína + Clobazam



# Análisis del pelo → Microscopio óptico

## Pili torti



Imagen obtenida de: *Fernandez Ballesteros MD, Gómez-Moyano E. Visual Dermatology: Menkes Disease. J Cutan Med Surg. 2021; 25(2): 211*

## Tricorrexis nodosa

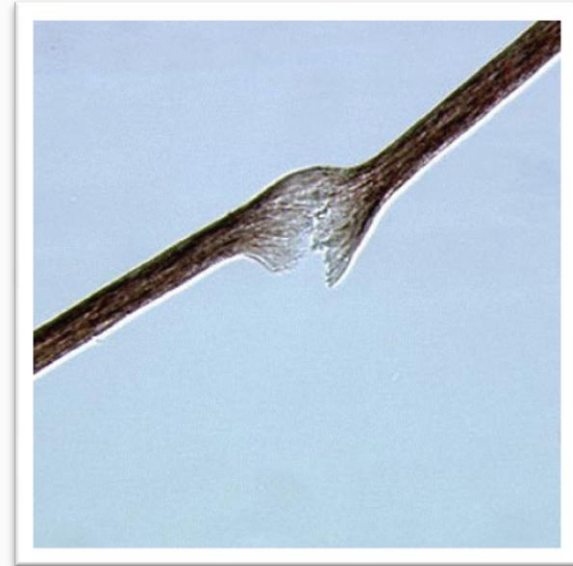


Imagen obtenida de: <https://en.wikipedia.org>



# Evolución

21/8/2023 Reigreso en UCIP por estatus convulsivo

- Perfusión continua de midazolam + Vigabatrina
- EEG: **Estatus epiléptico por crisis de repetición** focales centro-temporales derechas, secundariamente generalizadas
- IOT y sedación con Propofol + Brivaracetam + Fenobarbital



**Epilepsia refractaria  
o farmacorresistente**



# Evolución

**21/8/2023** Reigreso en UCIP por estatus convulsivo

- Perfusión continua de midazolam + Vigabatrina
- EEG: **Estatus epiléptico por crisis de repetición** focales centro-temporales derechas, secundariamente generalizadas
- IOT y sedación con Propofol + Brivaracetam + Fenobarbital

Sospecha de  
Enfermedad  
de Menkes

**24/8/2023** Inicio terapia con **histidinato de cobre SC**

- 25/8 Despistaje de errores innatos del metabolismo  
Acilcarnitinas + ácidos orgánicos falsamente elevados



# Evolución

**28/8/2023** Cese del estatus → Extubación

- 30/8 EEG de control: actividad de vigilia lentificada y actividad focal paroxística bitemporal, **sin crisis**

**31/8/2023** Paso a Planta de Hospitalización

- Evolución favorable
- Mejoría del nivel de alerta, fija la mirada, sonríe y emite sonidos
- **Persiste hipotonía axial** previa al ingreso

**8/9/2023** Alta a Domicilio → Seguimiento en Neuropediatría

- FAEs: Vigrabatrina + Brivaracetam + Fenobarbital
- TTO: Histinato de cobre SC



# Estudio genético

## Cariotipo 46,XY

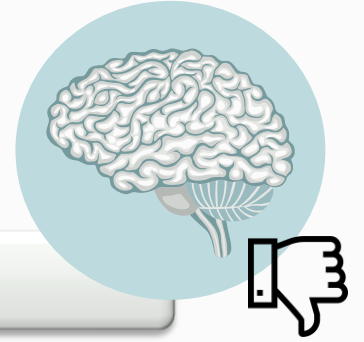
Gen	Variante	Cigosidad	Clasificación	Enfermedad
<b>ATP7A</b> NM_000052.7	ChrX:g. 78020962del c.2799del; p. (Phe933Leufs*26)	Hemicigosis	<b>Variante patogénica</b>	<b>Enfermedad de Menkes (XLR)</b>



La presencia en hemicigosis de la variante patogénica en el gen ATP7A **confirma el diagnóstico de enfermedad de Menkes** en el paciente, con patrón de herencia ligada al X recesiva



# Seguimiento → 5 meses después...



**Deterioro DPM** de 2 semanas de evolución

- Pérdida de control cefálico, conexión con el medio y sedestación
- Inicio de terapia con ACTH

**Encefalopatía aguda** en relación a descompensación de crisis que precisa ingreso en UCIP de H. la Fe durante 14 días

- Infección respiratoria por Rinovirus
- Edemas y alcalosis metabólica hipopotasémica → Se suspende ACTH

Al alta → **Crisis autolimitadas** (5-6 episodios/día)

- Desviación de la mirada e hipotonía
- Terapia 4 FAEs + Cu-histidina

# Paciente **B**

Sexo

• Hombre

Edad









• 3 meses

Motivo de ingreso

• **Estatus parcial complejo**



## Antecedentes perinatales y personales

Gestación controlada	DGNI y APP en 33 SG 
A término	 34 SG
Parto	Eutócico 
APGAR	 9 / 10 / 10
Somatometría al nacimiento	Peso 1990 g (P28); Longitud 42.5 cm (P11) PC 29 cm (P3) 
Neurodesarrollo	
Ganancia ponderoestatural	 Fallo de medro
Inmunización	





# Enfermedad actual

**23/1/2024** Ingreso en Hospital de la Vila por IRVA por SARS-CoV-2

- A las 24h: **Crisis parciales complejas** → Desviación de la mirada y cervical a la dcha con parpadeo unilateral e hipertonía de miembros
- Episodio de hiperflexión de 4 miembros con movimientos espasmódicos rítmicos y desconexión del medio → **Sospecha de síndrome de West**

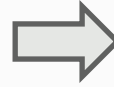


**25/1/2024** Ingreso en HGUA para canalización de acceso venoso

- Desconexión del medio, desviación de la mirada a la izq y chupeteo
- IC a Dermatología → **Pili torti y tricolorrex nodosa/nudos**
- EEG + RMN cerebral
- FAEs: Levetiracetam + fenitoína



# Exploración física

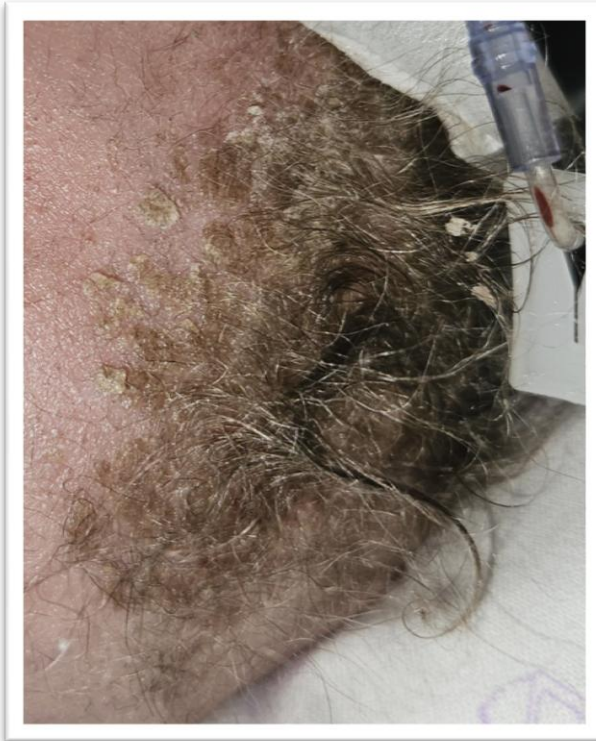


Macrocefalia relativa, FANT  
**Pelo áspero de coloración grisácea**

Ojos pequeños y orejas de implantación límite

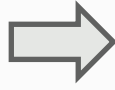
Hernia inguinal

Hipotonía cervical marcada

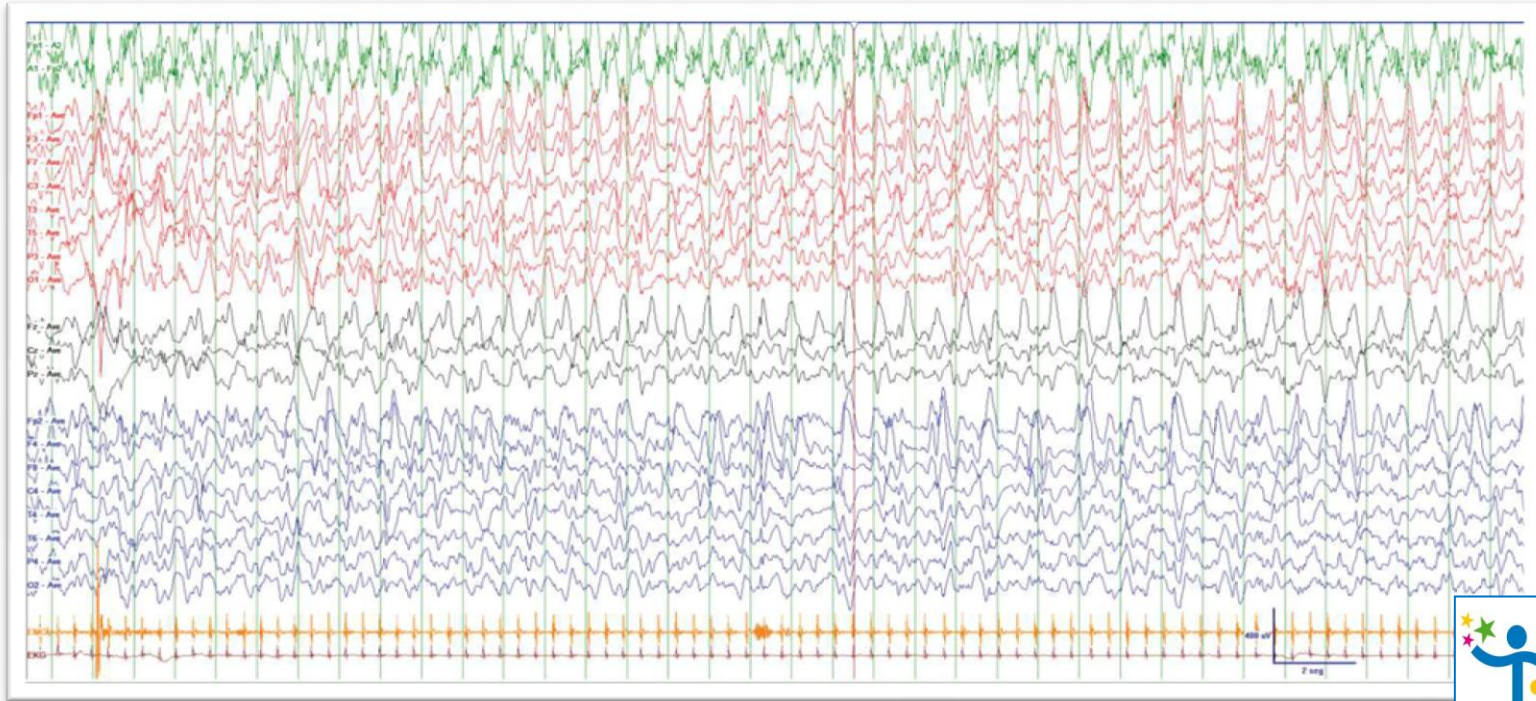




# EEG

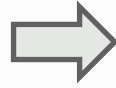


Actividad bioeléctrica cerebral de vigilia desestructurada  
interferida por actividad paroxística epileptiforme continua  
multifocal alternante con correlato clínico  
Registro compatible con **estatus epiléptico**





# RMN

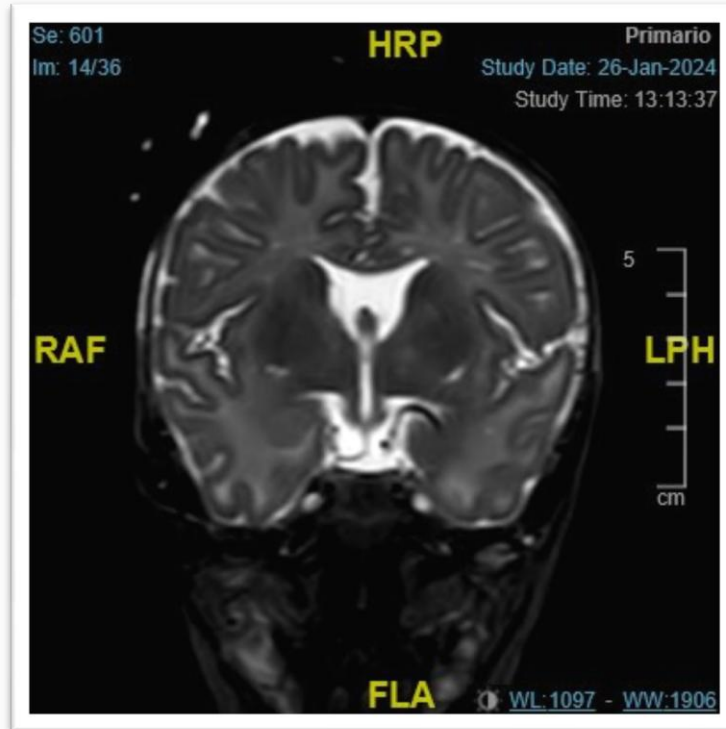


Retraso en la mielinización

Áreas de restricción a la difusión

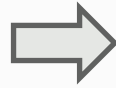
**Ausencia parcial del septum pellucidum**

Tortuosidad de los vasos a nivel del polígono de Willis





# RMN



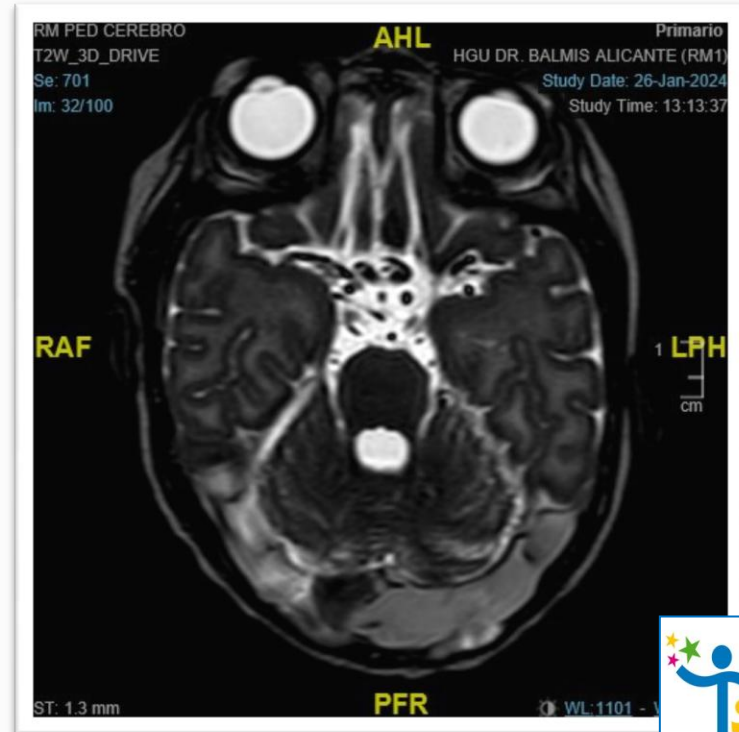
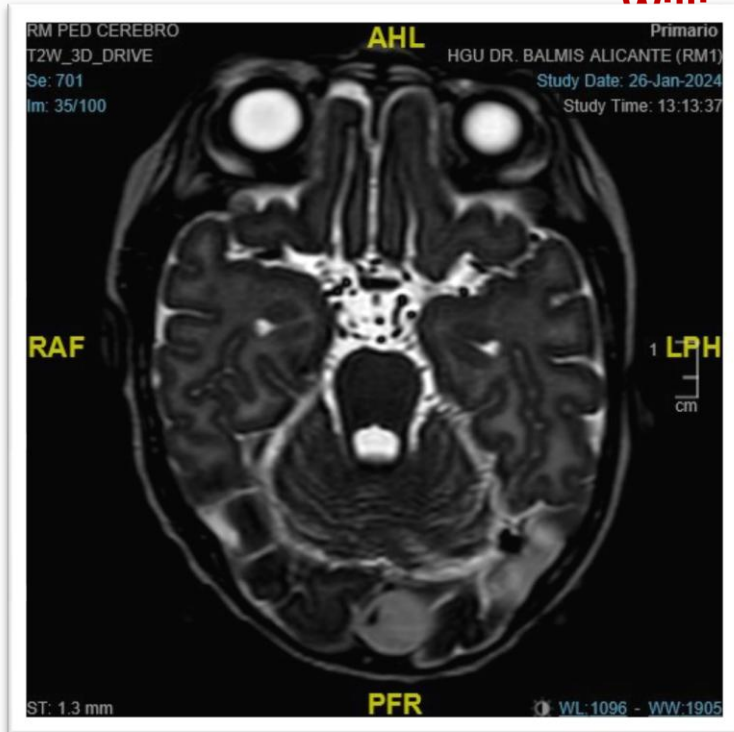
Retraso en la mielinización

Áreas de restricción a la difusión

Ausencia parcial del septum pellucidum

**Tortuosidad de los vasos a nivel del polígono de**

.....





# Evolución

Sospecha de  
Enfermedad  
de Menckes

**28/1/2024** Estatus clínico → Ingreso en UCIP

- Analítica sangre → **Ceruloplasmina < 3 mg/dL** / Cobre 25 µg/dL
- FAE: Fenitoína + ác. Valproico + lacosamida + clonazepam

**30/1/2024** Paso a Planta de Hospitalización

- Estudio genético
- Inicio terapia con **histidinato de cobre SC**
- FAEs: VPA + lacosamida

**7/2/2024** Alta a domicilio → Seguimiento por Neuropediatría



# Estudio genético

## Cariotipo 46,XY

Gen	Variante	Cigosis	Clasificación	Enfermedad
<b>ATP7A</b> NM_000052.7	c.3627delA p.Gly1210Valfs* 6	Hemicigosis	<b>Variante patogénica</b> (PVS1, PM2)*	<b>Enfermedad de Menkes</b> (XLR, #309400, ORPHA:565)

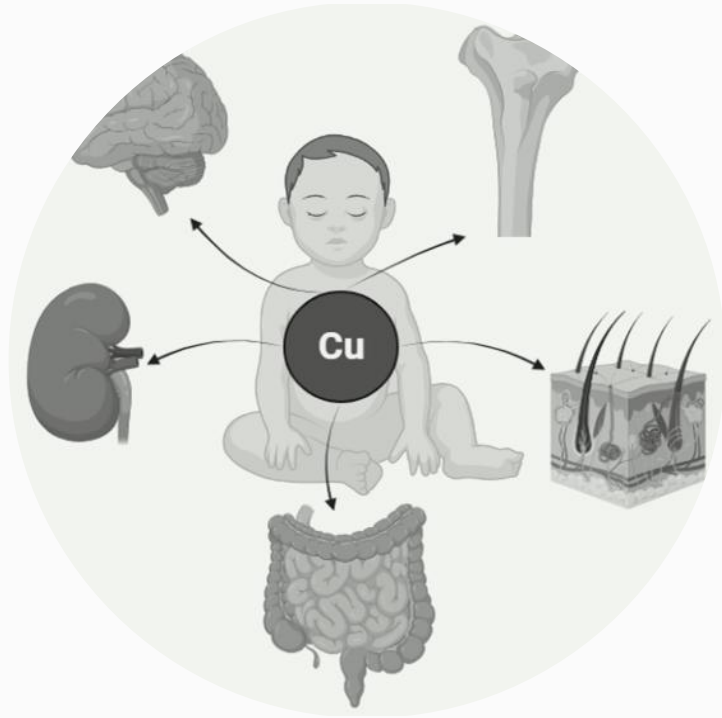


*\*PVS1: variante nula o nonsense; PM2: variante ausente o extremadamente infrecuente en controles*

### Asesoramiento genético familiar

Se recomienda realizar el estudio dirigido en la madre del paciente y familiares en riesgo de haberla heredado (hermanos y rama materna si se confirma que la madre es portadora)





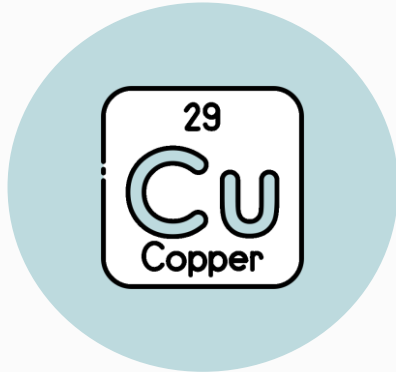
02

# Enfermedad de Menckes



# Introducción

La enfermedad de Menckes (EM) fue descrita por primera vez en 1962 por el neuropediatra y escritor austriaco-estadounidense John Hans Menckes. Es un **trastorno congénito raro del metabolismo del cobre** con manifestaciones multisistémicas graves caracterizado por neurodegeneración progresiva, anomalías del tejido conectivo y cabello acerado y escaso, causado por una variante patogénica en el gen ATP7A.



ORPHA: 565

## Sinónimos:

- Enfermedad del cabello rizado de Menkes
- Síndrome de Menkes

**Prevalencia:** Desconocido

**Herencia:** Recesiva ligada al cromosoma X

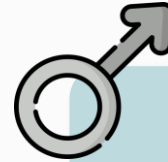
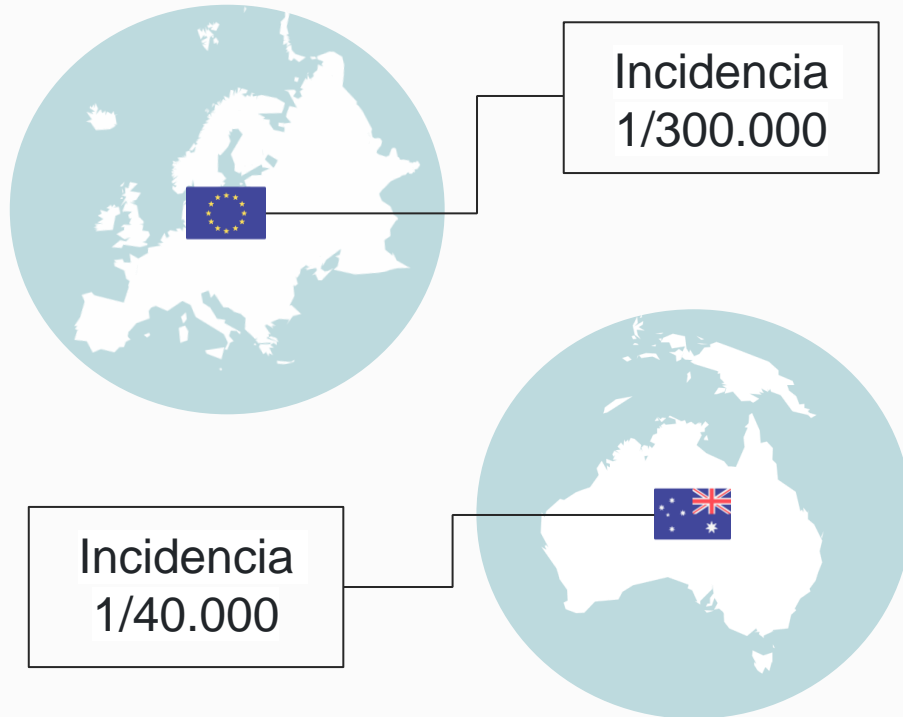
**Edad de inicio o aparición:** Neonatal

**CIE-10:** E83.0

**CIE-11:** 5C64.0Y

**OMIM:** #309400

# Epidemiología



Los hombres son los **afectados** debido a la herencia recesiva ligada al X

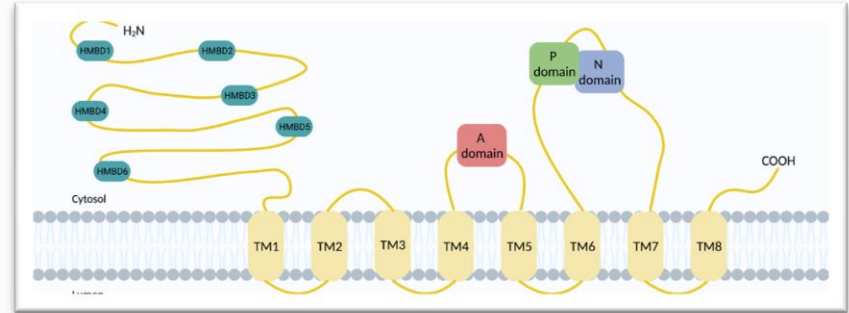


Las mujeres son **portadoras asintomáticas\***

\*Se han reportado casos de mujeres con síntomas atenuados de la enfermedad

# Etiopatogenia

Variante patológica del gen ATP7A en el cromosoma Xq13.3 que codifica una **proteína ATPasa transportadora de cobre**



Hay descritas unas **300 variantes**: deleciones, inserciones, mutaciones sin sentido, con cambio de sentido...



**NO hay correlación genotipo-fenotipo**

Ausencia de proteína ATP7A se asocia a la **EM clásica**

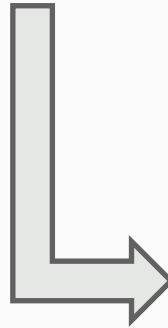
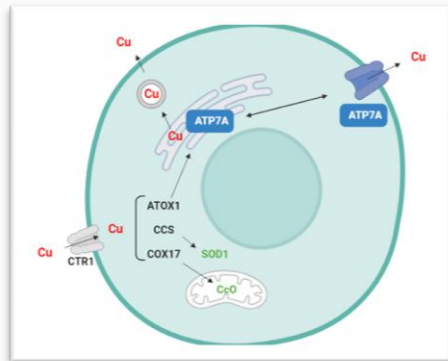
Bajos niveles de proteína funcional se atribuyen a otros subtipos de la enfermedad (**EMA y SCO**)

# Etiopatogenia

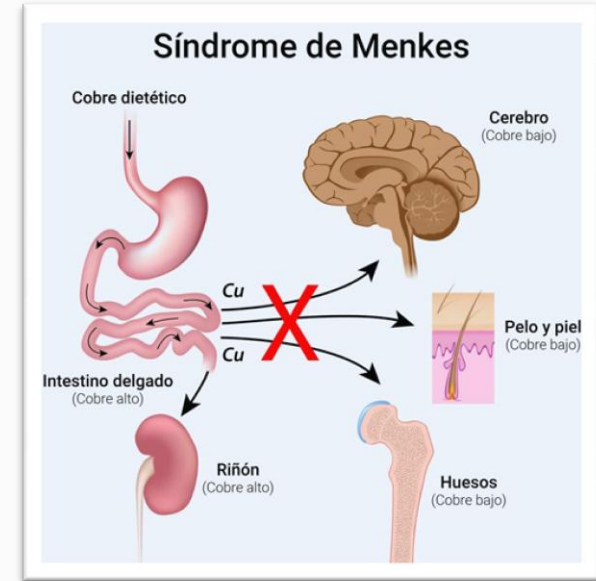
El transportador ATP7A se expresa mayoritariamente en el **intestino donde media la absorción sistémica del cobre**

En otros tejidos (excepto el hígado) tiene una doble función:

- Eliminación del exceso de cobre de la célula
- La biogénesis de **enzimas cobre-dependientes** en el aparato de Golgi



<b>Citocromo C oxidasa</b>	• Respiración celular
<b>Superóxido dismutasa</b>	• Eliminación de radicales libres
<b>Lisil oxidasa</b>	• Síntesis de colágeno o elastina
<b>Sulfhidrilo oxidasa</b>	• Síntesis de queratina
<b>Tirosinasa</b>	• Producción de melanina
<b>Dopamina β-hidroxilasa</b>	• Síntesis de catecolaminas



# Clínica

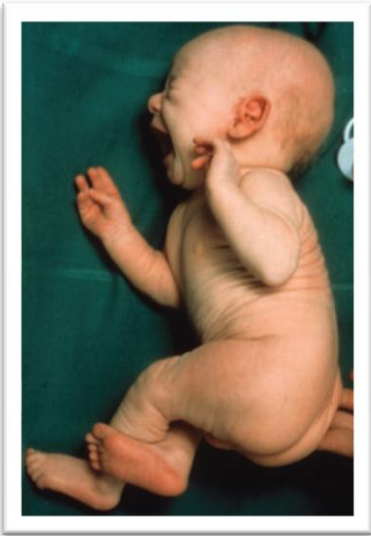


Imagen obtenida de: Tümer Z, Møller L. Menkes disease. Eur J Hum Genet. 2010; 18: 511–518

## Enfermedad de Menckes clásica (EMC)

- Lactante **varón “sano” hasta los 2-3 meses cuando debuta con epilepsia refractaria**, hipotonía y pérdida de los hitos del desarrollo
- **Pelo escaso, hipopigmentado y ensortijado**
- Mejillas llenas, micrognatia, palidez cutánea
- **Dificultades en la alimentación** y fallo de medro → Gastrostomía
- En periodo neonatal: ictericia prolongada, hipotermia, prematuridad
- Sin tratamiento: fallecimiento a los 3 años por infección respiratoria

## Enfermedad de Menckes atípica (EMA)

- Lactante hombre o mujer con **hipotonía y/o retraso DPM leves**
- Puede haber crisis de inicio más tardío (> 6 meses)
- Déficit intelectual leve
- **Ataxia**
- **Alteraciones del tejido conectivo**

# Clínica



Imagen obtenida de: Tümer Z, Møller L. Menkes disease. Eur J Hum Genet. 2010; 18: 511–518

## Síndrome del cuerno occipital (SCO)

- **Cuernos occipitales**: calcificaciones en forma de cuña en el lugar de unión del músculo trapecio y del esternocleidomastoideo al hueso occipital
- Capacidad intelectual normal o límite
- Disautonomía (**diarrea crónica**)
- **Laxitud articular** y de piel
- **Hernia inguinal**
- Divertículo de vejiga
- Alteraciones dentales
- Escoliosis

## Neuropatía motora distal ATP7A-relacionada

- Debut en la **adultez** similar a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
- No comparte ninguna característica con EM

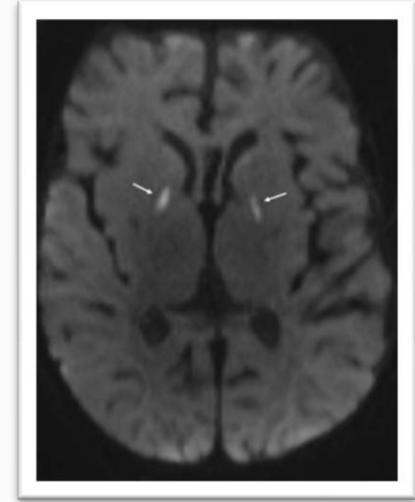
# Radiología

- Atrofia cerebral/cerebelosa con ventriculomegalia
- Retraso de la mielinización
- Alteración en la difusión de los núcleos de la base
- Tortuosidad vascular
- Hematomas subdurales
- Huesos wormianos
- Ensanchamiento metafisario
- Osteoporosis

Imágenes obtenidas de: Means MJ, Santos FJR, Sotardi ST, Beslow LA. Menkes Disease: Clinical Presentation and Imaging Characteristics. *Neuropediatrics*. 2022; 53(3): 218-220.



Hiperintensidad de la sustancia blanca de lóbulos temporales y pérdida de volumen cerebelosa



Difusión restringida de los globos pálidos



Tortuosidad de las arterias carótidas cervicales distales

# Alteraciones analíticas

Concentración sérica	Rango normal	EMC	EMA / SCO
<b>Cobre</b>	75-150 µg/dL (Nacimiento - 3 meses: 20-70 µg/dL)	<40 µg/dL	40-75 µg/dL
<b>Ceruloplasmina</b>	200-450 mg/L (Nacimiento - 3 meses: 50-200 mg/L)	10-100 mg/L	120-220 mg/L

## **Diagnóstico neonatal** → **Catecolaminas en plasma:**

- Ratio dopamina/noradrenalina > 0.2
  - Ratio ácido dihidroxifenilacético (DOPAC)/dihidroxifenilglicol > 5
- (Sensibilidad y especificidad 100%)



Review > J Inherit Metab Dis. 2023 Mar;46(2):163-173. doi: 10.1002/jimd.12590. Epub 2023 Feb 3.

## ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes

143 Publicaciones

162 pacientes\*

87% Hombres  
13% Mujeres

Edad: 27 días a  
57 años

N = 156	EMC (62,3%)	EMA (11,1%)	SCO (22,6%)
<b>Edad media al debut</b>	5 meses (Nacimiento – 5 años)	7 meses (Nacimiento – 22 meses)	5 años y 8 meses (Nacimiento – 50 años)
<b>Fallecimiento</b>	40,6% Edad media 2,3 años	11,1%	13,5% Edad media 25,3 años



La **infección** es la principal causa de muerte (31,8%)

\*6 Pacientes (3,7%) se incluyen en el subgrupo de neuropatía motora distal ATP7A-relacionada

Review > J Inherit Metab Dis. 2023 Mar;46(2):163-173. doi: 10.1002/jimd.12590. Epub 2023 Feb 3.

## ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes

- En el **EMC** son significativamente más frecuentes:
  - El retraso del neurodesarrollo (98,6%) → Más grave
  - Crisis epilépticas (85,1%)
  - Hipotonía (79,2%)
  - Las dificultades en la alimentación (31,7%)
  - Niveles bajos de ceruloplasmina (89,9%)
  - Las alteraciones del pelo (91,1%) → Hipopigmentado, rizado y enredado
- La discapacidad intelectual aparece tanto en EMC (moderada-grave) como EMA (leve)
- La ataxia es más común en la EMA (27,8%)

143 Publicaciones

162 pacientes\*

87% Hombres  
13% Mujeres

Edad: 27 días a  
57 años

Del total de pacientes:

**Pili torti** en el 94,3%

**Tortuosidad intracraneal** en el  
85,1%

Review > J Inherit Metab Dis. 2023 Mar;46(2):163-173. doi: 10.1002/jimd.12590. Epub 2023 Feb 3.

## ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes

143 Publicaciones

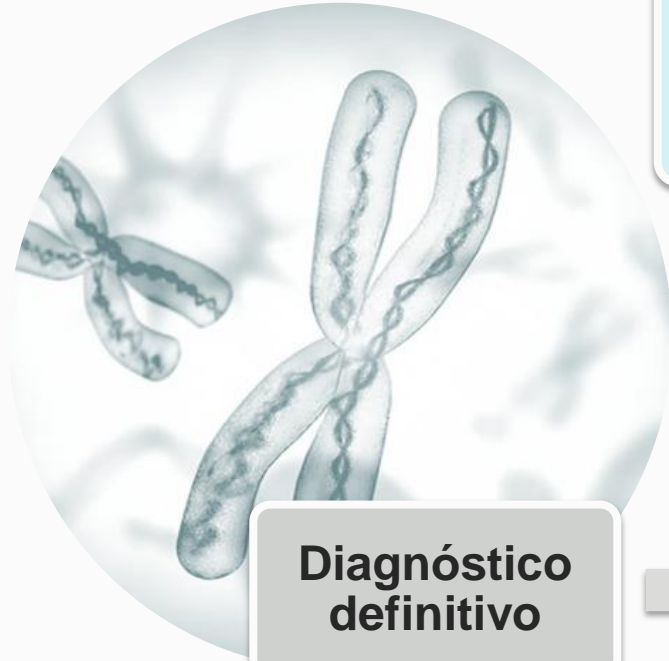
162 pacientes\*

87% Hombres  
13% Mujeres

Edad: 27 días a  
57 años

- En el **SCO** son significativamente más frecuentes:
  - **Disfunción autonómica** (48,6%): diarrea (72,2%), náuseas/vómitos (22,2%), inestabilidad térmica (44,4%) e hipotensión ortostática (38,9%)
  - **Piel laxa** (67,6%)
  - Herniaciones (54,1%): más común la **hernia inguinal** (85,7%)
  - **Divertículo de vejiga** (70,3%) e **infecciones del tracto urinario** (31,3%)
  - **Estenosis de píloro** (2,6%)
  - **Alteraciones dentales** (29,7%)
  - **Hiperlaxitud articular** (45,9%) y **luxaciones articulares** (40,5%)
  - **Exostosis óseas** (27%)

# Diagnóstico



Clínica + tricoscopia  
+ pruebas de imagen

Niveles de cobre y  
ceruloplasmina

Período neonatal  
Ratio de  
catecolaminas en  
plasma

Diagnóstico  
prenatal

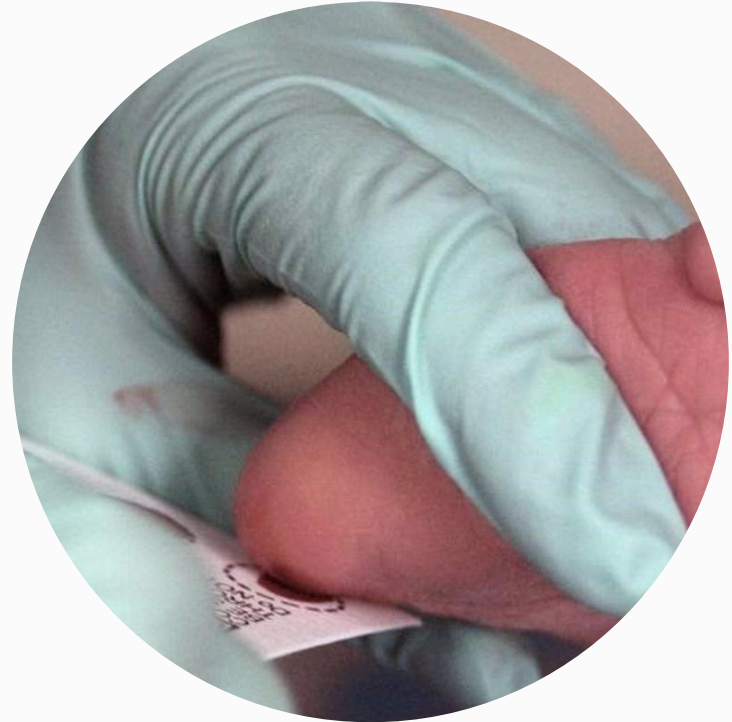
Diagnóstico  
definitivo

Estudio  
genético

Exoma  
dirigido

# Diagnóstico diferencial

- Encefalopatías epilépticas y del desarrollo
- Errores congénitos del metabolismo: aminoacidurias, trastornos mitocondriales, déficit de biotinidasa...
- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Síndrome de Marfan
- Síndromes de cutis laxa
- Osteogénesis imperfecta
- Maltrato infantil



# Tratamiento

No efectividad  
de ningún  
FAE

## Dosis de cobre-histidina:

- Lactantes < 1 año: 500 µg/día en 2 dosis, SC
- ≥1 año: 250 µg /día en 1 dosis, SC

**Monitorización** de niveles séricos de cobre y ceruloplasmina **cada 6 meses**

**Duración: indefinido** excepto si aparición de efectos secundarios o ausencia de eficacia

**Inicio de la terapia en neonatos asintomáticos con diagnóstico de EM**

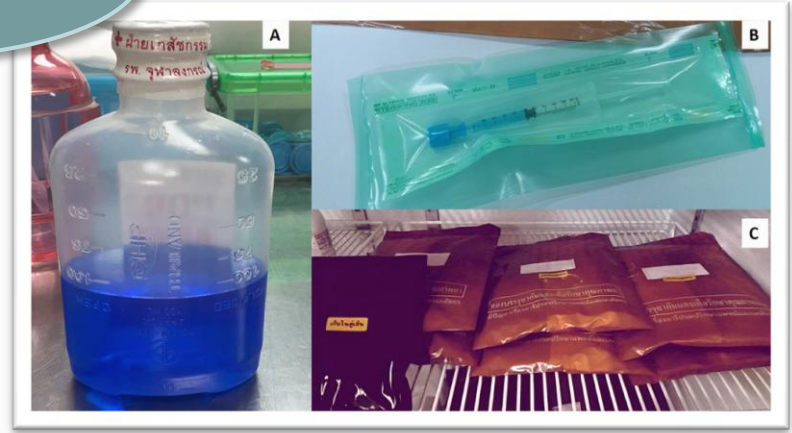


Imagen obtenida de: Panichsillaphakit E, Kwanbunbumpen T, Chomtho S, Visuthranukul C. Copper-histidine therapy in an infant with novel splice-site variant in the ATP7A gene of Menkes disease: the first experience in South East Asia and literature review. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(4): e247937.



**NO** se recomienda en lactantes > 30 días de vida que han iniciado síntomas neurológicos

# Pronóstico

¡Siempre que se inicie  
**antes del debut!**

El tratamiento con **cobre-histidina es eficaz** para:

- **Mejorar el neurodesarrollo**
- **Disminuir la frecuencia y gravedad de las convulsiones**
- Podría aumentar la supervivencia (NNT 1,27-2,6)

El genotipo no afecta en la respuesta

La administración oral es inefectiva: queda retenido en el intestino

Investigación

## **Elesclomol** (medicamento huérfano)

Transportador de cobre que ha demostrado aumentar la supervivencia en ratones con EM

Propiedades anticancerígenas

# Recomendaciones

## Evaluación y seguimiento

Neurológica	RMN cerebral y EEG al debut Seguimiento en Neuropediátría
DPM	Derivación a Atención Temprana
Nutrición	Evaluación nutricional al debut y seguimiento por Gastroenterología
Divertículo vejiga	Ecografía abdominal anual
Alteraciones musculoesqueléticas	Derivación a Traumatología y Rehabilitación

## Consejo genético

01

Estudio genético dirigido de la **madre** del caso índice

02

Si se confirma que la madre es portadora:

- Estudio de hermanos y hermanas del caso índice
- Estudio de la rama materna
- Se recomienda **diagnóstico prenatal** en sucesivos embarazos

03

Los supervivientes de la EM transmitirán la variante patogénica a todas sus hijas (no a los hijos)





03

# Epilepsia del lactante

## Encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo

Síndrome de West (espamos infantiles)

Síndrome de Dravet

Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias

Encefalopatías de causa metabólica

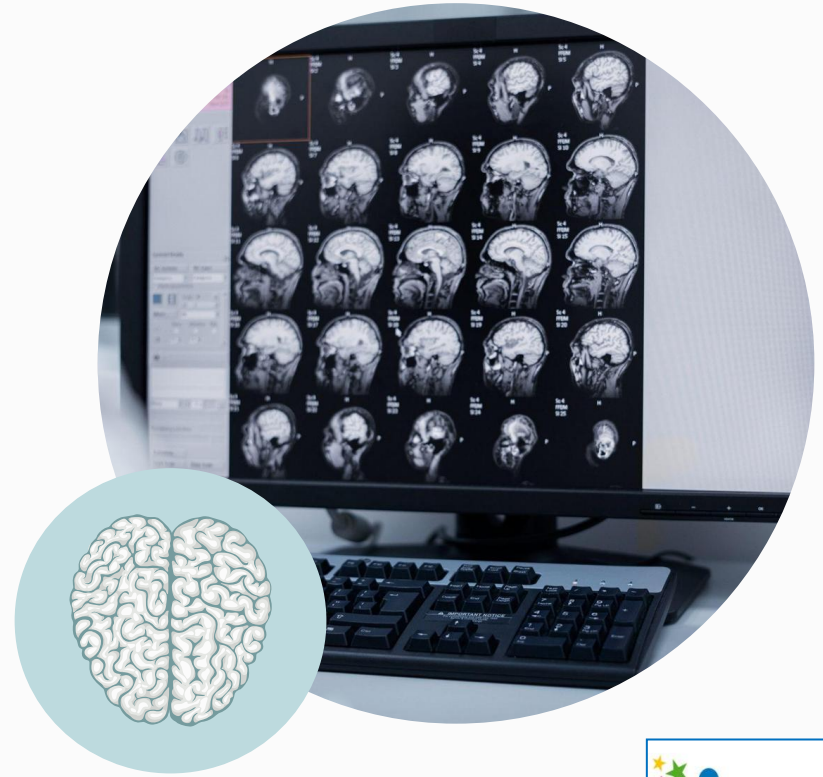
Otras encefalopatías de causa genética

## Síndromes autolimitados

Epilepsia genética con crisis febriles plus

Epilepsia benigna familiar del lactante

Epilepsia mioclónica del lactante



# Encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo I

	Causa	Debut	Crisis	Clínica	EEG	TTO
<b>Síndrome de West</b>	Estructural Metabólica Genética	4 – 12 meses (< 2 años)	<b>Espasmos en salvas</b> durante 5-10 min	Regresión o estancamiento del DPM	<b>Hipsarritmia</b>	<b>ACTH</b> <b>Corticoides</b> Vigabatrina Dieta cetogénica
<b>Síndrome de Dravet</b>	Alteración <b>gen SCN1A</b>	3 – 9 meses (< 18 meses)	Al debut: hemiclónías > 10 min A partir de 2 años: mioclónicas, ausencias, parciales	<b>Retraso DPM a partir del año</b> Déficit cognitivo Marcha atáxica	No específico: enlentecimiento difuso, crisis multifocales	<b>Triterapia</b> (VPA + estiripentol + clobazam) Topiramato
<b>Epilepsia focal migratoria</b>	70% Alteración genética ( <b>KCNT1</b> , <b>SCN2A</b> )	3 – 6 meses (< 12 meses)	Fases: 1. Crisis focales 2. Estatus farmacorresistente 3. Crisis con desencadenantes	Fase 3: crónica a partir del año Retraso DPM	<b>Patrón migratorio de la crisis</b> con actividad paroxística multifocal	<b>Farmaco-resist.</b> Estiripentol Clonazepam Levetiracetam

# Encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo I

	Causa	Debut	Clínica	TTO
Encéfalopatías de causa metabólica	<p>Déficit de piridoxina                      Déficit del transportador de glucosa cerebral (<i>GLUT1</i>)                      Trastornos mitocondriales                      Aminoacidopatías                      Acidurias orgánicas                      Síndrome de Menckes</p>	<p>Neonatal                      Lactante</p>	<p>Afectación sistémica                      Organomegalias                      Rasgos dismórficos</p>	<p><b>Vitamina B6 (piridoxina) + B7 (biotina) + B9 (folínico)</b>                      Fármaco-resistencia a FAE                      TTO específico</p>
Síndromes específicos de causa genética	<p>Genes implicados:  <i>STXBP1, ARX, SLC25A22, KCNQ2, CDKL5, SCN1A, SCN2A, STXBP1, POLG, SC2A1, y PCDH19</i></p>	<p>Neonatal                      Lactante</p>	<p>Rasgos dismórficos                      Alteración del DPM                      Discapacidad intelectual                      Focalidad neurológica                      Crisis en clusters</p>	<p>Fármaco-resistencia a FAE</p>

# Síndromes autolimitados

	Causa	Debut	Crisis	Clínica	EEG	TTO
<b>Crisis febriles plus</b>	Genética <i>SCN1B</i> , <i>SLC32A1</i> , <i>STX1B</i>	Primer año de vida	Febriles y afebriles Tónico-clónicas generalizadas, ausencias, mioclónicas, atónicas	Historia familiar <b>Remite en la adolescencia</b>		VPA Levetiracetam Lamotrigina
<b>Epilepsia mioclónica benigna</b>	Desconocida	6 meses – 2 años	<b>Crisis mioclónicas</b> (caída cefálica con revulsión ocular)	Afectación del DPM si no FAE <b>Resolución espontánea: 6 meses - 5 años</b>	<b>Complejos polipunta-onda</b> generalizados Trazado de base normal	VPA Levetiracetam Clonazepam
<b>Epilepsia benigna familiar y no familiar</b>	Genética <b><i>PRRT2</i> (90%)</b> <i>SCN2A</i> , <i>KCNQ</i> , <i>KCNQ3</i>	3 – 20 meses	<b>Crisis focales 1-4 min</b> (versión oculo-cefálica, clonías hemifaciales, automatismos) en brotes	Brotos 1-10 crisis diurnos <b>Resolución espontánea a los 2-3 años</b>	<b>Descarga focal con puntas</b> Trazado de base normal	<b>Carbamacepina</b> Febobarbital VPA



04

# Conclusiones

- I) La enfermedad de Menckes es un **trastorno congénito, raro y letal del metabolismo del cobre** causado por una **variante patogénica del gen ATP7A**
- II) Se hereda de forma **recesiva ligada al X** por lo que las mujeres son portadoras y los hombres expresan la enfermedad
- III) Existen **3 fenotipos** de la enfermedad de inicio en la edad pediátrica: **clásica (EMC), atípica (EMA)** y el **síndrome del cuerno occipital (SCO)**; no se relacionan con el genotipo
- IV) La **EMC debuta a los 2-3 meses de vida con epilepsia refractaria** en un lactante varón con **pelo escaso, hipopigmentado** y ensortijado
- V) En el **SCO** predominan las **alteraciones musculo-esqueléticas** (exostosis, laxitud articular y cutánea, hernias) y la **diarrea**
- VI) El hallazgo de **pili torti** en la tricoscopia y **la tortuosidad de vasos intracraneales** son hallazgos muy **típicos y frecuentes** en todos los subtipos de la EM
- VII) El **bajo nivel de ceruloplasmina sérica es más específico** de la EM, mientras que el nivel plasmático de cobre puede ser normal, sobre todo en época neonatal
- VIII) El **tratamiento con cobre-histidina mejora el pronóstico** y cambia el curso de la enfermedad si se inicia **antes de la aparición de la sintomatología** neurológica
- IX) El **diagnóstico diferencial** debe incluir las **encefalopatías epilépticas** y del neurodesarrollo



05

# Bibliografía



1. De Feyter S, Beyens A, Callewaert B. ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes. *J Inherit Metab Dis.* 2023; 46(2): 163-173.
2. Kaler SG, DiStasio AT. ATP7A-Related Copper Transport Disorders. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. (eds). *GeneReviews®*. Seattle: 2003 [actualizado en 2021] [Internet] [consultado: 1 Abr 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1413/>
3. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab.* 2019; 126(1): 6-13.
4. Means MJ, Santos FJR, Sotardi ST, Beslow LA. Menkes Disease: Clinical Presentation and Imaging Characteristics. *Neuropediatrics.* 2022; 53(3): 218-220.
5. Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, et al. Early clinical signs and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2022; 31:100849.
6. Panichsillaphakit E, Kwanbunbumpen T, Chomtho S, Visuthranukul C. Copper-histidine therapy in an infant with novel splice-site variant in the *ATP7A* gene of Menkes disease: the first experience in South East Asia and literature review. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(4): e247937.
7. Tümer Z, Møller L. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18: 511–518.
8. Guthrie LM, Soma S, Yuan S, Silva A, Zulkifli M, Snavely TC, et al. Elesclomol alleviates Menkes pathology and mortality by escorting Cu to cuproenzymes in mice. *Science.* 2020; 368(6491): 620-625.
9. Soto Insuga V, Miravet Fuster E, Sánchez Carpintero R. Epilepsia en el lactante. *Protoc diagn ter pediatri.* 2022; 1:399-407.
10. Shellhaas R. Overview of infantile epilepsy syndromes. En: Nordli DR, Garcia-Prats JA, Dashe JF (eds). *UptoDate.* [Internet] [consultado: 1 Abr 2024]. Disponible en: <https://www-uptodate-com.a-hgene.a17.csinet.es/contents/overview-of-infantile-epilepsy-syn>



# Enfermedad de Menckes

¡Gracias por vuestra atención!

Email: [m.jimenezmonedero@gmail.com](mailto:m.jimenezmonedero@gmail.com)