Relevancia del inicio oportuno del tratamiento con histidinato de cobre para preservar el desarrollo neurológico en la enfermedad de Menkes.

Campos Córdova, Iris; Damián Ruiz, Sarah Valeria; Echeverría Reyes, Daniel Antonio; Tuz Ake, Liliana Marlene

Antecedentes

La enfermedad de Menkes es una condición metabólica ligada al cromosoma X causada por variantes patogénicas en *ATP7A*, gen que codifica una ATPasa esencial para el transporte del cobre. Su alteración afecta diversos procesos metabólicos: metabolismo energético, función neuronal, mielinización y formación del tejido conectivo.

Uno de los principales desafíos es que las manifestaciones neurológicas suelen aparecer durante los primeros meses de vida y pueden progresar rápidamente. Por ello, el momento en que se inicia el tratamiento es un factor importante para el pronóstico.[2,3]

Objetivo

Analizar la relevancia del inicio oportuno del tratamiento con histidinato de cobre en la evolución neurológica y la supervivencia de pacientes con enfermedad de Menkes.

Métodos

Diseño del estudio

Revisión literaria con alcance descriptivo.

Pregunta de investigación

En pacientes con Menkes, ¿cuál es la relevancia del inicio oportuno del tratamiento con Cu-His para preservar el desarrollo neurológico y favorecer la supervivencia?

Estrategia de búsqueda

PubMed (n = 8)
EBSCO (n = 7)
Otras fuentes (n = 18)

Total de artículos identificados
n = 33

Criterios de inclusión

- Series de casos, casos clínicos.
- Artículos sobre tratamiento con cobre y periodo de inicio.
- Evolución neurológica y/o edad de supervivencia en pacientes.

Criterios de exclusión

- Diseño no elegible (n = 9)
- No evalúa desenlaces neurológicos (n = 4)
- Tratamiento diferente a Cu-His (n = 2)

Estudios incluídos en la revisión final

n = 7

Discusión y conclusión

El tratamiento temprano con Cu-His se asocia con mejores desenlaces de supervivencia y neurodesarrollo. Sin embargo se observó variabilidad en los resultados, relacionada a la gravedad clínica, las variantes del gen *ATP7A*, la función residual y la dificultad para establecer un diagnóstico oportuno. La interpretación está limitada al reducido número de estudios, muestras pequeñas, estudios observacionales, heterogeneidad de los desenlaces y los tiempos de seguimiento, por lo que se requieren estudios adicionales para comprender la variabilidad en los resultados.

Referencias

10. Kaler SG, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. N Engl J Med. 2008;358(6):605–614. doi:10.1056/NEJMoa070613.
11. Haddad MR, et al. In utero copper treatment for Menkes disease associated with a severe ATP7A mutation. Mol Genet Metab. 2012;107(1–2):222–228. doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.008.
16. Yoganathan S, et al. Menkes disease and response to copper histidine: An Indian case series. J Pediatr Neurosci. 2017;12(1):46–49. doi:10.4103/jpn.JPN_129_16.

Resultados

I. Inicio del tratamiento y supervivencia

El inicio del tratamiento con histidinato de cobre durante el periodo neonatal o antes de la aparición de síntomas neurológicos se asocia con una mayor supervivencia (fig. 1).[10]

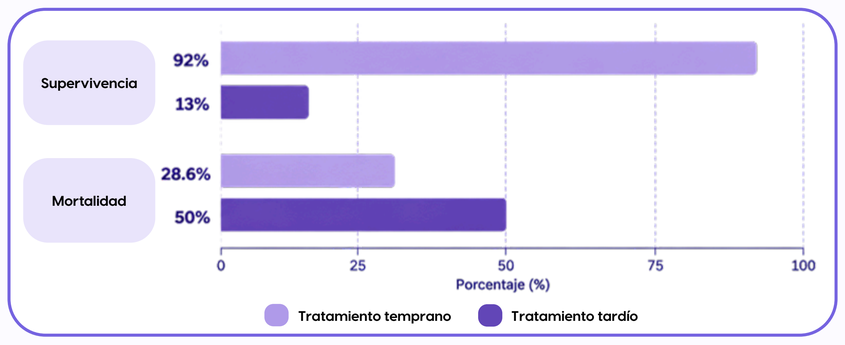


Figura 1. Comparación de la supervivencia y mortalidad a tres años según inicio del tratamiento. Adaptado de Kaler *et al.*[10]

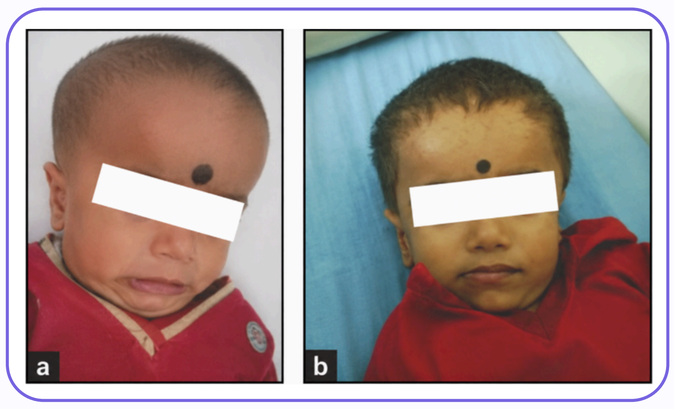


Figura 2. Paciente pediátrico que manifiesta la enfermedad de Menkes antes (a) y después del tratamiento (b) con terapia de histidinato de cobre. Yoganathan *et al.*[16]

II. Evolución neurológica según el inicio del tratamiento

El inicio presintomático del tratamiento con histidinato de cobre se asoció con mejores resultados en motricidad gruesa, motricidad fina-adaptativa, lenguaje y desarrollo personal-social. En contraste, los pacientes tratados después de la aparición de síntomas presentaron mayor deterioro neurológico y limitaciones en la adquisición de habilidades del desarrollo (fig. 3).[10]

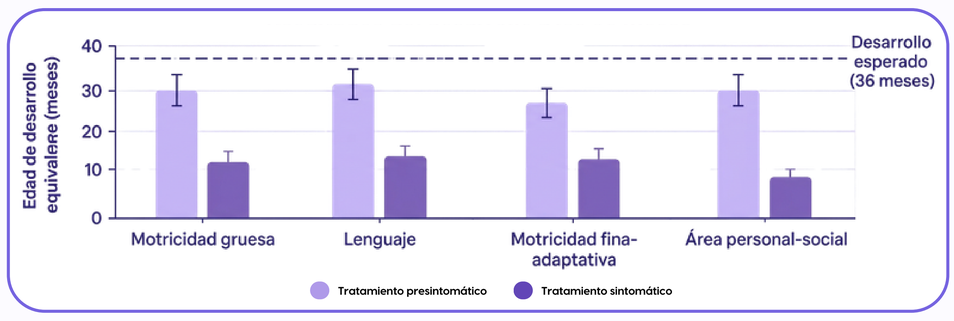


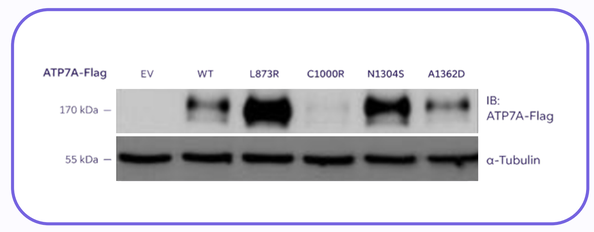
Figura 3. Desarrollo neurológico a los 36 meses según el momento de inicio del tratamiento. Adaptado de Kaler *et al.*[10]

III. Características moleculares de *ATP7A* y respuesta al tratamiento

Las variantes de *ATP7A* que conservan actividad residual se asociaron con respuestas neurológicas más favorables en algunos pacientes. En contraste, las alteraciones graves de la función proteica limitaron la respuesta al tratamiento, incluso cuando se inició durante el periodo prenatal (tabla 1, fig. 4, fig. 5).[10, 11]

Tabla 1. Variantes de *ATP7A*, función residual y respuesta al histidinato de cobre. Adaptado de Haddad *et al.*[11], Kaler *et al.*[10]

Variante	Alteración molecular	Respuesta clínica
c.1996G>C	Missense: conserva actividad residual de transporte de cobre.	Neurodesarrollo normal en un paciente; retraso en otro.
c.2172+6T>G	Splicing: producción residual de ARNm normal.	Neurodesarrollo y mielinización normales.
c.2172G>T	Alteración grave de splicing; proteína *ATP7A* no detectable.	Deterioro neurológico y fallecimiento a los 5.5 meses pese al tratamiento prenatal.



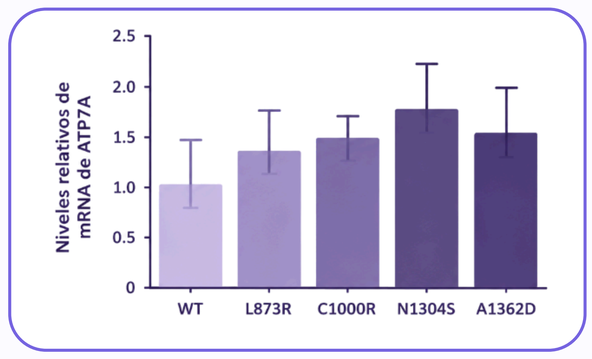


Figura 4. Análisis molecular de Q724*H*, splicing o expresión de *ATP7A*. Modificado de Haddad *et al.*[11]

IV. Variables clínicas asociadas con la evolución de pacientes tratados con histidinato de cobre

Las variables clínicas como la edad del inicio del tratamiento y el estado neurológico previo influyen en los desenlaces clínicos reportados, especialmente en aquellos que recibieron intervención durante el periodo neonatal (tabla 2, fig. 5).[6, 10, 14]

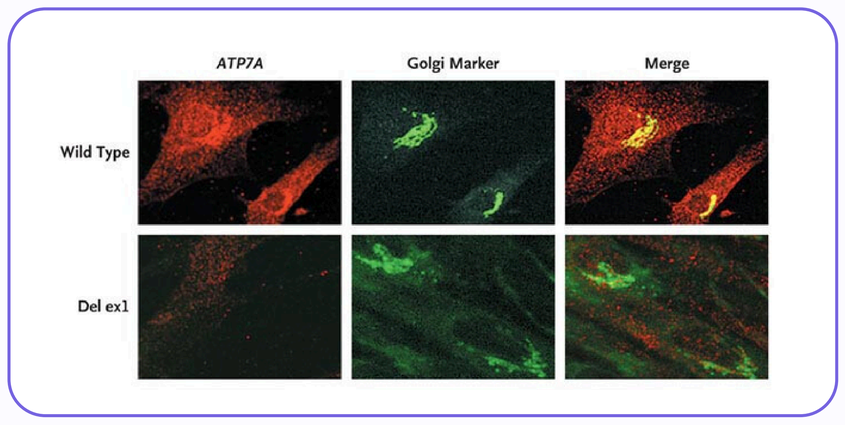


Figura 5. Caracterización de las mutaciones de *ATP7A* en una cohorte de pacientes con enfermedad de Menkes tratados tempranamente. Modificado de Kaler *et al.*[10]

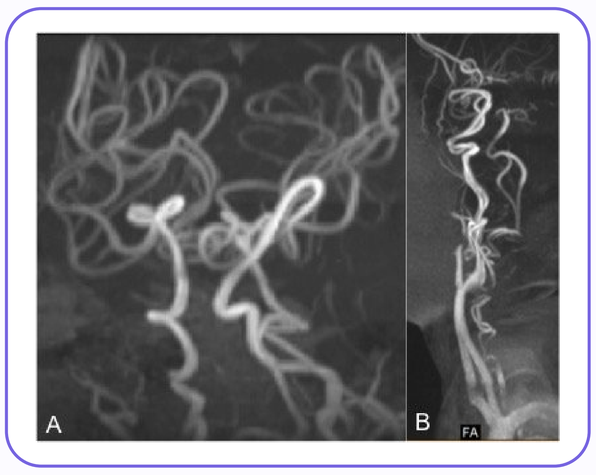


Figura 6. Angiografía por RM de vs tortuosos en px con EM. Ramani & Sankaran.[4]

Tabla 2. Factores clínicos relacionados con la respuesta al histidinato de cobre. Adaptado de Fujisawa *et al.*[6], Kaler *et al.*[10] y Haddad *et al.*[11]

Variable	Evidencia
Inicio posterior a síntomas.	En pacientes tratados entre los 0.5 y 27 meses se describieron alteraciones importantes del neurodesarrollo y mortalidad elevada.
Función motora	Pacientes tratados durante el periodo neonatal alcanzaron supervivencias de 10–14 años, algunos conservaron la capacidad de caminar y sin presentaron convulsiones.