



Diagnóstico e uso tardio de sulfato de cobre pentahidratado na Doença de Menkes

Diagnosis and late use of copper sulfate pentahydrate in Menkes Disease

Diagnóstico y uso tardío del sulfato de cobre pentahidratado en la Enfermedad de Menkes

Yamara Gomes da Silva¹, Ana Júlia dal Ponte Fávero¹, Fernanda Alves Martins Coelho¹, Gustavo Cruz de Oliveira¹, Paola Bedin¹, Mikaela Raiane Nunes Melo¹, Andrea Delmare Bomfim de Queiroz¹, Luiza Magalhães Emerenciano¹, Lindberg Jesuino de Oliveira¹, Geovanna Gabrielly de Souza Pereira¹

RESUMO

Objetivo: Elucidar o quadro clínico, o diagnóstico e o uso tardio do Sulfato de Cobre Pentahidratado no controle da evolução da DM em uma criança de 8 anos. **Relato de caso:** Paciente MSS, sexo masculino. Aos dois meses, o paciente esteve internado por quadro de sialorreia, crises epiléticas e espasmos musculares. Após teste molecular e cariótipo, foi diagnosticado com doença de Menkes com presença de uma variante de significado incerto no gene ATP7A. Iniciou uso de cobre por via oral, fenobarbital e oxcarbazepina para controle das crises epiléticas. É comum que, nos primeiros meses de vida os pacientes se apresentem com sintomatologias clínicas inespecíficas. A suspeição da doença surge com o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, sintomas neurodegenerativos, alterações de tecido conjuntivo e alterações na estrutura capilar. **Considerações finais:** A DM é uma patologia que ainda não possui cura e, o diagnóstico assertivo e o tratamento precoce são fundamentais para o curso clínico da doença e para o prognóstico dos pacientes. A expectativa de vida da maioria dos indivíduos é extremamente baixa e, normalmente, os pacientes evoluem para o óbito ainda nos primeiros dez anos de vida.

Palavras-chave: Doença de Menkes, Manifestações clínicas, Doenças raras.

ABSTRACT

Objective: To elucidate the clinical picture, diagnosis and late use of Copper Sulfate Pentahydrate in controlling the progression of DM in an 8-year-old child. **Case report:** Male patient with MSS. At two months of age, the patient was hospitalized due to sialorrhea, epileptic seizures and muscle spasms. After molecular testing and karyotype, he was diagnosed with Menkes disease with the presence of a variant of uncertain significance in the ATP7A gene. He started taking oral copper, phenobarbital and oxcarbazepine to control epileptic seizures. It is common for patients to present with nonspecific clinical symptoms in the first months of life. Suspicion of the disease arises with delayed neuropsychomotor development, neurodegenerative symptoms, connective tissue changes and changes in capillary structure. **Final considerations:** DM is a disease that still has no cure, and accurate diagnosis and early treatment are essential for the clinical course of the disease and for the prognosis of patients. The life expectancy of most individuals is extremely low and, normally, patients die within the first ten years of life.

Keywords: Menkes disease, Clinical manifestations, Rare diseases.

¹ Centro Universitário Maurício de Nassau de Barreiras (UNINASSAU). Barreiras - BA.

RESUMEN

Objetivo: dilucidar el cuadro clínico, diagnóstico y uso tardío del Sulfato de Cobre Pentahidratado para controlar la progresión de la DM en un niño de 8 años. **Reporte de caso:** Paciente MSS, masculino. Después de dos meses, el paciente fue hospitalizado por sialorrea, ataques epilépticos y espasmos musculares. Después de pruebas moleculares y cariotipos, le diagnosticaron la enfermedad de Menkes con la presencia de una variante de significado incierto en el gen ATP7A. Comenzó a utilizar cobre, fenobarbital y oxcarbazepina por vía oral para controlar los ataques epilépticos. Es común que los pacientes presenten síntomas clínicos inespecíficos en los primeros meses de vida. La sospecha de la enfermedad surge con un retraso en el desarrollo neuropsicomotor, síntomas neurodegenerativos, cambios en el tejido conectivo y cambios en la estructura del cabello. **Consideraciones finales:** La DM es una patología que aún no tiene cura, y el diagnóstico asertivo y el tratamiento temprano son fundamentales para el curso clínico de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes. La esperanza de vida de la mayoría de las personas es extremadamente baja y, normalmente, los pacientes mueren dentro de los primeros diez años de vida.

Palabras clave: Enfermedad de Menkes, Manifestaciones clínicas, Enfermedades raras.

INTRODUÇÃO

A Doença de Menkes (DM) ou tricopoliodistrofia foi inicialmente descrita em 1962 por Menkes et al., e é um distúrbio congênito neurodegenerativo, de caráter recessivo, ligado ao cromossomo X, considerada rara e com uma prevalência de cerca de 1 caso para cada 300.000 nascidos vivos. Envolve um defeito bioquímico do metabolismo do cobre, causado pela mutação no gene ATP7A do transportador de cobre, que comprometem a absorção intestinal do cobre, o que reflete na diminuição da atividade de enzimas que requerem o cobre como co-fator, sendo os achados clínicos encontrados diretamente relacionados a esta disfunção (KALER SG, et al., 2008; MENKES JH, et al., 1962).

É caracterizada por degeneração neurológica progressiva com deterioração psicomotora, atraso no desenvolvimento, hipotonia, epilepsia, déficit de crescimento, flacidez da pele e das articulações, aparência de papada com bochechas flácidas e alterações na formação dos fios de cabelo.

As alterações capilares são consideradas únicas e encontradas apenas nessa condição, sendo elas: piliortí, moniletrix e tricorrexia nodosa, sendo os cabelos escassos, ásperos e torcidos com cores incomuns, como branco, prata e cinza (TUMER Z, et al., 2009; COSTA LSA, et al., 2015; VAIRO FP, et al., 2019).

Na forma clínica clássica da DM os pacientes apresentam os primeiros sintomas por volta dos três meses de idade com sinais de atraso no desenvolvimento neurológico, hipotonia, epilepsia refratária a tratamento medicamentoso e falência do crescimento. Após o início dos sintomas, a deterioração neurológica passa a dominar o quadro clínico. O diagnóstico da doença de Menkes é feito pelos aspectos clínicos e bioquímicos característicos. Os aspectos clínicos característicos geralmente sugerem o diagnóstico. Todavia, o diagnóstico precoce é um desafio, principalmente se for o primeiro caso na família (RAMANI PK, et al., 2022).

Durante o período neonatal, os pacientes acometidos podem apresentar achados clínicos inespecíficos, como icterícia prolongada, hipotermia, hipoglicemia e dificuldades alimentares. Os marcadores bioquímicos usuais – baixo nível sérico de cobre e ceruloplasmina – são incertos nesse período, devido aos baixos níveis encontrados mesmo em recém-nascidos saudáveis. O tratamento deve começar o mais cedo possível, e o considerado mais eficaz é através da reposição parenteral de cobre, com injeções subcutâneas diárias de histidina de cobre, uma vez que a absorção intestinal de cobre é limitada (ALTARELLI M, et al., 2019; RAMANI PK, et al., 2022; MENKES JH, et al., 1962).

Os pacientes que iniciaram o tratamento no período neonatal tiveram melhor sobrevida do que os bebês que iniciaram mais tarde. Quando o tratamento é iniciado no período neonatal, a degeneração neurológica pode ser evitada em alguns pacientes, pois a barreira hematoencefálica ainda é imatura. Benefícios neurológicos, no entanto, não são observados quando o tratamento se inicia após os 2 meses de vida.

Infelizmente, o prognóstico geralmente é ruim, com atraso no desenvolvimento e convulsões (MENKES JH, et al., 1962; COSTA LSA, et al., 2019; VAIRO FP, et al., 2019).

A maioria dos pacientes que não recebem diagnóstico oportuno ou tratamento para DM morrem antes dos 3 anos de idade, em geral por infecções respiratórias recorrentes. Assim, chama-se a atenção para esta condição rara, que é pouco estudada, com escassez de estudos no Brasil e com estudos antigos que abordem sobre o tema. Por isso, o objetivo primordial deste trabalho, é apresentar o quadro clínico, o diagnóstico e principalmente, o uso tardio do Sulfato de Cobre Pentahidratado para a reposição de cobre e que auxilia na estabilização da Doença de Menkes em uma criança de 8 anos (KODAMA H, et al., 2011; KALER SG, et al., 2008).

Os pacientes com DM apresentam um quadro clínico amplo, principalmente nos primeiros meses de vida, onde muitos não apresentam nenhuma alteração, as vezes somente convulsões refratárias ao tratamento. A grande maioria, inicia com manifestações clínicas após os 5 meses, com hipotonia, déficit de crescimento e flacidez da pele. O diagnóstico é através dos marcadores bioquímicos como baixo nível sérico de cobre e ceruloplasmina, porém incertos no período neonatal (COSTA LSA, et al., 2015).

Os benefícios do tratamento, segundo a literatura, só são observados se o tratamento com reposição de cobre for instituído até os 2 meses de vida. Por isso, o principal objetivo do estudo está voltado para elucidar o quadro clínico, o diagnóstico e o uso tardio do Sulfato de Cobre Pentahidratado no controle da evolução da DM em uma criança de 8 anos, reforçando assim, a importância da análise clínica que auxilie no diagnóstico prévio para a introdução precoce da medicação.

DETALHAMENTO DE CASO

Este estudo trata-se de um relato de caso de abordagem qualitativa baseado na análise de prontuários e exame físico. A pesquisa foi realizada em uma Instituição de pequeno porte que atende pessoas do setor público e tem parcerias com algumas prefeituras da região oeste do estado da Bahia. A amostra é constituída por um paciente. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o CAAE 79779224.0.0000.5193 e número do parecer: 6.971.664.

Paciente, sexo masculino, nascido de parto cesáreo, pesando 4.550kg, a termo, alta hospitalar com genitora. Em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor dos dois meses, paciente sorri e emite sons. Ao exame físico, perímetro cefálico 39,5 cm, estatura 59 cm, bom estado geral, ativo, eupneico, hidratado, aparelho cardiovascular, respiratório e abdominal sem alterações. Semanas depois, o paciente esteve internado por quadro de sialorreia, crises epiléticas e espasmos musculares. No atendimento, foi relatado que, o paciente apresentava espasmos musculares discretos em região de face, membros superiores e inferiores, com duração em torno de cinco segundos, sem perda do sensório.

Solicitado eletroencefalograma que, evidenciou presença de atividade epileptiforme com paroxismos lentos centro temporais. À tomografia computadorizada descrito hipodensidade de substância branca periventricular. Solicitados sorologias que, evidenciaram exames não reagentes para Epstein Barr vírus, Citomegalovírus IgG positivo e IgM negativo, Herpes simples IgG positiva e IgM inconclusiva, Rubéola IgG positiva e IgM não reagente, Toxoplasmose IgG não reagente e IgM não reagente. Iniciado fenobarbital para controle das crises epiléticas.

Aos três meses, no ambulatório da neuropediatria, paciente apresentou involução psicomotora, parou de fixar o olhar e sorrir, não sustenta a cabeça. Notou-se que o fenobarbital não estava contendo as crises, sendo optado por iniciar valproato de sódio para o controle de escapes das crises epiléticas. Aos seis meses, paciente foi novamente internado com crises epiléticas, vômitos recorrentes e diarreia. Em consulta com neuropediatra em Goiânia que, solicitou cobre sérico, evidenciando valores abaixo da normalidade. Após teste molecular e cariótipo, foi diagnosticado com doença de Menkes com presença de uma variante de significado incerto no gene ATP7A, locus Xq 21.1. Iniciou uso de cobre por via oral, manteve o fenobarbital e trocou o valproato para a oxcarbazepina para controle das crises. Paciente apresentou-se com controle das crises epiléticas e dos espasmos musculares.

Cursou com intolerância ao cobre oral, evoluindo com vômitos, diarreia e má adesão ao tratamento. Com 1 ano e 9 meses, pesando 10kg, apresentou-se ao ambulatório da pediatria acompanhado de genitora com queixa de cinco episódios de vômitos e oligúria. Ao exame físico, apresentava-se hidratado, corado, anictérico, acianótico, afebril, eupneico. Aparelho cardiovascular com bulhas normofonéticas em dois tempos, sem sopros ou extrassístoles, aparelho respiratório com murmúrios vesiculares presentes e sem ruídos adventícios. Ao exame de aparelho abdominal, evidenciou-se abdômen flácido, depressível, órgãos não palpáveis e ruídos hidroaéreos presentes e bem distribuídos. Orofaringe sem alterações. Sinais de Kerning e Brudzinski negativos. Houveram ainda sucessivas buscas ao pronto atendimento com quadros clínicos semelhantes associados com fragilidade óssea, evidenciando a má adesão medicamentosa ao tratamento da Doença de Menkes.

Assim, o paciente iniciou o acompanhamento para controle da epilepsia secundária e da síndrome de Menkes. Aos 3 anos e 11 meses, pesando 14 kg, utilizando fenobarbital, oxcarbazepina e cobre oral genérico. O paciente evoluiu com intolerância ao cobre oral, sendo cedida via judicial o fornecimento de medicação, via subcutânea, com laboratório específico para melhor tolerabilidade e possibilidade de continuar o tratamento.

Aos 5 anos e 6 meses de idade, pesando 19kg, diagnosticado com Doença de Menkes, epilepsia secundária desde os 35 dias de vida, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e baixo peso para a idade. Genitora relata nova tentativa de iniciar a utilização do cobre por via oral há cerca de um ano. Paciente com controle das crises epiléticas com uso de fenobarbital e oxcarbazepina. À consulta inicial, perímetro cefálico 46 centímetros, hipotonia à palpação e hipertonia leve ao movimento. Exames laboratoriais evidenciando Cobre 10,6 µg/L e Ceruloplasmina 7,2 mg/dL.

Paciente seguiu sem crises epiléticas, mas queixando-se de dor intensa em região de quadril ocasionado por luxação, espasmos musculares e rigidez, sendo evidenciado ao exame físico hipertonia moderada apendicular. Paciente avaliado por ortopedista que, determinou o caso sem indicação cirúrgica, no momento. Solicitado novo eletroencefalograma que evidenciou presença de atividade epileptiforme (ponta-onda na região fronto-central esquerda). À Tomografia Computadorizada de Crânio, foi evidenciado redução das dimensões cerebelares, hidrocefalia supratentorial acentuada, afilamento do parênquima cerebral e coleção subdural em topografia frontoparietal esquerda.

O paciente relatado faz acompanhamento regular no ambulatório de neuropediatria desde os três meses de vida. No momento, segue com controle dos espasmos musculares, das êmeses, da sialorreia e das crises epiléticas. Entretanto, segue com baixa adesão a medicação subcutânea pelo alto custo em consegui-la, o que induz à baixa adesão ao tratamento e ao retorno dos quadros de agudização.

DISCUSSÃO

A DM é uma condição clínica rara de origem congênita ocasionada por mutações genéticas associadas ao gene ATP7A, desencadeando alterações no metabolismo orgânico do cobre. É comum que, nos primeiros meses de vida os pacientes se apresentem com sintomatologias clínicas inespecíficas, o que dificulta o diagnóstico de forma assertiva e precoce, resultando no agravamento das manifestações clínicas. A suspeição da doença surge com o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, sintomas neurodegenerativos, alterações de tecido conjuntivo e alterações na estrutura capilar (SANTOS BK, et al., 2020; PRASAD AN, et al., 2011).

Atualmente, existem mais de 350 mutações distintas associadas ao gene ATP7A. Esse gene é responsável pelo transporte intracelular do cobre e está presente em quase todos os tipos de células. As mutações ocasionam a diminuição da absorção do cobre nas células intestinais, desencadeando a deficiência do cobre. Outrossim, o cobre acaba se acumulando em componentes importantes da barreira hematoencefálica, impossibilitando o transporte dos vasos sanguíneos para os neurônios cerebrais (KALLER SG, et al., 2013). Costa LSA, et al. (2015) afirmam que, no período neonatal as alterações são inespecíficas e que, a suspeição ocorre quando há níveis séricos baixos de cobre e de ceruloplasmina, sendo a confirmação realizada com análise molecular. O tratamento é realizado com histidina de cobre (KODAMA H, et al., 2012).

O paciente em questão diagnosticado com Síndrome de Menkes aos primeiros meses de vida apresentou sintomatologias inespecíficas e, dificultando a assertividade do tratamento de forma inicial. Entretanto, a persistência dos sinais e sintomas com o passar dos meses, associados com o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, crises epiléticas e com os espasmos neuromusculares, possibilitou a investigação da possibilidade da DM. Atualmente, permanece cursando com períodos que variam entre controle e exacerbação das crises, em decorrência da baixa tolerabilidade a reposição de cobre por via oral.

Essas manifestações clínicas ocorrem devido a deficiência de enzimas que são dependentes do cobre e, promovem convulsões, hipotonia, danos cerebrais, hemorragias subdurais, anormalidades em artérias e flacidez em pele. Além disso, são descritos ainda fraqueza articular, pilificação anormal, como cabelos ralos, com cores incomuns (cinzas, brancos e prateados) e ásperos. Os pacientes podem cursar com alterações gastrointestinais, com diarreias frequentes e vômitos. Atraso no crescimento e no desenvolvimento, orelhas com tamanho aumentado e bochechas flácidas (KODAMA H, et al., 2011).

Santos BK, et al. (2020) discutiram que, a forma clássica da DM surge em meninos e, normalmente, se apresenta com alterações neurológicas graves e, o prognóstico é baixo, sendo em torno dos três anos de vida. O paciente deste relato atualmente possui oito anos de idade, indo de encontro com o prognóstico que tem sido observado na literatura acerca dos pacientes que convivem com a DM.

Kaler SG, et al. (2008), afirmaram que, os pacientes que tem a possibilidade de iniciar o tratamento para DM com a administração diária de injeção subcutânea de histidina de cobre apresentam maior sobrevida quando comparado aos bebês que iniciam o tratamento mais tardiamente. Isso ocorre porque ao iniciar o tratamento ainda no período neonatal, a degeneração neurológica pode ser prevenida em decorrência da imaturidade da barreira hematoencefálica. Apesar disso, a triagem neonatal para a DM não está disponível, o que dificulta ainda mais a detecção precoce da doença. A triagem neonatal somente é realizada em pacientes que possuem um histórico familiar positivo para a mutação no gene. Assim, sem a triagem neonatal para identificar pacientes assintomáticos, o diagnóstico depende da alta suspeição clínica dos sintomas inespecíficos quando o paciente já apresenta danos neurológicos. Nessa fase, a suplementação com histidina de cobre é considerada pouco modificador da doença, auxiliando no controle dos sintomas, como crises e hipotonia (RAMANI PK, et al., 2022).

O objetivo principal do tratamento é o fornecimento extra de cobre para os tecidos e para as enzimas que são dependentes de cobre para desempenharem suas funções metabólicas. Christodoulou J, et al. (1999) descreveram que o tratamento com cobre por via oral não é eficaz pois, o cobre apresenta uma tendência a permanecer no trato intestinal, sendo necessária a complementação por via parenteral ou subcutânea. Entre os principais compostos de cobre disponíveis atualmente, a histidina de cobre mostrou-se ser mais eficaz para o tratamento, sendo que, a eficácia depende diretamente do início precoce do tratamento e da presença de ATP7A funcionando de forma, pelo menos, parcial.

Tussolini IGA, et al. (2023) discutiram que, o tratamento com histidina de cobre é indicado em pacientes em que o diagnóstico ocorre antes do dano neurológico iniciar pois, é possível prevenir a neurodegeneração nesses indivíduos. Nessa perspectiva, o acolhimento familiar e a inclusão desses no processo terapêutico é fundamental, em decorrência dos benefícios limitados com a reposição de cobre em alguns casos.

Os autores afirmam ainda que, é necessário reiterar na comunidade científica a necessidade de suspeição de DM em pacientes recém-nascidos com convulsões, hipotonia, icterícia e hipotermia, principalmente em pacientes que já apresentam um forte histórico familiar de doenças associadas ao tecido conjuntivo. Outrossim, a abordagem a esses pacientes deve ser realizada com equipe multidisciplinar, composta por neonatologista, pediatra, neurologista pediátrico, geneticista, fisioterapeuta, nutricionista e terapeuta ocupacional, sendo o aconselhamento genético e reprodutivo fundamentais ainda no pré-natal (TUSSOLINI IGA, et al., 2023; MOLLER LB, et al., 2009). A DM é uma patologia que ainda não possui cura e, o diagnóstico assertivo e o tratamento precoce são fundamentais para o curso clínico da doença e para o prognóstico dos pacientes. A expectativa de vida da maioria dos indivíduos é extremamente baixa e, normalmente, os pacientes evoluem para o óbito ainda nos primeiros dez anos de vida.

O paciente em questão foi diagnosticado tardiamente quando já apresentava danos neurológicos aos exames de imagem e, apesar do tratamento com o sulfato de cobre pentahidratado, apresenta períodos entre controle da doença e crises. O acompanhamento multidisciplinar desses pacientes é fundamental, especialmente para o controle das crises epiléticas, dos sintomas gastrointestinais e de outras manifestações clínicas que são decorrentes da carência do cobre sérico.

REFERÊNCIAS

1. ALTARELLI M, et al. Copper Deficiency: causes, manifestations, and treatment. *Nutrition In Clinical Practice*, 2019; 34 (4): 504-513.
2. BAIERLE M, et al. Possíveis Efeitos do Cobre s Sanguíneo Sobre Parâmetros Hematológicos em Idosas. *J Bras Patol e Med Lab*. Dezembro de 2010;46(6):463–70.
3. CHRISTODOULOU JD, et al. Tratamento precoce da doença de Menkes com Cooper-Histidina parenteral: Acompanhamento a longo prazo de quatro pacientes tratados. *J Med Genet*, 1999; 76 (2): 154-164.
4. COSTA LSA, et al. Menkes disease: importance of diagnosis with molecular analysis in the neonatal period. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2015; 61 (50): 407-410.
5. HORN N, et al. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: Choosing the right compounds in the right combinations at the right time. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2019; 2019: 98-112.
6. KALER SG, et al. Estimated birth prevalence of Menkes disease and ATP7A-related disorders based on the Genome Aggregation Database (gnomAD). *Mol Genet Metab Reports*, 2020; 24: 1-4.
7. KALER SG, et al. Neonatal Diagnosis and Treatment of Menkes Disease. *N Engl J Med*, Massachusetts, 2008; 6 (358): 605-614.
8. KALER SG, et al. Diagnóstico e tratamento neonatal da doença de Menkes. *N Engl J Med*. 2008; 358:605-14.
9. KALLER SG. Inborn errors of copper metabolism. In: Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB (eds.). *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, 2013; 113: 1745-54.
10. KODAMA H, Fujisawa C, Bhadhrasit W. Hereditary disorders of copper transport: biochemical mechanisms, diagnosis and treatment. *Current Drug Metabolism*. 2012; 13:237-50.
11. KODAMA H, et al. Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders - Focus on neurological aspects. *Brain Dev*. 2011; 33:243-51.
12. MENKES JH, et al. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics*, Evanston, 1962; 29: 764-779.
13. MOLLER LB, et al. Molecular diagnosis of Menkes disease: genotype-phenotype correlation. *Biochimie*. 2009; 91:1273-7.
14. PRASAD AN, et al. Menkes disease and infantile epilepsy. *Brain Dev*. 2011; 33:866-76.
15. RAMANI PK, et al. Early clinical signs and treatment of Menkes disease. *Molecular Genetics And Metabolism Reports*, 2022; 31: 100849.
16. SANTOS BK, et al. Intervenção da fisioterapia na síndrome de Menkes: relato de caso. *Acta Fisiotr*, 2020; 27 (1): 58-63.
17. SARKAR B, et al. Treatment of Wilson and Menkes Diseases. *Chemical Reviews*. 8 de Setembro de 1999;99(9):2535–44.
18. TÜMER Z, et al. Menkes disease. *European Journal Of Human Genetics*, 2009; 18 (5): 511-518.
19. TUSSOLINI, IGA et al. Doença de Menkes: relato de um caso raro na Amazônia: *BJHR*, 2023; 6 (1): 4016-4026.
20. VAIRO FP, et al. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Molecular Genetics And Metabolism*, 2019; 126 (1): 6-13.