

SÍNDROME DE MENKES

REVISÃO DA PATOGENIA A PROPÓSITO DE UM CASO ANATOMO CLÍNICO

*UMBERTINA C. REED **

*SERGIO ROSEMBERG ***

*ARON J. DIAMENT ****

*MILBERTO SCAFF ****

*HORACIO M. CANELAS *****

*ANTONIO B. LEFÈVRE *****

A síndrome de Menkes (ou tricopoliodistrofia) é uma heredodegeneração do sistema nervoso central (SNC), de herança recessiva ligada ao sexo, que foi descrita pela primeira vez em 1962, por Menkes e col.³⁰. Trata-se de um erro inato do metabolismo do cobre, que se caracteriza clinicamente por: aspecto peculiar do cabelo (*pili torti*), grave retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, síndrome convulsiva, alterações ósseas e alterações arteriais. Estudos realizados na Austrália⁴ revelaram que a incidência em Melbourne é de 1:35.000 nascidos vivos, porém, como freqüentemente as crianças acometidas apresentam septicemia e outros processos agudos, alguns pacientes poderiam morrer sem diagnóstico, sendo então a síndrome mais freqüente do que a literatura sugere.

Acreditamos que o presente caso seja o primeiro diagnosticado no Brasil.

OBSERVAÇÃO

E.O.S., 15 meses de idade, branco, brasileiro, internado na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP em 11-09-1980 (Registro HC-2141024-D). Segundo a mãe, o paciente foi aparentemente normal até os 4 meses de idade, quando passou a apresentar involução do desenvolvimento neuropsicomotor, perda de contato com o ambiente e crises convulsivas tônicas generalizadas, diárias, de difícil controle medicamentoso. Quanto a antecedentes familiares, havia o dado de um irmão mais velho ter falecido aos 6 meses com quadro semelhante. Ao exame físico, encontrava-se extremamente distrófico e descorado (Fig. 1), chamando a atenção o aspecto do cabelo (Fig. 2), que era encrespado, áspero, espesso, quebradiço e de cor clara. Ao exame

Trabalho dos Departamentos de Neuropsiquiatria e de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): * Professor Assistente, Departamento de Neuropsiquiatria; ** Professor Livre-Docente, Departamento de Patologia; *** Professor Livre-Docente, Departamento de Neuropsiquiatria; **** Professor Titular, Departamento de Neuropsiquiatria.



Fig. 1 — Caso E.O.S.: aspecto e atitude do paciente: distrofia e postura descorticada.



Fig. 2 — Caso E.O.S.: aspecto do cabelo: áspero, encrespado, espesso e quebradiço.

neurológico, a criança estava vigil, porém sem esboçar qualquer contato com o ambiente, com choro inarticulado e postura descorticada (Fig. 1). Notava-se tetraparesia espástica, persistência de reflexos arcaicos, severa hipotrofia generalizada, midríase e abolição do reflexo fotomotor bilateralmente, embora os fundos oculares apresentassem aspecto normal. Ceruloplasmina no soro: 5 U/L (normal $27,9 \pm 5,2$ U/L). Dosagem de cobre sérico: $45 \mu\text{g/dl}$ (normal de 70 a $140 \mu\text{g/dl}$). Radiografia de ossos longos: desmineralização difusa e esporões ósseos metafisários bilaterais (Fig. 3). Pan-angiografia cerebral: alongamento e tortuosidade das artérias, além de coleções líquidas extracerebrais, secundárias a atrofia córtico-subcortical (Fig. 4). Tomografia computadorizada do encéfalo: intensa atrofia córtico-subcortical difusa, predominantemente cortical (Fig. 5). Eletromiografia normal. Urografia excretora normal. Proteínas totais do soro 5,8g/dl; globulinas gama 0,58g/dl (10%). Imunoeletroforese qualitativa das proteínas séricas: diminuição de IgG. Eletrencefalograma: atividade irritativa difusa. Além dos aspectos relativos ao SNC, foram analisados fios de cabelo (Fig. 6), que



Fig. 3 — Caso E.O.S.: radiografia de ossos longos: reação periosteal diafisária e esporões metafisários bilaterais.

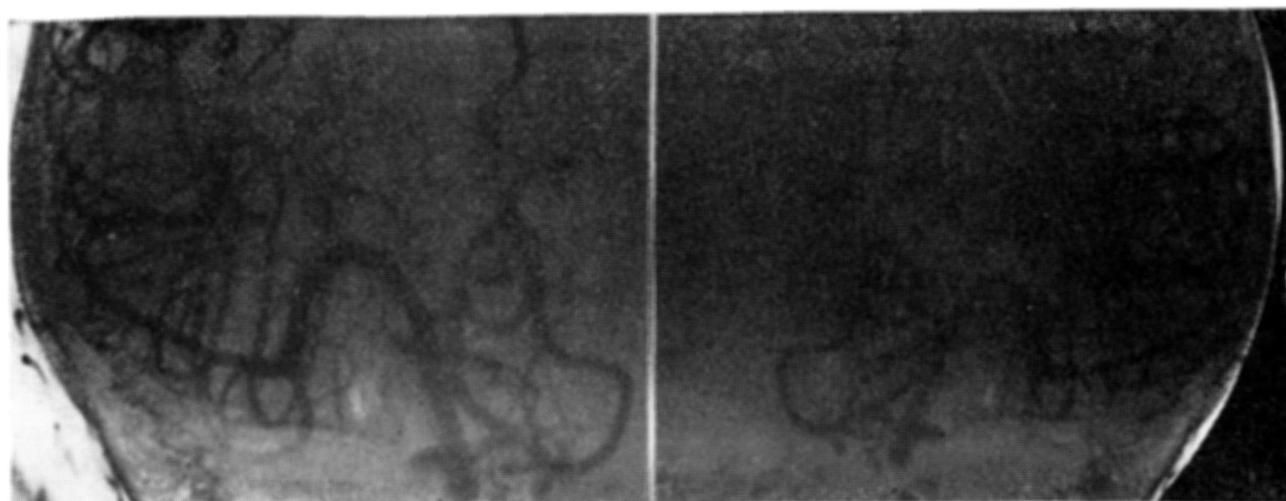


Fig. 4 — Caso E.O.S.: angiografias pela artéria carótida comum, evidenciando alongamento e tortuosidade das artérias.

mostraram *pili torti* (torção do cabelo ao longo de seu eixo), *moniletria* (variação do diâmetro do fio ao longo do comprimento) e *trichorrexis nodosa* (pequenos nódulos a intervalos variáveis). O paciente evoluiu com múltiplos processos infecciosos resistentes à antibioticoterapia, ocorrendo o óbito em 08-01-1981.

O *exame anátomo-patológico geral* revelou, além de extensa broncopneumonia bilateral, pronunciada e conseqüente depleção linfocitária em linfonodos e no baço. Os

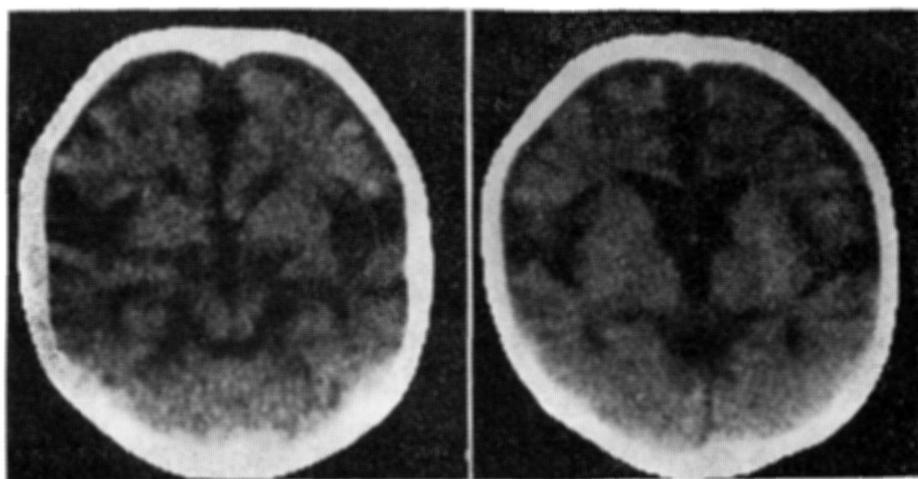


Fig. 5 — Caso E.O.S.: tomografias computadorizadas mostrando atrofia córtico-subcortical. À esquerda, alargamento das cisternas silvianas; à direita, moderada dilatação ventricular ex-vácuo.

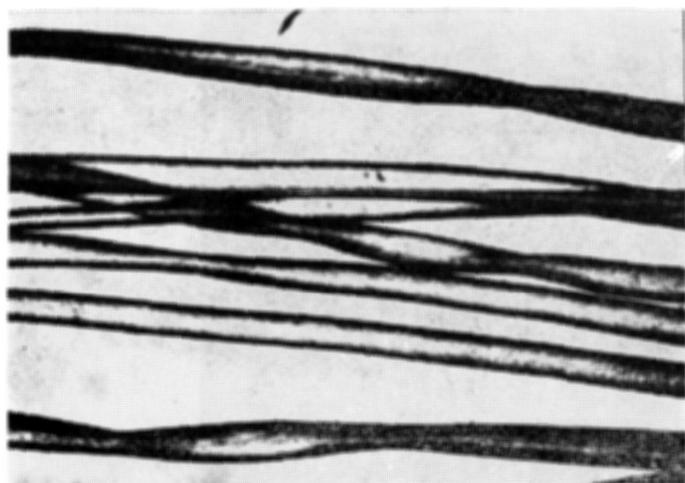


Fig. 6 — Caso E.O.S.: estudo histológico do cabelo: pili torti e moniletrix.

grandes vasos da base não foram estudados histologicamente, porém, as artérias do polígono de Willis não mostraram alterações macro ou microscópicas. *Exame neuropatológico - Estudo macroscópico:* o encéfalo pesou 550g (normal para a idade 1.000g). Ao exame externo notou-se pronunciada atrofia difusa dos hemisférios cerebrais, apresentando-se os giros estreitos e os sulcos amplos e profundos. Aos cortes vértico-frontais havia dilatação dos ventrículos laterais discreta, e moderada do III ventrículo. Tronco cerebral e cerebelo não mostraram alterações macroscópicas. *Estudo microscópico:* confirmou ao nível dos hemisférios cerebrais a atrofia observada macroscopicamente. Entretanto, a despopulação neuronal do córtex cerebral revelou-se menos pronunciada que o grau de atrofia macroscópica permitia antever. A perda neuronal difusa era muito discreta nos lobos frontais, parietais e occipitais e mais conspícua, porém ainda apenas moderada, nos lobos temporais. Esta despopulação interessava mais particularmente as camadas mediocorticais nas regiões das paredes laterais das circunvoluções e dos fundos dos sulcos. O alocórtex hipocampal achava-se indene, inclusive o setor de Sommer. A substância branca dos hemisférios cerebrais não mostrou alterações e seu padrão de mielinização correspondia ao da idade do paciente. Os núcleos da base não revelaram alterações histológicas. Os tálamos, porém, mostraram-se intensamente comprometidos: em seus diversos núcleos a despopulação neuronal era extremamente importante, às

vezes completa, restando, cá e acolá, apenas alguns neurônios isolados em pequenos grupos. Intensa gliose reacional estava presente nestas estruturas. Mesencéfalo, tronco cerebral e medula espinal mostraram-se histologicamente normais. O cerebelo era sede de lesões intensas e particulares em nível cortical: numerosos microcistos estavam presentes (Fig. 7), interessando sobretudo a camada das células de Purkinje e, mais raramente, as camadas molecular e granular. Estes microcistos, desprovidos de qualquer material em seu interior, rompiam focalmente o tecido nervoso, sem provocar reação glial adjacente. Muitas vezes, estas cavitações se formavam em redor de uma célula de Purkinje, que permanecia intacta em seu interior. Não raramente, estes microcistos confluíam para formar cavidades de maior diâmetro. Não se observou depleção das células de Purkinje ou dos grãos. Apenas esporadicamente, e após busca exaustiva, conseguiu-se evidenciar, através de coloração pela prata, células de Purkinje do tipo distrófico, com arborização dendrítica espessa e curta. Não se evidenciaram dendritos partindo diretamente do corpo celular.

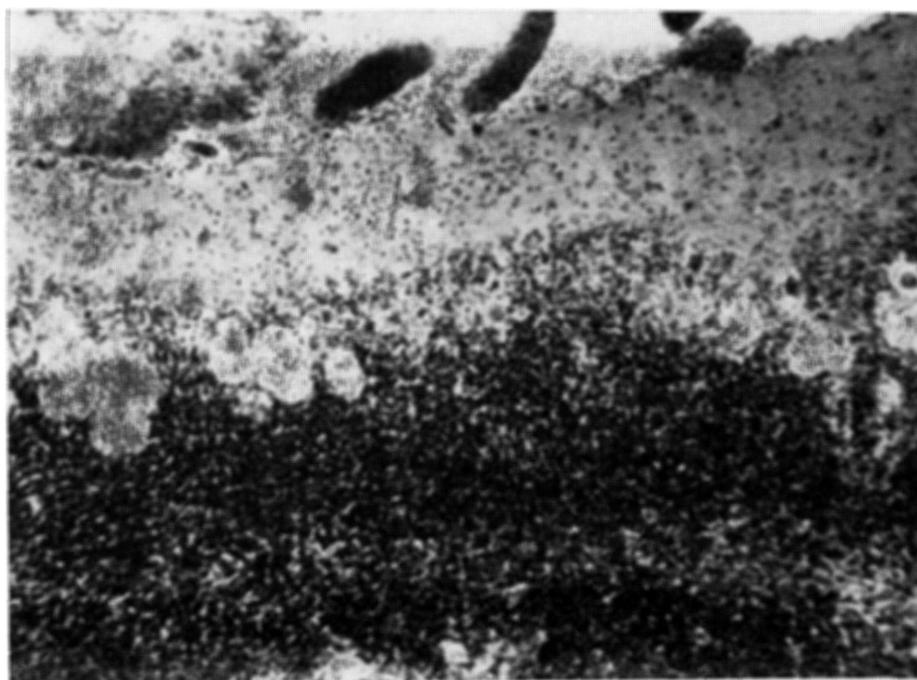


Fig. 7 — Caso E.O.S.: Córtex cerebelar: presença de múltiplos microcistos, alguns confluentes, predominando na camada de células de Purkinje. Coloração hematoxilina-eosina, aumento 273X.

COMENTARIOS

Os dados clínicos e os resultados dos exames complementares observados neste caso estiveram perfeitamente condizentes aos referidos na literatura. A doença acomete invariavelmente crianças do sexo masculino, e freqüentemente há o dado de que irmãos mais velhos faleceram com quadro semelhante. No entanto, em 1979 foi descrito no Japão²⁵ o caso de menina, irmã de paciente com síndrome de Menkes comprovada, a qual faleceu aos 14 meses com intenso retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, síndrome convulsiva e alterações radiológicas, bem como dos cabelos, semelhantes às encontradas no irmão. Apesar destes aspectos clínicos tão sugestivos, o diagnóstico da síndrome, nesta

criança do sexo feminino, não pôde ser confirmado, devido à falta de dosagem do cobre sérico e ceruloplasmina, e por não ter sido autorizada a necrópsia. A aparência peculiar dos cabelos, conforme foi descrita no paciente em questão, pode estar evidente já ao nascimento, mas em geral começa a ser notada por volta dos 3 meses de idade. Em alguns casos é descrito clareamento gradativo dos cabelos, que vão adquirindo coloração castanho-avermelhada. Os supercílios podem mostrar as mesmas alterações. Danks e col.³ relatam presença de *pili torti* em alguns dos cabelos da mãe e da irmã de um dos pacientes por eles descritos, lamentando que o achado de cabelo normal não possa ser usado para excluir portadores heterozigotos. Segundo estes mesmos autores, as crianças doentes exibem semelhança fisionômica, não somente pelo aspecto dos cabelos, mas também pela palidez, falta de expressão e formato redondo do rosto (querubínismo). As crianças acometidas geralmente desenvolvem-se normalmente nos primeiros três meses, assim como o paciente aqui relatado, superando as etapas mais precoces do desenvolvimento. Entre três e cinco meses ocorrem as primeiras crises convulsivas, focais ou generalizadas, que se vão tornando cada vez mais freqüentes, apesar do tratamento instituído. Há relatos de espasmos infantis com hipsarritmia ao EEG ^{11, 33, 39} Paulatinamente, a criança perde as aquisições recentes, passa a contactar pouco com o meio, estabelecendo-se quadro de retardo neuropsicomotor intenso, hipertonia, hiperreflexia, hiperirritabilidade e tendência ao opistótono. Intensificam-se os distúrbios metabólicos e em poucos meses a criança permanece em estado vegetativo, com descerebração. Desde o início do quadro são comuns déficit de crescimento, septicemia e hipotermia ^{3, 36}. Também é relatada a prematuridade e ocasionalmente as manifestações clínicas ocorrem mais precocemente, até mesmo ao nascimento ¹⁷.

As alterações ósseas observadas neste caso são as habitualmente descritas e consistem de esporões metafisários bilaterais simétricos, reação periosteal diafisária e anormalidades na inserção anterior das costelas ⁴⁴. A arteriografia cerebral pode evidenciar malformações arteriais, sendo os vasos de aspecto tortuoso e localização anômala, existindo vasos supranumerários ⁴⁴. Tais aspectos foram verificados em nosso paciente, não sendo considerados secundários à degeneração cerebral. A tomografia computadorizada do encéfalo mostra, geralmente, coleções subdurais e lesões multifocais do tipo isquêmico e, como neste caso, atrofia cortical e subcortical ^{13, 38}.

As anomalias encontradas ao exame neuropatológico na síndrome de Menkes são basicamente de três tipos: lesões anóxico-isquêmicas, alterações mielínicas, e aspectos dismórficos neuronais. Estes aspectos podem estar todos presentes em um mesmo caso ^{1, 15, 26, 30}, associarem-se dois a dois ^{40, 41} ou acharem-se isolados ^{4, 21, 29, 48}. As lesões anóxico-isquêmicas (predominantes em nosso caso) são, com certeza, devidas às sucessivas crises convulsivas apresentadas por estas crianças, bem como às alterações distróficas das paredes das artérias de grande e médio calibres. Estas alterações geralmente dizem respeito ao comprometimento da elástica e a um espessamento da íntima. Infelizmente, em nossa observação, os vasos da base não foram estudados microscopicamente, sendo que as artérias do polígono de Willis e as das meninges achavam-se normais,

Se, na maioria dos casos em que se encontram presentes, as lesões da substância branca dos hemisférios cerebrais são sem dúvida secundárias à necrose neuronal cortical, em raras observações este aspecto predomina nitidamente, sugerindo um quadro leucodistrófico primário^{29, 40}. Finalmente, quase sempre estão presentes aspectos neuronais malformativos, geralmente interessando as células de Purkinje, caracterizados por ectopias celulares, dendritos espessados e deformados, expansões que se originam diretamente do corpo celular ("somal sprouts"). A existência de múltiplos microcistos interessando o córtex cerebelar de maneira extremamente conspícua em nossa observação não foi relatada na literatura. Pequenos e dispersos cistos são descritos na substância branca cerebral na observação de Menkes e col.³⁰. A presença de artefatos postmortem impediu o estudo ultrastrutural destas lesões cerebelares inusitadas. Como mencionado adiante, a razão da multiplicidade dos aspectos morfológicos na síndrome de Menkes não está esclarecida. Se os aspectos dismórficos parecem relacionados com uma perda precoce das aferências celulares⁴⁸, sua relação com o ou os distúrbios metabólicos ocorrentes nesta doença é desconhecida. Igualmente, a razão da predominância ora das lesões anóxico-isquêmicas, ora das leucodistróficas, é matéria puramente especulativa²⁹.

O encontro de ceruloplasmina e cobre sérico baixos neste paciente vem chamar a atenção para a fisiopatogenia da doença, aventada pela primeira vez em 1972, por Danks e col.⁶. Estes estudaram o metabolismo do cobre em crianças com a síndrome de Menkes, devido à semelhança das alterações arteriais e do tipo de pelo, com os encontrados em ovelhas cuprodeficientes. Verificaram de início que o cobre sérico e a ceruloplasmina, assim como o cobre hepático, apresentavam níveis extremamente baixos, quando comparados com os de crianças do mesmo grupo etário, mesmo se submetidas a dietas com pouco cobre. Administrando-se cobre radioativo parenteralmente ($^{64}\text{CuCl}_2$) a estes doentes, os níveis de ceruloplasmina rapidamente alcançavam os valores normais, e a persistência desta elevação era justamente a esperada, em vista da vida média normal da ceruloplasmina. Concluíram, portanto, que o cobre administrado parenteralmente se convertia normalmente em ceruloplasmina. Por outro lado, a administração prolongada de cobre por via oral (sulfato de cobre) não causava modificações bioquímicas significativas, permanecendo baixos os níveis de cobre sérico e ceruloplasmina, mostrando a não utilização do cobre por via oral. Estes achados foram corroborados em 1973 por Bucknall e col.², após exaustivo estudo do metabolismo do cobre num doente de três meses submetido à administração oral e parenteral deste elemento. Em vista dos resultados iniciais, Danks e col.⁵ passaram a estudar a absorção intestinal do cobre, realizando biopsia de mucosa duodenal em alguns doentes, após a administração do cobre radioativo por via oral. Essas pesquisas permitiram concluir a existência de um defeito na absorção intestinal do cobre, sendo normal a captação do metal pelas células da mucosa, porém anormal o transporte do cobre dentro das células, ou através da membrana no lado seroso. O mecanismo exato da absorção intestinal do cobre ainda não está definitivamente esclarecido, havendo evidências de que se trate numa primeira fase de transporte passivo, mediante a formação de complexos cobre-proteínas, sobretudo metalotioneínas, que tam-

bém se ligam ao zinco e ao cádmio. Por isso, Danks e col.^{5, 7}, e outros posteriormente ^{22, 36}, sugeriram que pudesse haver, por determinação genética, alterações na formação destes complexos ou mesmo avidéz excessiva do cobre por algum tipo de proteína, permanecendo sem explicação porque também o zinco e o cádmio não se encontram alterados. Há também relatos de que o déficit de absorção do cobre estaria ligado à formação de complexos anômalos cobre-aminoácidos ou cobre-compostos inorgânicos ^{8, 9, 28}, mas alguns destes trabalhos foram contestados por outros pesquisadores ^{14, 36, 37}, os quais sugeriram que o defeito de transporte possa ser variável de paciente para paciente, ou em parte dependente da maturação celular. À medida que novas descrições de casos foram sendo feitas, o encontro de instalação da doença ao nascimento, a ocorrência de estigmas múltiplos ao exame físico, a detecção de heterotipias neuronais, micropoligirias e outras alterações sugerindo malformações, levaram à suposição de que a moléstia se manifestasse em fase intra-uterina ^{17, 36, 39, 45}. Foram realizadas dosagens de cobre em tecidos de recém-nascidos, em placenta, cordão umbilical, líquido amniótico, bem como em fetos masculinos abortados de mães que anteriormente haviam dado à luz crianças com a doença ^{17, 23, 31}. Estas dosagens mostraram que existem níveis elevados de cobre praticamente em todos os tecidos, exceto no fígado e no cérebro ^{13, 17, 31}. Além disso, culturas de fibroblastos desses doentes acumulam mais cobre do que os controles ¹⁶. Estes dados, associados à possibilidade de reproduzir a síndrome em cepas mutantes de ratos, com 5 genes alelos para o *locus* em questão ²⁴, permitem supor que na síndrome de Menkes ocorra um distúrbio seletivo na captação, retenção e utilização do cobre por determinados tecidos ¹⁷. É possível que tal distúrbio seletivo possa manifestar-se de diferentes formas, de acordo com o mecanismo genético de alelos e penetrância ^{22, 36}. De fato, já existem descrições de casos com longa evolução e retardo menos acentuado, ausência de *pili torti* e alterações ósseas, bem como cobre sérico e ceruloplasmina apenas moderadamente reduzidos ^{20, 33, 36}. Recentemente, Labadie e col.²⁷ verificaram que as metalotioneínas encontram-se aumentadas em culturas de fibroblastos de pacientes com a síndrome de Menkes. Interrogam se isto constituiria um defeito primário na síndrome ou seria secundário ao metabolismo anormal do cobre.

Do que foi exposto, conclui-se que a fisiopatogenia da síndrome de Menkes ainda não está devidamente elucidada, sabendo-se apenas que se trata de um erro inato do metabolismo do cobre, primário ou secundário à avidéz excessiva das metalotioneínas pelo cobre. Sass-Kortsak & Bearn ³⁶ aventam que as metalotioneínas poderiam ser anormais em sua constituição ou normais, porém produzidas em excesso, ou ainda ser induzidas a ter maior avidéz pelo cobre em conseqüência de um aumento da disponibilidade deste metal. Outro mecanismo implicado poderia ser a falta de alguma enzima necessária para desfazer a ligação cobre-proteína. Segundo Danks e col.³, Holtzman ²², bem como Sass-Kortsak & Bearn ³⁶, os aspectos principais da síndrome derivam da formação defeituosa de enzimas vitais que contêm cobre em sua composição. Assim, os *pili torti* ocorreriam porque as pontes dissulfídricas entre as cadeias polipeptídicas da ceratina necessitam de cobre; as alterações arteriais estariam ligadas

ao déficit da aminoxidase do tecido conectivo, que entra na formação do colágeno e da elastina; as alterações ósseas dependeriam da deficiência da oxidase do ácido ascórbico, e o clareamento dos cabelos da falta de tirosinase; as alterações do SNC seriam conseqüentes a déficits múltiplos, principalmente da dopamina- β -hidroxilase e citocromo-oxidase para o metabolismo neuronal e da superóxido-dismutase para o metabolismo lipídico e mielinização. Para a produção das alterações cerebrais também contribui a isquemia provocada pelas alterações arteriais. A anormalidade do metabolismo lipídico na síndrome de Menkes já havia sido aventada antes das pesquisas de Danks e col. e posteriormente reproduzida em animais de experimentação^{10, 32, 35}. Prohaska e Wells³⁵, em ratos cuprodeficientes, encontraram as seguintes semelhanças com a síndrome de Menkes: comportamento anormal, déficit do crescimento, redução da mielinização, provável diminuição do cobre encefálico e alteração das enzimas responsáveis pela cadeia oxidativa e pelo metabolismo lipídico.

A suposição de que a moléstia tem início no período intra-uterino pode constituir uma justificativa para os maus resultados obtidos após inúmeras tentativas de tratamento utilizando cobre por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular^{7, 8, 9, 11, 12, 13, 17, 18, 19, 28, 31, 42, 45, 46, 47}. Alguns autores referem escurecimento do cabelo, bem como melhora das alterações ósseas e arteriais, não havendo, porém, aumento significativo dos níveis de cobre cerebral^{7, 17, 18, 19, 46, 47}. Williams e col.⁴⁷ administraram cobre por via subcutânea, durante 427 dias, a um paciente com síndrome de Menkes iniciada aos 4 meses. Não obtiveram nenhuma melhora a não ser quanto às alterações metafisárias. Posteriormente, tais autores⁴⁶ compararam os resultados obtidos neste mesmo paciente, falecido aos 42 meses, e em outro, não tratado, que faleceu aos 8 meses e meio. Os níveis de cobre hepático e cereoral permaneceram baixos em ambos os doentes, demonstrando a má distribuição do cobre nestes casos, não corrigível através de tratamento.

Conclui-se que o único tratamento possível para a síndrome de Menkes é preventivo, através de aconselhamento genético. Recentemente Nooijen e col.³¹ realizaram o diagnóstico pré-natal de um feto de 19 semanas com síndrome de Menkes (cuja mãe já havia dado à luz uma criança doente) através da determinação do cariótipo masculino e da anormalidade do metabolismo do cobre na cultura de células do líquido amniótico.

RESUMO

É relatado um caso de síndrome de Menkes, que acreditamos ser o primeiro descrito no Brasil. O paciente, menino de 15 meses, apresentava, desde o quinto mês de vida, *pili torti*, grave involução do desenvolvimento neuropsicomotor e síndrome convulsiva. Os exames complementares evidenciaram ceruloplasmina e cobre séricos baixos, alterações arteriais e intensa atrofia cerebral difusa. O exame necroscópico confirmou este último aspecto, observando-se despopulação neuronal nas camadas mediocorticais do cérebro, no

tálamo e sobretudo no cerebelo, sede de lesões intensas e particulares em nível cortical.

Acredita-se que a síndrome de Menkes, de herança recessiva ligada ao sexo, seja devida a um erro inato do metabolismo do cobre, primário ou secundário a alterações variáveis das proteínas que permitem o transporte de cobre aos diferentes tecidos. Os autores revisam os principais aspectos etiopatogênicos referidos na literatura.

SUMMARY

Menkes' syndrome: a review of the pathogenesis and report of a clinico-pathologic case.

The authors report a case of Menkes' syndrome, probably the first one described in Brazil. The patient, a 15-month-old boy, showed *pili torti*, early progressive psychomotor deterioration and seizures. Serum levels of ceruloplasmin and copper were very low. Neuroradiological and roentgenological examinations revealed diffuse cerebral atrophy, arterial changes and bone abnormalities. At the post-mortem examination the more consistent findings were cerebral atrophy, neuronal loss in the thalamus and above all cerebellar cortical lesions. The disease has a sex-linked recessive inheritance and is believed to be caused by an inborn error of copper metabolism, perhaps subordinated to changes of proteins which carry copper to different tissues. The relevant literature in relation to the pathogenesis is reviewed.

REFERÊNCIAS

1. AGUILLAR, M. J.; CHADWICK, D. L.; OKUYAMA, K. & KAMOSHITA, S. — Kinky hair disease. I: Clinical and pathological features. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 25:507, 1966.
2. BUCKNALL, W. F.; HOSLOM, R. H. A. & HOLTZMAN, N. A. — Kinky hair syndrome: response to copper therapy. *Pediatrics* 52:653, 1973.
3. DANKS, D. M.; CAMPBELL, P. E.; STEVENS B. J.; MAYNE, V. & CARTWRIGHT, E. — Menkes kinky hair syndrome: an inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics* 50:188, 1972.
4. DANKS, D. M.; CARTWRIGHT, E.; CAMPBELL, P. E. & MAYNE, V. — Is Menkes syndrome a heritable disorder of connective tissue? *Lancet* 2:1089, 1971.
5. DANKS, D. M.; CARTWRIGHT, E.; STEVENS, B. J. & TOWNLEY, R. R. M. — Menkes kinky hair disease: further definition of the defect in copper transport. *Science* 179:1140, 1973.
6. DANKS, D. M.; STEVENS, B. J.; CAMPBELL, P. E.; GILLESPIE, J. M.; WALKER-SMITH, J.; BLOOMFIELD, J. & TURNER, B. — Menkes kinky-hair syndrome. *Lancet* 1:1100, 1972.
7. DANKS, D. M.; STEVENS, B. J.; CARTWRIGHT, E. & RADFORD, I. — Menkes syndrome (steely-hair disease): further observations on the defect in copper metabolism. IIIème Symposium International sur la Maladie de Wilson, Paris, 1973.
8. DEKABAN, A. S.; AAMODT, R.; RUMBLE, W. F.; JOHNSTON, G. S. & O'REILLY, S. — Kinky hair disease: study of copper metabolism with use of ⁶⁷Cu. *Arch. Neurol.* (Chicago) 32:672, 1975.

9. DEKABAN, A. S. & STEUSING, J. K. — Menkes kinky hair disease treated with subcutaneous copper sulphate. *Lancet* 2:1523, 1974.
10. FRENCH, J. H.; SHERARD, E. S.; LUBELL, H.; BROTZ, M. & MOORE, C. L. — Trichopoliodystrophy: report of a case and biochemical studies. *Arch. Neurol.* (Chicago) 26:229, 1972.
11. FRIEDMAN, E.; HARDEN, A.; KOIVIKKO, M. & PAMPIGLIONE, G. — Menkes disease: neurophysiological aspects. *J. Neurol. Neurosurg Psychiat.* 41:505, 1978.
12. GARNICA, A. D. & FLETCHER, S. R. — Parenteral copper in Menkes kinky-hair syndrome. *Lancet* 2:659, 1975.
13. GARNICA, A. D.; FRIAS, J. L. & RENNERT, O. M. — Menkes kinky hair syndrome: is it a treatable disorder? *Clin. Genet.* 11:154, 1977.
14. GARNICA, A. D.; FRIAS, J. L.; RENNERT, O. M. & LEVY, S. — Steely hair syndrome and copper. *New Engl. J. Med.* 292:1192, 1975.
15. GHATAK, N. R.; HIRANO, A.; POON, T. P. & FRENCH, J. H. — Trichopoliodystrophy. II: Pathological changes in skeletal muscle and nervous system. *Arch. Neurol.* (Chicago) 26:60, 1972.
16. GOKA, T. J.; STEVENSON, R. E.; HEFFERAN, P. M. & HOWELL, R. R. — Menkes disease: a biochemical abnormality in cultured human fibroblasts. *Proc. natl. Acad. Sci. USA* 73:604, 1976.
17. GROVER, W. D.; JOHNSON, W. C. & HENKIN, R. I. — Clinical and biochemical aspects of trichopoliodystrophy. *Ann. Neurol.* 5:62, 1979.
18. GROVER, W. D. & SCRUTTON, M. C. — The effect of prolonged intravenous therapy on copper metabolism in trichopoliodystrophy. *Pediat. Res.* 8:389, 1974.
19. GROVER, W. D. & SCRUTTON, M. C. — Copper infusion therapy in thichopoliodystrophy. *J. Pediat.* 86:216, 1975.
20. HAAS, R. H.; ROBINSON, A.; EVANS, K.; LASCELLES, P. T. & DUBOWITZ, V. — An X-linked disease of the nervous system with disordered copper metabolism and features differing from Menkes disease. *Neurology* (NY) 31:852, 1981.
21. HIRANO A.; LLENA, J. F.; FRENCH, J. H. & GHATAK, R. — Fine structure of the cerebellar cortex in Menkes kinky-hair disease: X-chromosome-linked copper malabsorption. *Arch. Neurol.* (Chicago) 34:52, 1977.
22. HOLTZMAN, N. A. — Menkes kinky hair syndrome: a genetic disease involving copper. *Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. exp. Biol.* 35:2276, 1976.
23. HORN, N.; MIKKELSEN, M.; HEYDORN, K.; DAMSGAARD, E. & TYGSTRUP, I. — Copper and steely hair. *Lancet* 1:1236, 1975.
24. HUNT, D. M. — Primary defect in copper transport underlies mottled mutants in the mouse. *Nature* 249:852, 1974.
25. IWAKAWA, Y.; NIWA, T. & TOMITA, M. — Menkes kinky hair syndrome: report on an autopsy case and his female sibling with similar clinical manifestations. *Brain Develop.* 11:260, 1979.
26. KOPP, N.; TOMMASI, M.; CARRIER, H.; PIALAT, J.; GILLY, J. & HERVE C. — Neuropathologie de la trichopoliodystrophie (maladie de Menkes): une observation anatomo-clinique. *Rev. neurol.* (Paris) 11:775, 1975.
27. LABADIE, G. U.; HIRSCHHORN, K.; KATZ, S. & BERATIS, N. G. — Increased copper metallothionein in Menkes cultured skin fibroblasts. *Pediat. Res.* 15:257, 1981.
28. LOTT, I. T.; DIPAOLO, R.; SCHWARTZ, D.; JANOWSKA, S. & KANFER, J. N. — Copper metabolism in the steely-hair syndrome. *New Engl. J. Med.* 292:197, 1975.
29. MARTIN, J. J.; FLAMENT-DURAND, J.; FARRIAUX, J. P.; BUYSSENS, N.; KETELBANT-BALASSE, P. & JANSEN, C. — Menkes kinky-hair disease: a report on its pathology. *Acta neuropath.* 42:25, 1978.
30. MENKES, J. H.; ALTER, M.; STEIGLEDER, G. K.; WEAKLEI, D. R. & SUNG, J. H. — A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 29:764, 1962.
31. NOOIJEN, J. L.; De GROOT, C. J.; VAN DEN HAMER, C. J. A.; MONNENS, A. H.; WILLENSE, J. & NIERMEIJER, F. — Trace elements studies in three patients and a fetus with Menkes disease: effect of copper therapy. *Pediat. Res.* 15:284, 1981.

32. O'BRIEN, J. S.; SAMPSON, E. — Kinky hair disease. II. Biochemical studies. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 25:523, 1966.
33. OSAKA, K.; SATO, N.; MATSUMOTO, S.; OGINO, H.; KODAMA, S.; YOKOYAMA, S. & SUGIYAMA, T. — Congenital hypocupraemia syndrome with and without steely-hair; report of two Japanese infants. *Develop. Med. Child Neurol.* 19:62, 1977.
34. PROCOPIS, P. — A mild form of Menkes steely hair syndrome. *J. Pediat.* 98:97, 1981
35. PROHASKA, J. R. & WELLS, W. W. — Copper deficiency in the developing rat brain: a possible model for Menkes' steely-hair disease. *J. Neurochem.* 23:91, 1974.
36. SASS-KORTSAK, A. & BEARN, A. G. — Hereditary disorders of copper metabolism. In J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson, J. L. Goldstein & M. S. Brown (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. Mc Graw-Hill, New York, 1983, p. 1261.
37. SCHEINBERG, I. H. & STERNLIEB, I. — Steely hair syndrome and copper. *New Engl. J. Med.* 292:1192, 1975.
38. SEAY, A. R.; BRAY, P. F. & WING, S. P. — CT scans in Menkes disease. *Neurology (NY)* 29:304, 1979.
39. SINGH, S. & BRESNAN, M. J. — Menkes' kinky hair syndrome (trichopoliodystrophy): low copper levels in the blood, hair and urine. *Am. J. Dis. Child.* 125:572, 1973.
40. VAGN-HANSEN, P. L.; RESKE-NIELSEN, E. & LOU, H. C. — Menkes' disease, a new leucodystrophy (?): a clinical and neuropathological review together with a new case. *Acta neuropath.* 25:103, 1973.
41. VUIA, O. & HEYE, D. — Neuropathologic aspects in Menkes' kinky hair disease (trichopoliodystrophy). *Neuropädiatrie* 5:329, 1974.
42. WALKER-SMITH, J. A.; TURNER, B.; BLOMFIELD, J. & WISE, G. — Therapeutic implications of copper deficiency in Menkes' steely-hair syndrome. *Arch. Dis. Childh.* 48:958, 1973.
43. WEHINGER, H.; WITT, I.; LOUSEL, L.; DENZ-SEIBERT, G. & SANDER, C. — Intravenous copper in Menkes' kinky-hair syndrome. *Lancet* 1:1143, 1975.
44. WESENBERG, R. L.; GWINN, J. L. & BARNES, J. R. — Radiological findings in the kinky-hair syndrome. *Radiology* 92:500, 1969.
45. WHELLER, E. M. & ROBERTS, P. F. — Menkes' steely hair syndrome. *Arch. Dis. Childh.* 51:269, 1976.
46. WILLIAMS, D. M. & ATKIN, C. L. — Tissue copper concentration of patients with Menkes' kinky hair disease. *Am. J. Dis. Child.* 135:375, 1981.
47. WILLIAMS, D. M.; ATKIN, C. L.; FRENS, D. B. & BRAY, P. F. — Menkes' kinky hair syndrome: studies of copper metabolism and long-term copper therapy. *Pediat. Res.* 11:823, 1977.
48. WILLIAMS, R. S.; MARSHALL, P. C.; LOTT, I. R. & CAVINESS, V. S. — The cellular pathology of Menkes steely hair syndrome. *Neurology (Minneapolis)* 28: 575, 1978.