

Early diagnosis of Menkes disease

A rare condition
that demands
**rapid recognition
and action**



**Menkes
International
Association**
Copper Rare
Foundation



Authors: Copperless Committee

Graphic design: studio@bartoleschi.com

Cover picture: Paula Bustos

Content pictures: Menkes International–Copper Rare

Required citation: Menkes International Association

Copper Rare Foundation (MICu). 2025. Early Diagnosis of Menkes Disease. Málaga, Spain, MICu.

ISBN: 978-84-09-76096-1

Table of contents

What is Menkes Disease?.....	2
Why act early?	3
SUSPECT	4
DIAGNOSE	12
TREAT	13
Key messages	15
References	16



**Menkes
International
Association**
Copper Rare
Foundation

What is Menkes disease?

Menkes disease is a genetic disorder caused by a variant in the **ATP7A gene on the X chromosome**. It primarily affects boys, although girls can also develop this disease.

ATP7A dysfunction disrupts the body's ability to absorb and distribute dietary copper. Copper is a micronutrient vital for brain development, connective tissue function, and normal metabolism.

Menkes disease results in a copper deficiency in the brain and key intracellular body compartments. As a result, essential copper-requiring enzymes do not function, leading to progressive neurological deterioration, structural abnormalities and life-threatening complications (Horn *et al.* 2021).



Figure 1: The predicted structure of ATP7A protein. The ATP7A copper transporter that is non-functional in Menkes disease. Publicly available model predicted by AlphaFold. (www.uniprot.org/uniprotkb/Q04656/entry#structure)

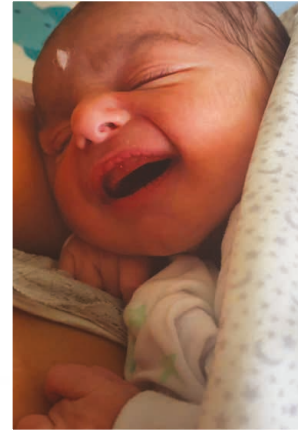
Why act early?

Menkes disease is a rare, X-linked genetic disorder that disrupts copper transport. It can affect babies in any population. It is estimated to occur in 1 in 35,000 births.

Researchers consider this figure to be a considerable underestimate, since Menkes is likely underdiagnosed (Kaler et al. 2020).

Without early treatment, Menkes disease results in progressive neurological decline, which is often fatal by the age of three.

Early diagnosis – ideally at birth – is critical. Treatment started in the first weeks of life can prevent severe, irreversible brain damage.



SUSPECT

DIAGNOSE

TREAT



SUSPECT

DIAGNOSE

TREAT

Recognize early (warning) signs – then act

Menkes disease often presents subtly or mimics other conditions (Kaler *et al.*, 2008).

If you have any suspicion of Menkes, test immediately.

Consider Menkes disease if you observe:

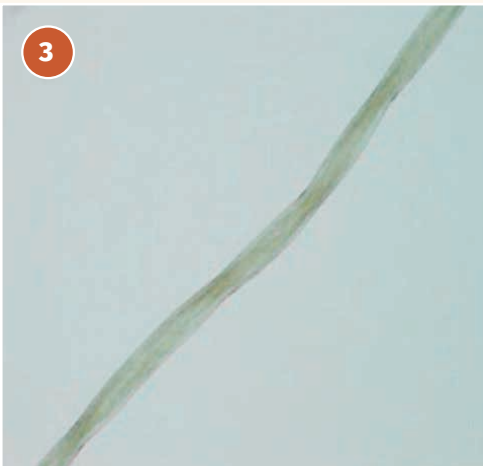
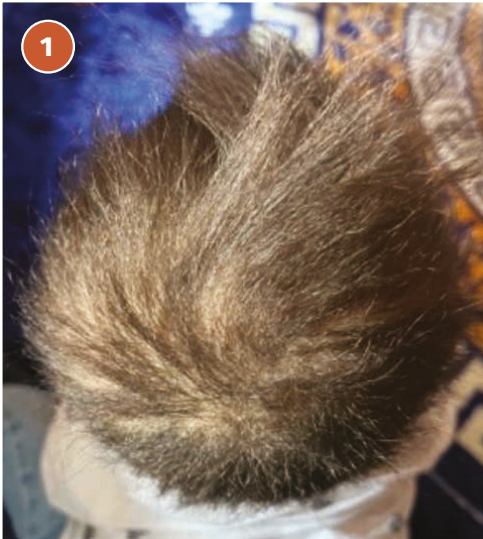
- Loss of developmental milestones, seizures, failure to thrive in the first months of life;
- Any sign of an inborn error of metabolism;
- Low muscle tone (hypotonia) or feeding problems;
- Unexplained bruising, bleeding or pathological fractures;
- Subdural hemorrhage;
- Hair abnormalities (kinky or brittle hair);
- Low temperature (hypothermia);
- Low APGAR score or birth complications;
- Jaundice resistant to treatment;
- Lethargy or irritability.



SUSPECT

DIAGNOSE

TREAT



- 1)** Kinky hair.
- 2)** Kinky hair / Microscopy: Trichorrhexis nodosa.
- 3)** Kinky hair / Microscopy: Pili torti.

“Red Flags” for Menkes disease in newborns (first days to weeks)

- Preterm delivery (4);
- Poor feeding / Weak sucking reflex (5);
- Facial features in Menkes disease, such as broad nasal bridge, sagging cheeks, pale or loose skin, small chin (6-7).



Other “Red Flags” in newborns (first days to weeks)

- Hair abnormalities are also characteristic of Menkes disease, **but do not wait, it will be too late**. The hair can become brittle and twisted (sometimes called “kinky”), producing hair loss or thinning where the scalp contacts the bed or pillow (**8-9-10**).



SUSPECT

DIAGNOSE

TREAT

Infant Progression (weeks to months)

- Developmental delay or failure to achieve milestones;
- Seizures or abnormal movements;
- Hernias (inguinal or umbilical);
- Skeletal abnormalities (wormian bones on X-ray);
- Vasculopathy (vascular tortuosity (intracranial arterial tortuosity), aneurysms, vascular stenoses);
- Lung problems (e.g. emphysema or pneumonia);
- Kidney and urological problems (bladder diverticula, tubulopathy);
- Bone abnormalities (metaphyseal lesions, periosteal reactions);
- Chest Bone abnormalities (pectus carinatum or excavatum);
- Distinctive facial features of Menkes disease (include sparse, brittle, or “kinky” hair which is a hallmark sign, but mostly appears later, loose, sagging skin and pale complexion due to reduced pigmentation, jowly appearance with sagging cheeks, among others);
- Poor weight gain, persistent diarrhoea.

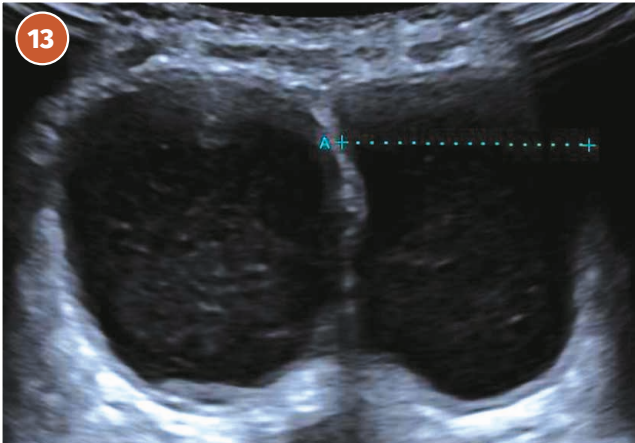
SUSPECT

DIAGNOSE

TREAT



Joint laxity and limp lower body.
Hypotonia with an open book position.



Bladder diverticula.

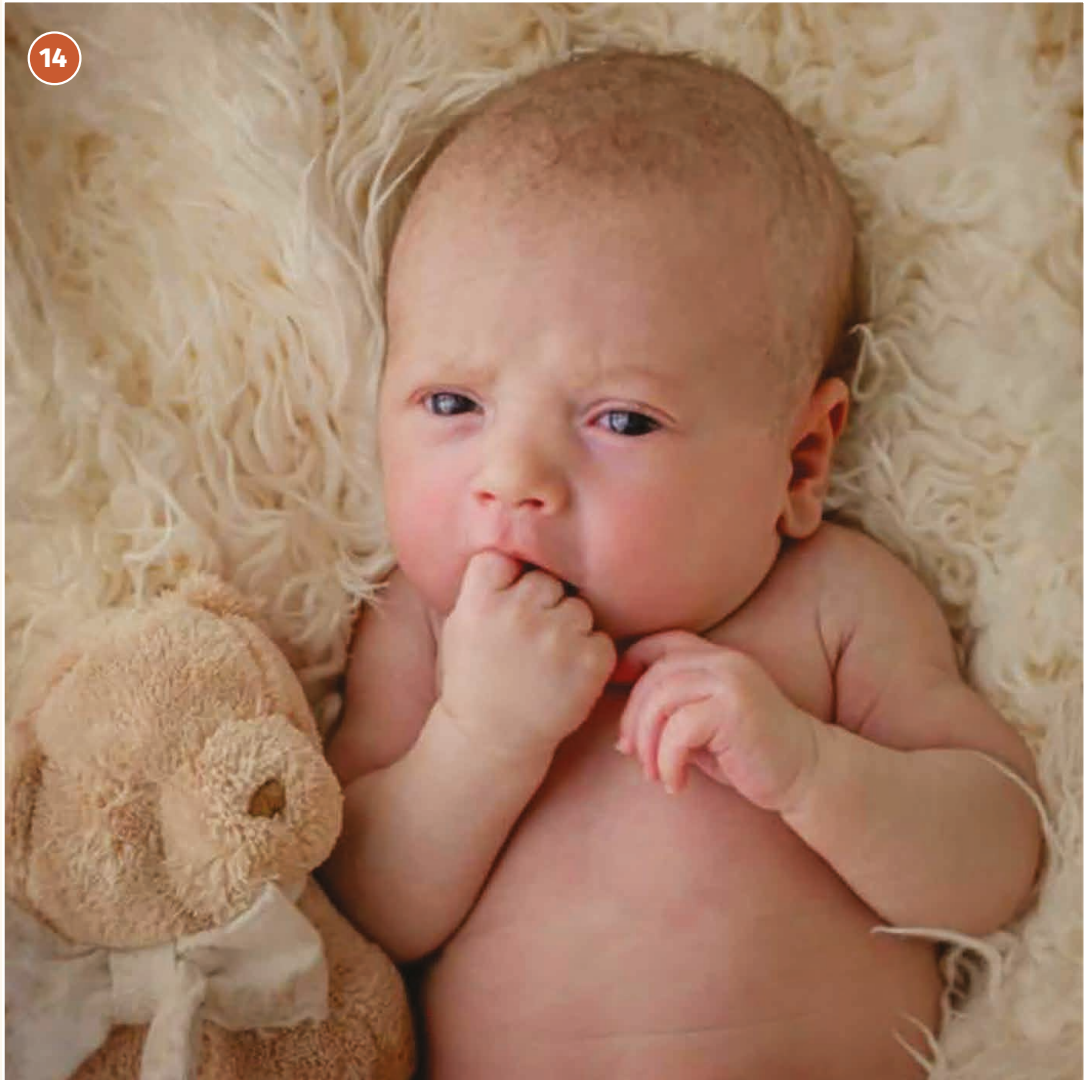


Chest bone deformities (pectus carinatum).

SUSPECT

DIAGNOSE

TREAT



Brittle hair, hypotonia, broad nasal bridge.

SUSPECT

DIAGNOSE

TREAT



Hypotonia and sagging skin.

Menkes diagnosis

Rapid testing is available and essential.

Under suspicion, a blood and urine test should be performed. Plasma and urinary catecholamines can be a sensitive test, even in the first days of life, and can be performed in most hospitals.

Note, plasma copper levels and ceruloplasmin levels, are not reliable biomarkers of Menkes disease for diagnosis at birth, as they are naturally low in newborns. These biomarkers return significantly abnormal results only after two months of age—treatment should optimally begin well before this timepoint.

Biochemical Tests – Perform immediately upon suspicion

- Blood test: Dopamine (DA)/norepinephrine (NE) ratio greater than 0.8 is highly suggestive of Menkes disease (DA/NE) ratio > 0.8 (normal: ~0.1);
- Urine test: Homovanillic acid (HVA)/vanillylmandelic acid (VMA) ratio greater than 4: HVA/VMA ratio > 4 (strongly indicative of Menkes disease).

Genetic Testing – Confirmatory (Kansal R., 2025)

- *ATP7A* sequencing confirms diagnosis (either by Sanger DNA sequencing or exome/genome DNA sequencing);
- Required for family screening and prenatal options;
- Carrier testing in female relatives, and prenatal testing in at-risk pregnancies are crucial;
- Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for carriers is an option for *in vitro* fertilization (IVF);
- Family-based genetic counselling is essential in all cases.

Effective treatment is highly time-sensitive

Copper supplementation must begin in the first weeks of life to protect brain development.

Delayed treatment results in irreversible damage.



Elesclomol-copper: used in exceptional treatments facilitated by Menkes International with promising results. (Godoy-Molina *et al.* 2025, Gohil 2021, Guthrie *et al.* 2020)



Copper histidinate injections (standard of care).

SUSPECT | DIAGNOSE | TREAT

Multidisciplinary Care Required (non-exhaustive list)

- Neonatology;
- Neurology;
- Clinical genetics;
- Metabolic & nutrition medicine;
- Nephrology & urology;
- Physiotherapy & rehabilitation;
- Family support groups (e.g. Menkes International).



Key messages

**Recognize early-Menkes
can mimic many conditions.**

**Act on suspicion;
rapid testing is justified.**

**Do not wait for hair changes
or test results to worsen.**

**Treat early;
outcomes depend on timing.**

**Support families;
offer genetic counselling.**



References

- De Feyter S., Beyens A. & Callewaert B.** (2023). *ATP7A*-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes. *J Inherit Metab Dis.* 2023 Mar;46(2): 163-173. doi: 10.1002/jimd.12590.
- Godoy-Molina, E., Serrano, N. L., Jiménez-González, A., Villaronga, M., Pérez-Bryan, R. M. M., Varela-Fernández, R., Gohil, V. M. & Palau, F.** (2025). Elesclomol-copper therapy improves neurodevelopment in two children with Menkes disease. *J Clin Invest.* Jul;135(19):e193107. doi: 10.1172/JCI193107.
- Gohil, V. M.** (2021) Repurposing elesclomol, an investigational drug for the treatment of copper metabolism disorders. 30(1):1-4. *Expert Opin Investig Drugs* 30(1):1-4. doi: 10.1080/13543784.2021.1840550.
- Guthrie, L. M., Soma, S., Yuan, S., Silva, A., Zulkifli, M., Snavelly, T. C., Gohil, V. M. & Sacchettini, J. C.** (2020). Elesclomol alleviates Menkes pathology and mortality by escorting Cu to cuproenzymes in mice. *Science*, 368 (6491), 620-625. doi: 10.1126/science.aaz8899.
- Horn N. & Wittung-Stafshede P.** (2021). *ATP7A*- Regulated Enzyme Metalation and Trafficking in the Menkes Disease Puzzle. *Biomedicines.* 2021 Apr 6; 9 (4): 391. doi: 10.3390/biomedicines9040391.
- Kaler S.G., Holmes C.S., Goldstein D.S., Tang J., Godwin S.C., Donsante A., Liew C.J., Sato S. & Patronas N.** (2008). Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med.* Feb 7; 358(6):605-14. doi: 10.1056/NEJMoa070613.
- Kaler S.G., Ferreira C.R., Yam L.S.** (2020). Estimated birth prevalence of Menkes disease and *ATP7A*-related disorders based on the Genome Aggregation Database (gnomAD). *Mol Genet Metab Rep.* Jun 5; 24: 100602. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100602.
- Kansal R.** (2025). Rapid Whole-Genome Sequencing in Critically Ill Infants and Children with Suspected, Undiagnosed Genetic Diseases: Evolution to a First-Tier Clinical Laboratory Test in the Era of Precision Medicine. *Children (Basel).* Mar 28; 12(4): 429.





**Menkes disease is
a race against time!**

**Early recognition
saves lives.**



**Menkes
International
Association**
Copper Rare
Foundation

**Making
Menkes disease
history.**

Info:

www.menkesinternational.com
director@menkesinternational.com



Diagnóstico precoz de la enfermedad de Menkes

Una enfermedad rara que exige **rápido reconocimiento e intervención**



**Menkes
International
Association**
Copper Rare
Foundation



Autores: Copperless Committee

Diseñador gráfico: Studio Pietro Bartoleschi - studio@bartoleschi.com (Roma)

Fotografía de portada: Paula Bustos

Fotografías interiores: Menkes International–Copper Rare

Cita requerida: Menkes International Association

Copper Rare Foundation (MICu). 2025. Early Diagnosis of Menkes Disease. Málaga, España, MICu.

ISBN: 978-84-09-76096-1

Índice

¿Qué es la enfermedad de Menkes?	2
¿Por qué actuar rápido?	3
SOSPECHAR	4
DIAGNOSTICAR	12
TRATAR	13
Mensajes clave	15
Referencias	16



**Menkes
International
Association**
Copper Rare
Foundation

¿Qué es la enfermedad de Menkes?

La enfermedad de Menkes es un trastorno genético causado por variantes en el **gen ATP7A del cromosoma X**.

Afecta principalmente a los niños, aunque las niñas también pueden desarrollar esta enfermedad.

La disfunción del ATP7A altera la capacidad del organismo para absorber y distribuir el cobre de la dieta. El cobre es un micronutriente esencial para el desarrollo del cerebro, la funcionalidad del tejido conectivo y el metabolismo normal. La enfermedad de Menkes provoca una deficiencia de cobre en el cerebro y en compartimentos intracelulares clave del organismo. Como resultado, las enzimas esenciales que requieren cobre no funcionan, lo que conduce a un deterioro neurológico progresivo, anomalías estructurales y complicaciones potencialmente mortales (Horn *et al.* 2021).

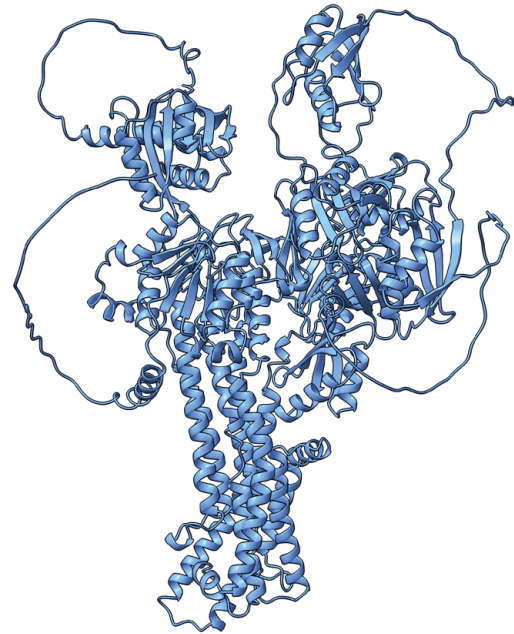


Figura 1: Estructura de la proteína ATP7A. El transportador de cobre ATP7A que no funciona o está ausente en la enfermedad de Menkes. Modelo desarrollado por AlphaFold y de libre acceso. (www.uniprot.org/uniprotkb/Q04656/entry#structure)

¿Por qué hay que actuar rápido?

La enfermedad de Menkes es un trastorno genético poco frecuente ligado al cromosoma X que altera el transporte del cobre. Puede afectar a los bebés de cualquier población. Se estima que se da en 1 de cada 35 000 nacimientos.

Los investigadores consideran que esta cifra podría estar considerablemente subestimada, ya que es probable que la enfermedad de Menkes esté infradiagnosticada (Kaler *et al.* 2020).

Sin un tratamiento temprano, la enfermedad de Menkes provoca un deterioro neurológico progresivo, que a menudo es mortal antes de los tres años de edad.

El diagnóstico precoz, idealmente al nacer, es fundamental. El tratamiento iniciado en las primeras semanas de vida puede prevenir daños cerebrales graves e irreversibles.



SOSPECHA

DIAGNOSTICA

TRATA



Reconocimiento precoz, señales de alarma: hay que actuar

La enfermedad de Menkes a menudo se presenta de forma sutil o similar a otras afecciones (Kaler *et al.*, 2008).

Si sospecha que el paciente puede padecer síndrome de Menkes, pida la prueba genética inmediatamente.

Considere la enfermedad de Menkes si observa:

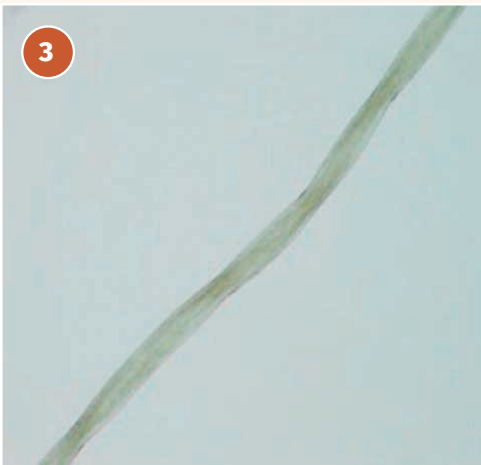
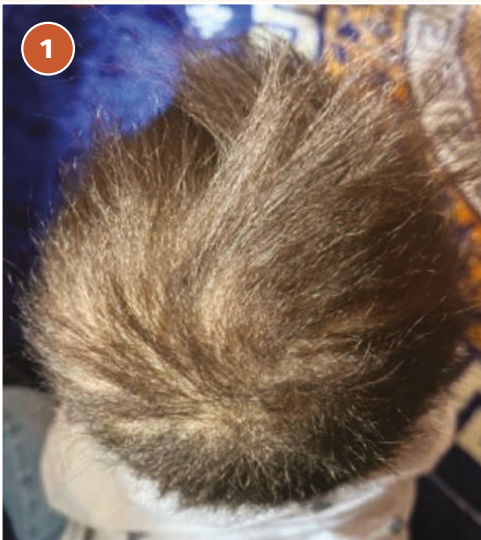
- Pérdida de hitos del desarrollo, convulsiones, retraso en el crecimiento durante los primeros meses de vida.
- Cualquier signo de error congénito del metabolismo.
- Bajo tono muscular (hipotonía) o problemas de alimentación.
- Hematomas sin causa aparente, hemorragias o fracturas patológicas.
- Hemorragia subdural.
- Anomalías capilares (cabello rizado o quebradizo).
- Baja temperatura (hipotermia).
- Puntuación APGAR baja o complicaciones en el parto.
- Ictericia resistente al tratamiento.
- Letargo o irritabilidad.



SOSPECHA

DIAGNOSTICA

TRATA



- 1)** Cabello ensortijado.
- 2)** Cabello ensortijado / Microscopio: Trichorrhexis nodosa.
- 3)** Cabello ensortijado / Microscopio: Pili torti.

“Alertas rojas” para la enfermedad de Menkes en recién nacidos

(en los primeros días o semanas de vida)

- Parto prematuro (4);
- Alimentación deficiente / Reflejo de succión débil (5);
- Rasgos faciales en la enfermedad de Menkes, como puente nasal ancho, mejillas caídas, piel pálida o flácida, mentón pequeño (6-7).



Otras “alertas rojas” en recién nacidos (primeros días o semanas de vida)

- Las anomalías capilares también son características de la enfermedad de Menkes, **no espere o será demasiado tarde**. El cabello puede volverse quebradizo y retorcido (a veces llamado «ensortijado»), cayéndose o afinándose donde el cuero cabelludo entra en contacto con la cama o la almohada (placa de alopecia neonatal). (8-9-10).



SOSPECHA

DIAGNOSTICA

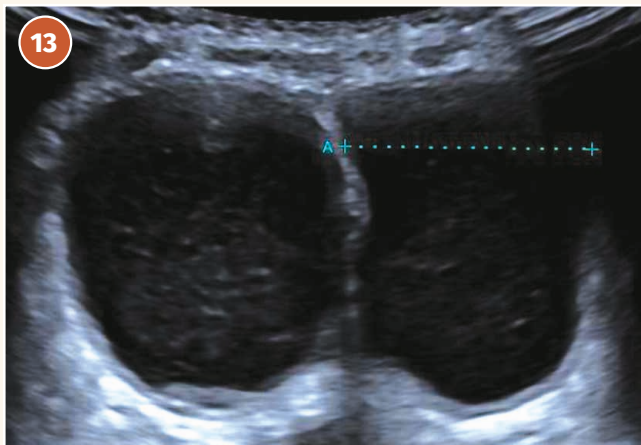
TRATA

Evolución en el lactante (semanas a meses)

- Retraso en el desarrollo o incapacidad para alcanzar los hitos del desarrollo.
- Convulsiones o movimientos anormales.
- Hernias (inguinales o umbilicales).
- Anomalías esqueléticas (huesos vermiformes en las radiografías).
- Vasculopatías (tortuosidad vascular [tortuosidad arterial intracraneal], aneurismas, estenosis vasculares).
- Problemas pulmonares (por ejemplo, enfisema o neumonía).
- Problemas renales y urológicos (divertículos vesicales, tubulopatía).
- Anomalías óseas (lesiones metafisarias, reacciones periósticas).
- Anomalías óseas torácicas (*pectus carinatum* o *excavatum*).
- Rasgos faciales distintivos de la enfermedad de Menkes (incluyen piel flácida y pálida debido a la reducción de la pigmentación, papada con mejillas caídas, cabello escaso, quebradizo o «ensortijado», que es un signo característico pero que suele aparecer más tarde, entre otros).
- Escaso aumento de peso, diarrea persistente.



Laxitud articular y flaccidez en la parte inferior del cuerpo.
Hipotonía con libro abierto.



Divertículos vesicales.

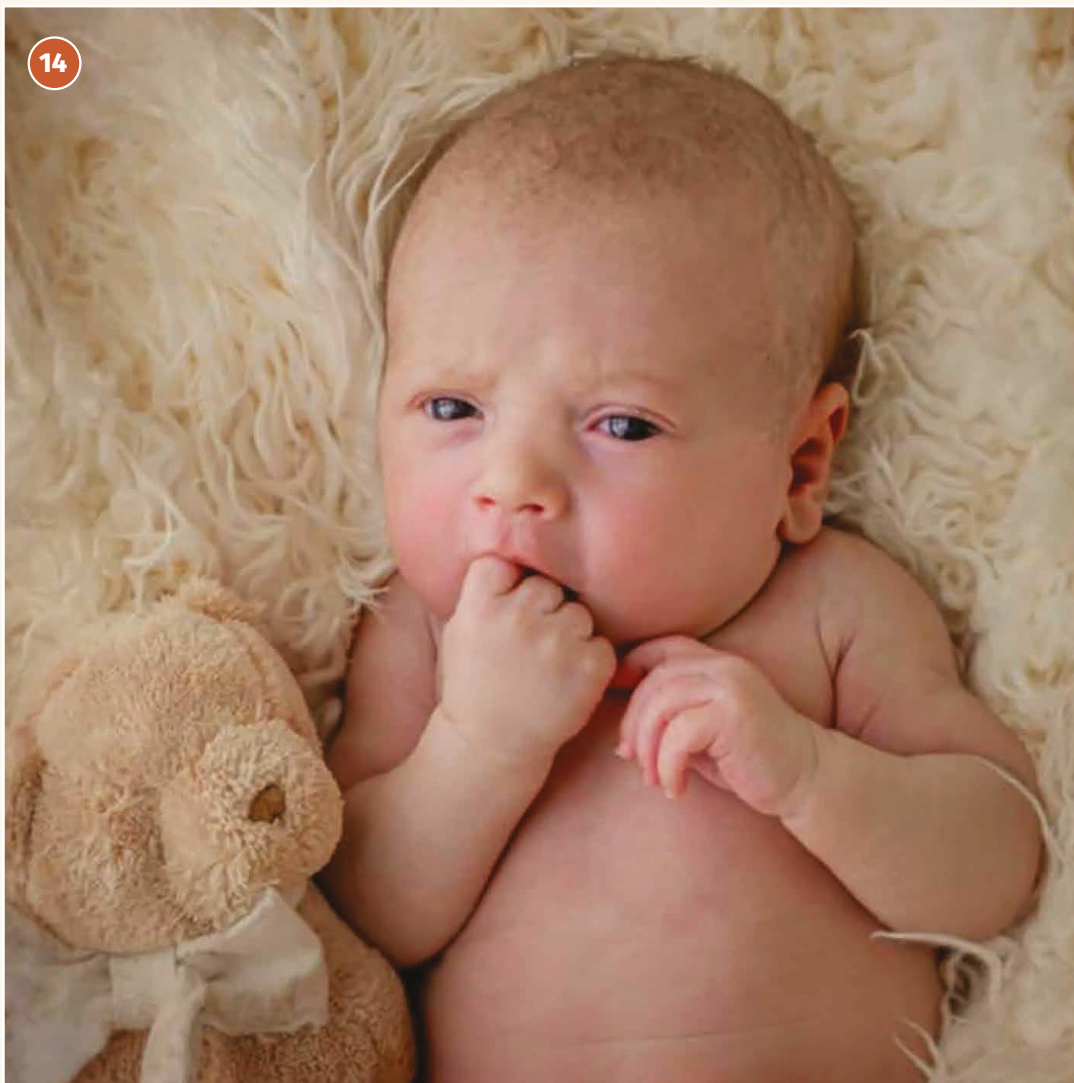


Deformidades del esternón (*pectus carinatum*).

SOSPECHA

DIAGNOSTICA

TRATA

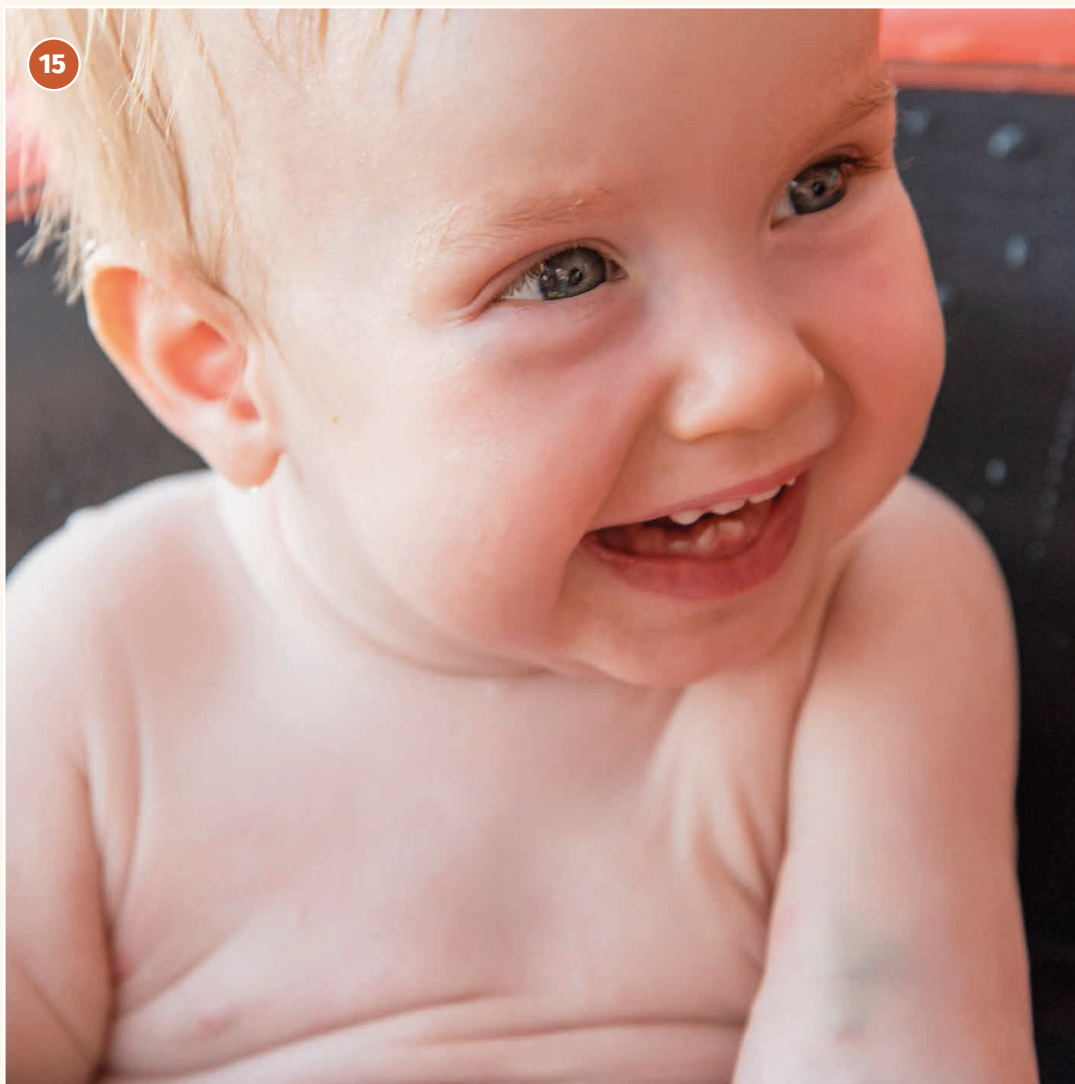


Cabello quebradizo, hipotonía, puente nasal ancho.

SOSPECHA

DIAGNOSTICA

TRATA



Hipotonía y piel flácida.

Diagnóstico de Menkes

Hacer las pruebas rápidas es crucial.

Si hay sospechas, se debe realizar un análisis de sangre y orina. Las catecolaminas plasmáticas y urinarias pueden ser una prueba sensible, incluso en los primeros días de vida, y están disponibles en la mayoría de los hospitales.

Tenga en cuenta que los niveles plasmáticos de cobre y ceruloplasmina no son biomarcadores fiables para el diagnóstico de la enfermedad de Menkes al nacer, ya que son naturalmente bajos en los recién nacidos.

Estos biomarcadores solo arrojan resultados significativamente anormales a partir de los dos meses de edad, lo óptimo es comenzar el tratamiento mucho antes de ese momento.

Pruebas bioquímicas – Iniciales (realizar inmediatamente ante cualquier sospecha).

- Análisis de sangre: una relación dopamina (DA)/norepinefrina (NE) superior a 0,8 es muy indicativa de la enfermedad de Menkes ($DA/NE > 0,8$ (normal: $\sim 0,1$);
- Análisis de orina: una relación entre el ácido homovanílico (HVA) y el ácido vanilmandélico (VMA) superior a 4: relación $HVA/VMA > 4$ (fuertemente indicativa de la enfermedad de Menkes).

Pruebas genéticas – Confirmatorias (Kansal R., 2025)

- La secuenciación del gen *ATP7A* confirma el diagnóstico (ya sea mediante secuenciación Sanger del ADN o la secuenciación del ADN del exoma/genoma).
- Es necesario para el cribado familiar y las opciones prenatales.
- Es fundamental realizar pruebas de portadores en las mujeres de la familia y pruebas prenatales en los embarazos de riesgo.
- El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para los portadores es una opción para la fecundación in vitro (FIV).
- El asesoramiento genético familiar es esencial en todos los casos.

La eficacia del tratamiento depende de una intervención temprana

La suplementación con cobre debe comenzar en las primeras semanas de vida para proteger el desarrollo cerebral.

El retraso en el tratamiento provoca daños irreversibles.



Elesclomol-cobre: usado en tratamientos excepcionales autorizados. Estos tratamientos con resultados prometedores son facilitados por Menkes International. (Godoy-Molina *et al.* 2025, Gohil 2021, Guthrie *et al.* 2020)



Histidinato de cobre.

SOSPECHA | DIAGNOSTICA | TRATA

Atención multidisciplinaria requerida (lista no exhaustiva)

- Neonatología;
- Neurología;
- Genética clínica;
- Medicina nutricional y metabólica;
- Nefrología & urología;
- Fisioterapia & rehabilitación;
- Grupos de apoyo familiar (por ejemplo, Menkes International).



Mensajes clave

Reconocer que la fase inicial de la enfermedad de Menkes puede imitar muchas otras afecciones.

**Actuar ante cualquier sospecha;
las pruebas rápidas están justificadas.**

No esperar a ver cambios en el cabello o el empeoramiento de los resultados de las pruebas.

Tratar pronto: el resultado del tratamiento depende de la rapidez del inicio.

**Apoyar a las familias:
ofrecer consejo genético.**

Referencias

De Feyter S., Beyens A. & Callewaert B. (2023). *ATP7A*-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes. *J Inherit Metab Dis.* 2023 Mar;46(2): 163-173. doi: 10.1002/ jimd.12590.

Godoy-Molina, E., Serrano, N. L., Jiménez-González, A., Villaronga, M., Pérez-Bryan, R. M. M., Varela-Fernández, R., Gohil, V. M. & Palau, F. (2025). Elesclomol-copper therapy improves neurodevelopment in two children with Menkes disease. *J Clin Invest.* Jul;135(19):e193107. doi: 10.1172/JCI193107.

Gohil, V. M. (2021) Repurposing elesclomol, an investigational drug for the treatment of copper metabolism disorders. 30(1):1-4. *Expert Opin Investig Drugs* 30(1):1-4. doi: 10.1080/13543784.2021.1840550.

Guthrie, L. M., Soma, S., Yuan, S., Silva, A., Zulkifli, M., Snavely, T. C., Gohil, V. M. & Sacchettini, J. C. (2020). Elesclomol alleviates Menkes pathology and mortality by escorting Cu to cuproenzymes in mice. *Science*, 368 (6491), 620-625. doi: 10.1126/science.aaz8899.

Horn N. & Wittung-Stafshede P. (2021). *ATP7A*- Regulated Enzyme Metalation and Trafficking in the Menkes Disease Puzzle. *Biomedicines.* 2021 Apr 6; 9 (4): 391. doi: 10.3390/biomedicines9040391.

Kaler S.G., Holmes C.S., Goldstein D.S., Tang J., Godwin S.C., Donsante A., Liew C.J., Sato S. & Patronas N. (2008). Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med.* Feb 7; 358(6):605-14. doi: 10.1056/NEJMoa070613.

Kaler S.G., Ferreira C.R., Yam L.S. (2020). Estimated birth prevalence of Menkes disease and *ATP7A*-related disorders based on the Genome Aggregation Database (gnomAD). *Mol Genet Metab Rep.* Jun 5; 24: 100602. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100602.

Kansal R. (2025). Rapid Whole-Genome Sequencing in Critically Ill Infants and Children with Suspected, Undiagnosed Genetic Diseases: Evolution to a First-Tier Clinical Laboratory Test in the Era of Precision Medicine. *Children (Basel).* Mar 28; 12(4): 429.





**¡La enfermedad de Menkes
es una carrera contrarreloj!**

**La detección temprana
salva vidas.**



**Menkes
International
Association**
Copper Rare
Foundation

**Trabajando
para que Menkes
sea historia.**

Info:
www.menkesinternational.com
director@menkesinternational.com

