

# 門克氏扭曲髮徵候群

— 以 **Copper-Histidine** 治療之病例報告 —

李美青 莊雅慧 洪宏翔

長庚醫院皮膚科

## Menkes' Kinky Hair Syndrome

— Report of One Case Treated with Copper-Histidine —

Mei-Ching Lee Yea-Huei Chuang Hong-Shang Hone

Menkes' kinky hair syndrome (MKHS) is a rare x-linked recessive disorder of copper metabolism. We report an 8-month-old male infant with MKHS. Seizures and growth retardation developed since the first few months of his life. Physical examination showed generalized pale skin, puffy face, and sparse, brittle, light-colored, kinky hairs. Blood tests showed low levels of serum copper and ceruloplasmin. Light microscopic examination of the hairs revealed findings of trichorrhexis nodosa. Excessive weathering with hair fracture and node formation was found under the scanning electron microscope. After daily subcutaneous administration of copper-histidine 0.5 mg for 3 months, skin and hair color improved. However, the mental and neurologic impairment still persisted. (*Dermatol Sinica* 21 : 192-197, 2003)

*Key words:* Copper metabolism, Menkes' kinky hair syndrome, Trichorrhexis nodosa, X-linked recessive disorder

門克氏扭曲髮徵候群 (MKHS) 是一種少見的 X 染色體隱性遺傳銅代謝異常疾病。在此，我們報告一例罹患 MKHS 的八個月大男嬰。病人於兩三個月大時，開始出現癲癇發作、發育遲緩。理學檢查可見全身膚色蒼白、臉腫脹以及稀疏、易斷裂、色淡的扭曲狀毛髮。在血液學檢查方面，血漿中的銅 (copper) 和血漿銅藍蛋白 (ceruloplasmin) 含量偏低。將頭髮送光學顯微鏡檢查，可見結節性脆髮症 (trichorrhexis nodosa) 之變化。掃描式電子顯微鏡呈現髮幹過度風化伴隨頭髮斷裂及結節形成。確立診斷後，病人開始接受每天 0.5 mg 的 copper-histidine 皮下注射，持續三個月的追蹤治療後，可見髮色、膚色明顯變黑。但心智和神經的損害依然持續存在。(中華皮誌 21 : 192-197, 2003)

*From the Department of Taipei Chang Gung Memorial Hospital*

*Accepted for publication: December 24, 2002*

*Reprint requests: Mei-Ching Lee, M.D., Department of Dermatology, Chang Gung Memorial Hospital, 199 Tung Hwa North Road, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

*TEL: 886-2-27135211 ext. 3397 FAX: 886-2-27191623*

## 前言

門克氏扭曲髮徵候群 (Menkes' kinky hair syndrome, 以下簡稱MKHS) 是一種致命的性聯隱性遺傳疾病，主要缺陷在於銅雖可經由小腸腸壁細胞吸收，但是無法從腸壁細胞的基底側和外側排出至肝門靜脈循環系統，而聚集在腸壁細胞，造成血漿、肝臟、和腦中的銅離子濃度偏低<sup>1</sup>。臨床上的表徵，包括漸進性神經功能退化、嚴重心智遲緩、癲癇發作、經常性感染以及頭髮、皮膚、骨骼結締組織的異常。回顧文獻，已有少數使用 copper-histidine 治療的病例被報告，但大部份皆著墨於神經功能、心智成熟的改善與否，對於頭髮及皮膚異常情形的治療效果則少被提及<sup>2-6</sup>。本文報告一例MKHS病例，病人在持續接受 copper-histidine 皮下注射三個月之後，頭髮及皮膚異常狀況可見明顯的改善，但是對於減緩神經功能退化、預防心智遲緩

則沒有任何助益。

## 病例報告

一個八個月大的小男嬰由於支氣管肺炎住進小兒科病房，我們被照會的原因為病人在出生時有正常的頭髮，但出生兩個月後逐漸出現髮量變少及髮色變淡。理學檢查顯示病人為明顯的低張力狀態，無法支撐頭部及控制頭部活動；皮膚學檢查可見臉部浮腫、全身色素減少及頭髮呈現稀疏、易斷裂、色淡及扭曲狀。家族史方面，病人的母親否認家族有類似的病例，小男嬰另有一個姊姊，但並沒有任何頭髮、皮膚異常情形。回朔病史，病人在37週大時經由自然產出生，體重為2450公克，在出生時由於發生窒息 (perinatal asphyxia) 造成腦性麻痺 (cerebral palsy)，兩個月大時開始出現癲癇發作，現仍持續使用抗癲癇藥物 (Tegretol 及 Luminal) 控



**Fig. 1**

- (A) Sparse, kinky, unruly, hypopigmented hairs and puffy face. (before treatment)  
 (B) Close-up view: kinky, hypopigmented hair. (before treatment)  
 (C) The hair color turned darker, but puffy face was still presented. (after treatment)

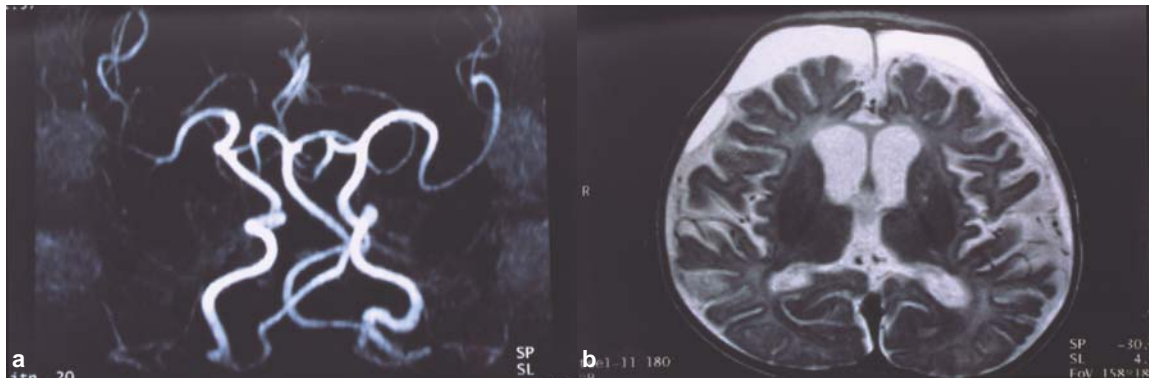


Fig. 2

(A) Magnetic resonance angiography of the brain revealed marked tortuosity of intracranial arteries.

(B) Magnetic resonance imaging of the brain revealed frontotemporal subdural hematoma and cortical atrophy.

制。住院中實驗室檢查的主要發現為血漿中銅(copper): 22.4 ug/dl (70-140)和血漿銅藍蛋白(ceruloplasmin): 7.75 mg/dl (16.35-65.4), 含量明顯低下, 至於其它的生化檢查, 除了肝功能有異常現象, 包括ALP: 269 u/l, AST: 52 u/l, ALT: 87 u/l, 其餘正常。放射學檢查方面, 腦部的核磁共振影像(magnetic resonance imaging)可見短頭畸形(brachycephaly)、大腦萎縮(cerebral atrophy)、顱內動脈明顯扭曲、以及兩側額區與顱區硬膜下血腫(frontotemporal subdural hematoma)。腦電圖(electroencephalogram)可見右側頂葉與枕葉有局部癲癇狀活性(focal epileptiform discharge)及廣泛性皮質功能不良(cortical dysfunction)。排泄性膀胱尿道X光像(voiding cystourethrography)可見多數膀胱憩室(bladder diverticula)以及左側膀胱尿道倒流(vesico-ureteral reflux)。病人於住院中同時併發右側股骨頸部、左側尺骨遠端骨折。將易斷裂的扭曲狀頭髮剪下做光學顯鏡檢查可見多處的結節性脆髮症(trichorrhexis nodosa)變化。而掃描式電子顯微鏡顯示髮幹呈現過度風化石合併頭髮斷裂。在

診斷為MKHS後, 病人於九個月大開始給予每天0.5 mg的copper-histidine皮下注射, 在三個月的追蹤治療後, 可見髮色明顯變黑、扭曲狀頭髮數量相對變少以及全身性色素增加。但是對於減緩神經功能退化、控制癲癇發生、以及改善發育遲緩似乎沒有太大助益。

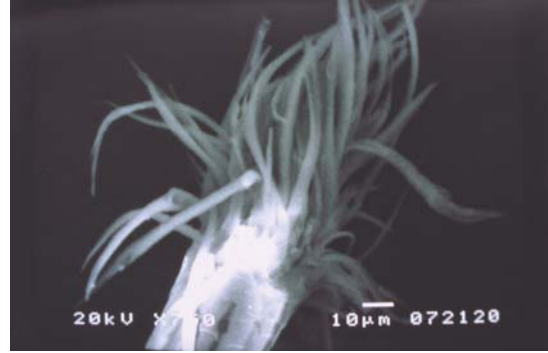
## 討論

MKHS於西元1962年由Menkes<sup>7</sup>等人首先提出, 這是一種少見的銅代謝異常, 為性聯隱性遺傳疾病。西元1972年, Danks<sup>8</sup>等人藉由觀察銅缺乏的綿羊捲毛和罹患MKHS病人的頭髮相似, 發現MKHS病人血漿中銅和血漿銅藍蛋白的含量會偏低, 因而確立MKHS的症狀是由於銅缺乏造成, 而銅缺乏會進一步影響銅依賴性酵素(copper-dependent enzymes), 包括lysyl oxidase、tyrosinase、cytochrome c oxidase、superoxide dismutase、dopamine  $\beta$ -hydroxylase等, 造成功能性障礙<sup>9</sup>。其中影響頭髮、皮膚的酵素為酪胺酸酵素(tyrosinase)和賴胺醯氧化酵素(lysyl oxidase), 會分別影響黑色素的合成和膠原、



**Fig. 3**  
Light microscopic examination of brittle hairs showing trichorrhexis nodosa along the hair shaft. (x100)

彈力素的交互鍵結，進而造成頭髮、皮膚的色素缺乏和肌膚鬆弛。至於頭髮結構異常表現，例如：扭曲毛 (pili torti)、結節性脆髮症等現象，雖已知是由於影響雙硫鍵 (disulfide bond) 鍵結，角質蛋白 (keratin) 交互鍵結不良所造成，但影響的酵素至今仍未知。而MKHS的致病基因 (MK gene) 所轉譯的蛋白質為ATP7A，於西元1993年被發現<sup>10-12</sup>，現在認為它是一個擁有八個穿透細胞膜區域 (transmembrane domains) 的蛋白質，這八個穿透細胞膜區域會形成一個傳輸銅的通道，而細胞質內側位於氮終端區域 (N-terminal region) 有六個銅結合區域 (copper-binding domains)，它們被推測可於細胞質內側接受銅，藉由三磷酸腺酸 (adenosine triphosphate) 的水解作用 (hydrolysis) 將銅經通道主動運輸至細胞外<sup>1</sup>。至於MKHS病人的銅代謝異常，現在認為主要致病機轉為銅雖可經由小腸腸壁細胞吸收，但無法自腸壁細胞的基底側和外側排出至肝門靜脈循環系統，而聚集於腸壁細胞，造成血漿、肝臟的銅離子濃度偏低，同時銅亦無法穿過血腦障礙 (blood-brain barrier)，所以腦中的銅離子濃度亦會偏



**Fig. 4**  
Scanning electron microscopy of brittle hair showing excessive weathering with hair breakage.

低。至於銅在腎臟近曲小管再吸收雖然是正常的，但近曲小管的上皮細胞亦無法藉由銅的傳輸管道排至血液中，造成腎臟也會聚集較高濃度的銅<sup>1</sup>。

MKHS的發生率為十萬分之一至二十五萬分之一，大部份皆為男性病人，二至三個月大時發病<sup>13</sup>。至今文獻只有九個女性病例被報告過，經由遺傳學的研究，發現這些病例是在Xq13發生移位<sup>14-16</sup>。MKHS神經學上的表徵包括心智遲緩、癲癇發作、張力低下、以及所有神經性功能逐漸退化。泌尿系統異常，包括膀胱憩室、腎水腫 (hydronephrosis)、膀胱尿道倒流等。骨骼異常方面，可見長骨幹端的骨刺生成 (metaphyseal spurring)、骨幹的骨膜反應 (diaphyseal periosteal reaction) 等，其伴隨出現的比例也相當高。皮膚學檢查則可見稀疏、斷裂、捲曲纏繞的灰白色頭髮，臉部腫脹，皮膚鬆弛以及全身性色素減少。其血液學檢查的特色為血漿銅和血漿銅藍蛋白含量低下，可幫助確立診斷。我們的病人不僅在臨床有上述大部分症狀，實驗室檢查以及影像學檢查結果亦都符合MKHS的診斷。

**Table I. Conditions associated with trichorrhexis nodosa (modified from Ref. 17)**

<b>Congenital conditions</b>	<i>Defects</i>	<i>Diagnostic key points</i>	<i>Age of onset*</i>	<i>LM findings of hair</i>
Citrullinemia	Argininosuccinic acid synthetase	Accumulation of Citrulline	> 2 y/o	PT, TN
MKHS	Copper-dependent enzymes	Low level of serum copper and ceruloplasmin	Birth or first few months	PT, TN
Argininosuccinic	Argininosuccinase aciduria	Accumulation of argininosuccinic acid	Birth or first few months	TN
Trichothiodystrophy	Synthesis of ultrahigh and high sulfur protein	sulfur and amino acid analysis of hair	Birth or first few months	TN Trichoschisis
<b>Acquired conditions</b>	<i>Cause</i>	<i>Risk factor</i>		
Proximal breakage	Repetitive hot-comb Chemical straightening	African-American women		
Distal breakage	Extensive brushing Back-combing Sporadic use of permanent waves			

\* Age of onset means age of appearing hair abnormalities

LM: light microscope; PT: pili torti; TN: trichorrhexis nodosa

頭髮表徵是 MKHS 具有特色的一項臨床表現。回顧文獻，MKHS 有許多髮幹異常現象被報告過。MKHS 的病人出生時通常頭髮是正常的，可是幾個月後頭髮會變為比較粗糙、捲曲、容易斷裂、及髮色變淡。顯微鏡下髮幹的異常表現則以扭曲毛最為常見、亦可見結節性脆髮症、脆髮症 (trichoclasia)、串珠狀毛髮病 (monilethrix) 等現象。不過，這些並不是 MKHS 的專一表徵。就我們的病例而言，我們分別從不同部位剪下頭髮於光學顯微鏡下觀察，並沒有見到扭曲毛的表現，但是於同一髮幹上可見多處結節性脆髮症。結節性脆髮症是最常造成頭髮斷裂的髮幹異常，可見於許多徵候群，亦可同時併有其它的髮幹異常。它可以是先天性或後天性產生 (Table

I.)<sup>17</sup>，正常人的頭髮在過度地染、燙之後也可見到，但在先天已有髮幹脆弱的病人身上 (如 MKHS)，則很容易因輕微的傷害即造成結節性脆髮症。因此，當一幼齡病患以脆弱易斷裂的頭髮就診時，務必採取頭髮檢體進行光學顯微鏡檢查，若出現結節性脆髮症的髮幹異常時，須排除是否有先天性代謝異常疾病的可能性，而檢測血漿銅及血漿銅藍蛋白是否低於正常值則有助於和其他徵候群做鑑別，以確立 MKHS 之診斷。

治療方面，有多樣的銅製劑及不同的給予方式報告過<sup>2,6</sup>，而皮下注射 copper-histidine 似乎是耐受力最好，也是最有效的治療方式<sup>6</sup>。治療則必須儘早給予，回顧文獻，我們發現越早給予治療，似乎較能預

防神經功能退化、以及避免心智遲緩，而這或許和中樞神經系統髓鞘化有足夠的銅可利用相關。由於我們的病人八個月大時才確定診斷，九個月大時才開始治療，就治療的時機而言，已經較為延遲，經過三個月的治療後，頭髮、皮膚異常雖可見明顯改善，但是對於神經系統則沒有任何助益。

在此我們報告一少見的MKHS病例，並提醒臨床醫師，若幼齡病患出現容易斷裂及扭曲的頭髮，合併全身性色素減少及髮色偏淡，必須將MKHS列入鑑別診斷，以期早期診斷，使病人能及早接受copper-histidine治療以控制神經功能的退化，而能有較好的癒後。

## REFERENCES

1. Mercer JFB: The molecular basis of copper-transport diseases. *Trends Mol Med* 7: 64-69, 2001.
2. Tomita Y, Kondo Y, Ito S, *et al.*: Menkes' Disease: report of a case and determination of eumelanin and pheomelanin in hypopigmented hair. *Dermatology* 185: 66-68, 1992.
3. Sarkar B, Lingertat-Walsh k, Clarke JR: Copper-histidine therapy for Menkes' disease. *J Pediatr* 123: 828-830, 1993.
4. Christodoulou J, Danks DM, Sarkar B, *et al.*: Early treatment of Menkes' disease with parenteral copper-histidine: long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Genet* 76: 154-164, 1998.
5. Kreuder J, Otten A, Fuder H, *et al.*: Clinical and biochemical consequences of copper-histidine therapy in Menkes' disease. *Eur J Pediatr* 152: 828-832, 1993.
6. Sherwood G, Sarkar B, Sass-Kortsak A: Copper-histidine therapy in Menkes' disease: prevention of progressive neurodegeneration. *J Inherited Metab Dis (Suppl)* 12: 393-396, 1989.
7. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, *et al.*: A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 29: 764-779, 1962.
8. Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ, *et al.*: Menkes' kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics* 50: 188-201, 1972.
9. Harrison MD, Dameron CT: Molecular mechanisms of copper metabolism and the role of the Menkes' disease protein. *J Biochem Mol Toxicol* 13: 93-106, 1999.
10. Vulpe C, Levinson B, Whitney S, *et al.*: Isolation of a candidate gene for Menkes' disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet* 3: 7-13, 1993.
11. Chelly J, Tumer Z, Tonnesen T, *et al.*: Isolation of a candidate gene for Menkes' disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet* 3: 14-19, 1993.
12. Mercer JFB, Livingston J, Hall B, *et al.*: Isolation of a partial candidate gene for Menkes' disease by positional cloning. *Nat Genet* 3: 20-25, 1993.
13. Kaler SG. Menkes' disease: *Adv Pediatr* 41: 263-304, 1994.
14. Kapur S, Higgins JV, Delp K, *et al.*: Menkes' syndrome in a girl with X-autosome translocation. *Am J Med Genet* 26: 503-510, 1987.
15. Vegra V, Hall BK, Wang S, *et al.*: Localization of the translocation breakpoint in a female with Menkes' syndrome to Xq13.2-q13,3 proximal to PGK1. *Am J Hum Genet* 48: 1133-1138, 1991.
16. Abusaad I, Nohammed SN, Ogilvie CM, *et al.*: Clinical expression of Menkes' disease in a girl with X;13 translocation. *Am J Med Genet* 87: 354-359, 1999.
17. Maureen Rogers: Hair shaft abnormalities: part I. *Australas J Dermatol* 36: 179-185, 1995.