

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIÁTRIA**

"Cuprotoxicosis en un grupo de niños"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR: DR. LUIS ANGEL SÁNCHEZ FERNÁNDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIÁTRIA

**DIRECTOR DE TESIS DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL
ASESOR DR. GUILLERMO RAMÓN GARCÍA**

2005

m348069



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

“CUPROTOXICOSIS EN UN GRUPO DE NIÑOS”

AUTOR: DR. LUIS ANGEL SÁNCHEZ FERNÁNDEZ

[Handwritten signature]

REALIZACIÓN
DE POSGRADO
DE MEDICINA
A.M.
Vo.Bo.

[Handwritten signature]

**DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL
DIRECTOR DE TESIS**



Vo.Bo.

YR Peter

[Handwritten signature]

**DR. GUILLERMO RAMÓN GARCIA
ASESOR**

INDICE

Antecedentes científicos.....	4
Justificación.....	24
Objetivos.....	24
Metodología.....	24
Resultados.....	26
Discusión.....	35
Ilustraciones.....	36
Bibliografía.....	45

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: José Miguel Sánchez

FECHA: 20-05-05

FIRMA: [Firma]

I. Antecedentes Científicos

El cobre es un oligoelemento esencial para la función de las células eucariotas, existen al menos 30 proteínas que requieren de este metal para llevar a cabo sus funciones, incluidas algunas enzimas transportadoras de electrones las cuales requieren de la capacidad oxidativa del cobre; el efecto grave de las alteraciones en el balance del cobre se ilustra por las diferentes enfermedades que ocurren en los seres humanos (1). La relevancia del cobre en el metabolismo animal no fue considerado hasta la realización del descubrimiento, por parte de Hart(2) en 1928, de su requerimiento en la formación de hemoglobina de las ratas lo que condujo a una serie de estudios en humanos sobre la ingesta, excreción, balance y concentración tisular entre los años 1930 y 1940. Fue a partir de esos estudios que Tompsett(2) determinó que el requerimiento mínimo de cobre en la dieta era de 0.63 mg/día basándose en la excreción de cobre después de ingerir una dieta baja en el metal; Chou y Adolph(2) sugirieron que el equilibrio se alcanzaba con 2 mg/día. A la fecha se han descrito varias enfermedades relacionadas con alteraciones en el metabolismo del cobre en humanos, tanto relacionadas a factores medioambientales como a la ingesta (deficiencia o intoxicación), así como alteraciones genéticas tales como la enfermedad de Wilson, enfermedad de Menke, Cirrosis infantil de la India, síndrome del cuerno occipital, y aceruloplasminemia(2). Como sucede con todos los minerales en Los humanos, el estudio del metabolismo del cobre ha tenido que enfrentarse a grandes retos. En contraste con los estudios en animales de laboratorio los estudios en humanos se ven limitados por la escasez de tejidos útiles para los análisis así como las limitaciones éticas sobre la experimentación en humanos.

Con la reciente utilización de radiomarcadores es cuando se ha logrado dilucidar la complejidad del metabolismo de este mineral; los primeros estudios con radioisótopos se hicieron en 1947 por Schubert(2) quien observó la aparición y desaparición del marcador posterior a su aplicación en forma endovenosa o subcutánea; a continuación se hace un resumen de los aspectos relevantes del metabolismo normal del cobre.

Metabolismo del cobre.

El cobre es un metal transicional con tres estados de oxidación: Cu^0 , Cu^+ , y Cu^{++} ; el estado cúprico(Cu^{++}) es el más frecuentemente encontrado en la naturaleza (3). Forma parte de numerosas proteínas con una actividad oxidativa-reductiva, siendo un transferidor intermediario en las reacciones de óxido-reducción, además es un cofactor esencial para la actividad catalítica de la protein-lisina 6-oxidasa, de la catecol oxidasa, de la Cu/Zn súperoxido dismutasa 1(SOD1), citocromo-c oxidasa y de la ceruloplasmina.

Otra de las funciones que ejerce el cobre dentro de los seres vivos incluidos el ser humano es de participar en moléculas efectoras que regulan la expresión genética por activación o represión de genes de transcripción; estas pueden servir como sensores de las concentraciones intracelulares de cobre o jugar un papel en el proceso de encendido-apagado de diferentes genes.

El metabolismo del cobre se inicia con la ingesta del mismo; en promedio la dieta en los países occidentales contiene de 0.6 a 1.8 mg de Cu al día. Las principales fuentes de cobre en la dieta son los peces y las vísceras mientras que la carne lo contiene en escasa cantidad; de los productos vegetales, las semillas aportan la mayor parte comparados con las verduras y frutas (4).

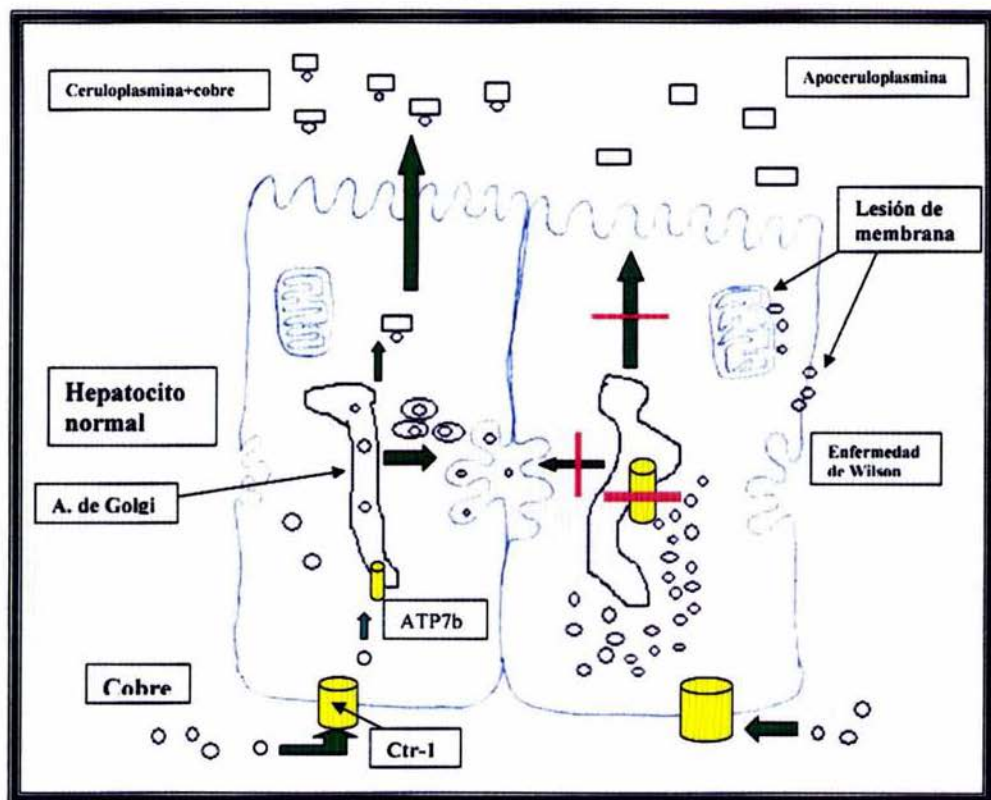
En los mamíferos la absorción del cobre ocurre casi exclusivamente en el intestino delgado, después de iniciada la digestión de los alimentos en el estómago y el duodeno. La absorción es altamente eficaz ya que llega a ser del 55 al 75% del cobre ingerido, sin embargo existen mecanismos de adaptación que permite mayores niveles de absorción con una ingesta reducida y viceversa(4).

La transferencia a través de la barrera mucosa ocurre por difusión independiente de energía, sin embargo el paso del cobre a través de la membrana basolateral del enterocito es limitado y dependiente de un mecanismo saturable dependiente de energía; cuando existe exceso en la ingestión entran en acción mecanismos de difusión y de acarreo en la membrana basolateral, lugar donde se cree se lleva a cabo la competencia entre el cobre y otros iones metálicos; la actividad y cantidad de dichos transportadores guarda relación con las condiciones fisiológicas existentes, son más altas en la deficiencia de cobre, embarazo o cáncer y menores en la enfermedad de Menke; una vez dentro de las células mucosas el 80% aproximadamente del cobre absorbido permanece en el citoplasma unido a metalotioneínas. El cobre tiende a desplazar a otros metales de dichas

proteínas por lo que cuando hay niveles elevados de metalotioneinas estas retardan el paso del metal hacia la circulación, siendo el zinc de la dieta uno de los principales efectores de este fenómeno. Al pasar al líquido intersticial y de ahí a la circulación el metal queda unido a dos proteínas principalmente: albúmina y transcupreina, si bien la mayoría del cobre queda rápidamente depositado en el hígado(4); La albúmina en teoría puede unirse a 40mg de Cu/L sin embargo únicamente lo está a 180µg/L, el resto de los 1000µg/L de suero están unidos a la ceruloplasmina (65% del total del cobre sérico) y 12% a la transcupreina(4).

La absorción del cobre a través de la membrana celular del hepatocito es dependiente de una proteína de membrana politépica llamada Ctr1, esta proteína se encuentra expresada en múltiples líneas celulares y acarrea cobre en una forma altamente afin y específica pero saturable, que requiere además multimerización y endocitosis para su transporte(5). Una vez dentro del hepatocito el cobre se une a las metalotioneinas, proteínas con alto grado de conservación durante la evolución, cuya función es unirse a iones como el cobre, cadmio y zinc(5). Ya dentro de la célula el cobre puede unirse también a las metalochaperonas, una serie de proteínas con una alta afinidad por los iones y las cuales ayudan a distribuirlos a las diferentes vías de metabolismo; una de estas es a la integración a la ceruloplasmina en el retículo endotelio (fig. 1), pasa a través de canales proteicos específicos dependientes de energía denominados ATPasas-P una de las cuales se ha visto afectada en la enfermedad de Wilson: La ATP7b (6).

Figura 1



La ceruloplasmina es una proteína glucosilada multi-Cu-ferroxidasa que se sintetiza en el hígado, coordina hasta 7 átomos de cobre los cuales son incorporados a su estructura durante su síntesis; a pesar de la cantidad de cobre que puede transportar esta proteína en el suero su papel en la movilización y cinética del metal aunque importante puede ser no esencial, lo cual está demostrado de forma natural en la aceruloplasminemia, enfermedad en la que no existiendo esta proteína los niveles tisulares de cobre no se ven alterados(7).

Después de entrar en la sangre existen al parecer dos etapas de distribución, la primera la entrada al hígado y la segunda la entrada a otros tejidos, la primera se lleva a cabo por la transcupreina y la segunda por la ceruloplasmina, sin embargo en casos de ausencia de esta última la distribución de cobre a otros tejidos no hepáticos puede llevarse a cabo por otras proteínas como la albúmina, transcupreina y la histidina cúprica sin que exista repercusión alguna en los niveles tisulares de cobre(7).

Una vez en las células el cobre es incorporado a varias proteínas entre las cuales las más importantes son la ceruloplasmina, la súperoxido dismutasa(SOD), la citocromo oxidasa y la metalotioneina(7).

La principal ruta de excreción parece ser la bilis, y ya que existe poco cobre ionizado no unido a proteínas en el suero (lo que dificulta su filtración en la orina) la excreción renal es mínima. Así mismo la descamación tampoco parece ser una vía de eliminación importante si bien las uñas y el pelo pueden contener cantidades importantes del metal. La bilis es por lo tanto el fluido con más alta concentración de cobre del organismo poniendo en el tracto digestivo hasta 2.5mg de Cu al día a lo que se añade otros 2mg de otros fluidos intestinales, lo que representan 4 o 5 veces la cantidad ingerida en la dieta, sin embargo del total solo 1mg es nuevamente absorbido siendo la mayor cantidad del cobre excretado el que proviene del hígado. Esta vía también resulta importante durante las intoxicaciones agudas con el metal(7).

El metabolismo del cobre se ve grandemente influenciado por la biodisponibilidad en la dieta la cual se ve a su vez afectado por diferentes factores inherentes a la misma o al individuo. Los principales modificadores fisiológicos son el pH gastro-intestinal (a menor pH > absorción), el sodio(la eliminación del Na disminuye la absorción del Cu por mecanismos aún no dilucidados), los modificadores inherentes a la dieta son las fibras, los carbohidratos y otros iones como el zinc y el hierro(disminuyen la absorción) (8).

Alteraciones en el metabolismo del cobre.

Existen diferentes alteración en el metabolismo del cobre que tienen una repercusión clínica; estas pueden dividirse en las de origen congénito y aquellas en las que los factores externos son los causales; dentro de los primeros encontramos a la enfermedad de Wilson, a la de Menke, la cirrosis infantil de la India, al síndrome del cuerno posterior y a la aceruloplasminemia cada una de estas enfermedades representan disfunciones específicas de las proteínas que intervienen en el metabolismo del cobre; a continuación se hace una breve exposición de cada una de ellas.

I. Enfermedad de Wilson

En 1912 Samuel Alexander Kinnier Wilson (9) describió una alteración única del sistema nervioso la cual se asociaba a cirrosis en el Hospital Nacional en Queen's Square, Londres. En 1920 Hall escribía que la enfermedad solo ocurría en individuos que heredaban un gen defectuoso lo cual fue confirmado y definido como de carácter recesivo por Bearn 1960 (9).

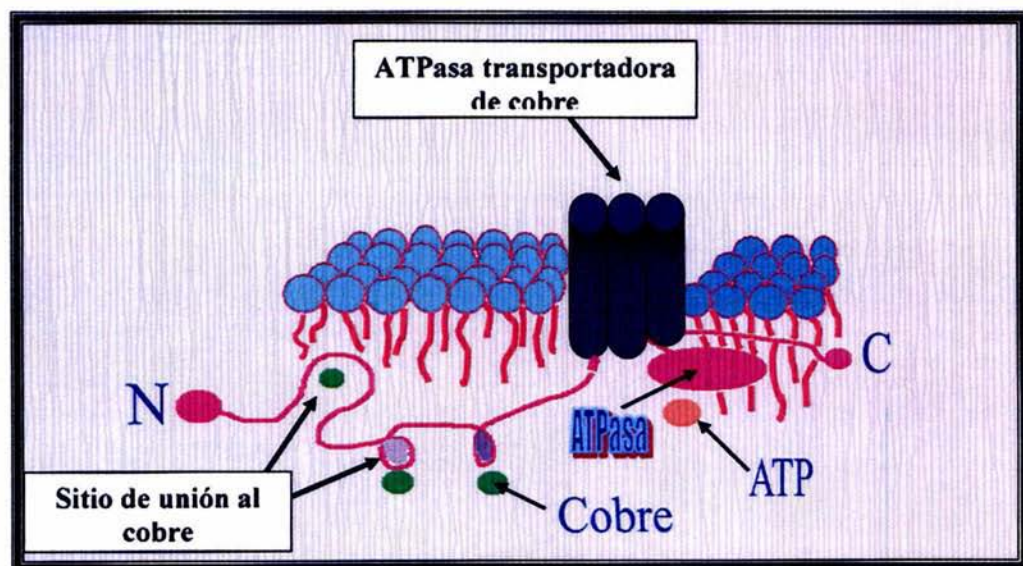
En 1948 Cumings (9) identificó al cobre como responsable del daño tisular al encontrar grandes cantidades de este metal en el hígado y cerebro de individuos con esta enfermedad; en 1952 Scheinberg y Gitling (9) encontraron que los pacientes con enfermedad de Wilson tenían concentraciones elevadas de cobre tanto en el cerebro como en el hígado, además de disminución de las concentraciones séricas de ceruloplasmina; en 1956 Walshe (9) demostró que la Penicilamina era un medicamento efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Wilson; los avances en las últimas décadas en biología molecular han permitido la determinación del sitio exacto en el genoma humano tanto del gen para la enfermedad de Wilson como para la ceruloplasmina.

Así, el gene responsable de la enfermedad de Wilson ha sido clonado e identificado como ATPasa de cobre (ATP7b) localizado en el cromosoma 13q14.3; el producto de este gene es una proteína de 169 K daltones la cual se localiza a su vez en el aparato de Golgi(Fig.2); una variante de 140 K daltones ha sido descubierta en las mitocondrias, esta proteína forma parte de una gran familia de transportadores conocidos como ATPasas tipo-P; se han observado

concentraciones disminuidas del RNA mensajero de este gen asociadas a disminución de las concentraciones de ceruloplasmina (10).

Normalmente el cobre es fijado por una proteína denominada Ctrl., la cual transporta al cobre a través de la membrana basolateral del hepatocito en una forma altamente especifica y con alta afinidad; posteriormente, el Cu es tomado por una familia de proteínas llamadas metalochaperonas que se encargan de liberarlo el cobre en cada una de las diferentes vías; una de estas proteínas es la Atox1 que actúa directamente con la ATPasa ATP7b, Atox1 tiene una sola copia del motivo unidor de cobre MXCXXC, el cual también se encuentra presente en la ATPasa (fig. 2), la unión de estos dos motivos es crucial en el metabolismo del cobre (11).

Figura 2



La enfermedad de Wilson se presenta en los Estados Unidos con una incidencia de 1 en 40,000 nacidos vivos; su historia natural inicia con un estado presintomático caracterizado por un balance positivo, acumulación de cobre en el hígado, y lesión de este; con el tiempo el paciente desarrolla sintomatología hepática, neurológica y psiquiátrica, la presentación de los primeros es en edades tempranas mientras que los otros aparecen en la segunda década de la vida, los factores que influyen en la edad de presentación de cada uno de los síntomas aún no se han esclarecido (12).

Clínicamente se puede presentar como hepatitis o falla hepática, esta última a su vez como fulminante, antes de los 19 años con destrucción masiva de la glándula, ictericia generalizada, defectos de coagulación, hiperamonemia y encefalopatía, el daño hepático produce liberación del cobre tisular a la circulación por lo que se elevan los niveles de cobre libre lo que trae como consecuencia la destrucción de los eritrocitos que se manifiesta como anemia hemolítica. El segundo tipo de falla hepática tiende a ocurrir en pacientes de mayor edad, con hipoalbuminemia que lleva a ascitis, edema e ictericia; la lesión a los hepatocitos produce un proceso inflamatorio y de regeneración que culmina en cirrosis lo cual a su vez lleva a hipertensión portal y ascitis (12).

Los datos neurológicos de la enfermedad de Wilson generalmente se presentan a finales de la segunda década de la vida, sus manifestaciones son altamente variables, desde mínimas como temblor fino, hasta alteraciones del lenguaje y micrografía, o bien más complejas como disartria (97% de los pacientes), distonía (65%), disdiadococinesis (58%), rigidez (52%), posturas anormales y

de la marcha (42%); la gran mayoría de los pacientes con síntomas neurológicos presentan los llamados anillo de Keyser-Fleisher, que representan la acumulación de cobre en la membrana de Desemet del ojo (12). Sin tratamiento, los síntomas neurológicos progresan de una forma lenta e insidiosa, aumenta la disartria que a menudo llega a acompañarse de disfagia, la dificultad en lograr movimientos voluntarios debido a contracturas de flexión les impiden en ocasiones alimentarse por sí mismos; psiquiátricamente los pacientes con enfermedad de Wilson (EW) también se ven afectados y puede ser la manifestación inicial hasta en 30% de todos los pacientes, estos van desde pobre rendimiento en el trabajo o en la escuela, inhabilidad para relacionarse, depresión, labilidad emocional con alternancia entre manía y depresión, exhibicionismo sexual y psicosis franca (12). Otras formas de presentación de la EW son poco específicas, a menudo dificultan el diagnóstico temprano lo que desvía la atención hacia otras enfermedades como:

a) Alteraciones hematológicas: Debido a la falla hepática con hemólisis se producen litos de bilirrubina en la vesícula biliar; la hemólisis puede ser crónica con hipertensión portal o esplenomegalia.

b) Alteraciones renales: generalmente afectan los glomérulos y los túbulos, hay azotemia variable hasta en 20% de los pacientes, no se ha determinado si esta reducción en la filtración glomerular es debida a la misma toxicidad del cobre o bien se asocia a la falla hepática o a ambos; las alteraciones tubulares generalmente son debidas al exceso de cobre y se resuelven al iniciar la terapia de quelación, sin embargo el espectro de las alteraciones tubulares va desde una simple uricosuria hasta un síndrome de Fanconi.

c) Alteraciones cardiacas: Se han descrito cardiomiopatía y alteraciones en la conducción, alteraciones al parecer debidas al exceso de cobre en el miocardio (13); en el electrocardiograma se han encontrado: hipertrofia ventricular izquierda, contracciones ventriculares prematuras, fibrilación atrial y bloqueo del nodo sinusal; al examen histopatológico se ha encontrado fibrosis ventricular y cardiomiopatía dilatada.

d) Alteraciones endocrinas: Hipoparatiroidismo es una complicación de la enfermedad de Wilson, que se puede explicar por el deposito de cobre en la glándula, así mismo se han encontrado amenorrea y atrofia testicular.

e) Alteraciones musculares: Se ha descrito la presencia de rabdomiolisis como secundaria a la toxicidad del cobre sobre la función mitocondrial.

f) Alteraciones óseas y de las articulaciones: Se puede presentar artritis debido a deposito de cobre en la membrana sinovial, así mismo puede existir osteoporosis y osteocondritis (13).

El diagnóstico de la enfermedad de Wilson se basa en las alteraciones clínicas así como en los antecedentes heredofamiliares, los cuales pueden orientar hacia alteraciones hepáticas, así mismo la presencia de anillos de Kayser-Fleisher durante la exploración oftalmológica aunado a otros datos de hepatopatía (ictericia, hepatomegalia, etc) dan cierto grado de certeza en cuanto al diagnóstico, sin embargo los estudios paraclínicos deben realizarse para confirmarlo. El panel consta de seis estudios principales los se enlistan de acuerdo a su utilidad, dificultad e invasividad : niveles de ceruloplasmina

sérica, cobre urinario en muestra de 24hrs, examen oftalmológico con lámpara hendida, determinación de cobre en biopsias de tejido hepático, incorporación de Cu radio marcado en ceruloplasmina y análisis de DNA.

Histopatológicamente se han descrito patrones que confirman el diagnóstico de EW, cuando el paciente se encuentra en fase asintomática o bien las alteraciones clínicas y de laboratorio son mínimas los datos histológicos son los siguientes: esteatosis micro y macro vesicular, núcleos glucógenados en hepatocitos periportales, cuerpos acidófilos diseminados, depósitos periportales de lipofucina anormal, el cobre en muestras de tejido hepático en

esta etapa puede ser demostrado con diversas tinciones especiales; en pacientes sintomáticos generalmente se presenta un patrón de hepatitis crónica caracterizada por infiltrado inflamatorio en el espacio porta, focos de necrosis y hepatocitos periportales globosos, fibrosis porta en áreas de inflamación, esteatosis leve y núcleos glucogenados, en este estadio el cobre puede usualmente ser demostrado en hepatocitos periportales utilizando tinciones de rodamina o ácido rubianico (13). En etapas finales de la historia natural de la enfermedad, es decir cuando ya existe cirrosis bien establecida los hallazgos son los cuerpos de Mallory periportales, necrosis, hepatocitos globosos y esteatosis leve (15,16).

Se ha descubierto recientemente una similitud en los componente de los cuerpos de Mallory en la enfermedad de Wilson y aquellos encontrados en la esteatosis alcohólica y la no alcohólica. Uno de los componentes de estos cuerpos es p62, una proteína involucrada en las señales de stress celular (17).

El diagnóstico molecular se basa en la determinación de mutaciones en el gen WD o ATP7B principalmente en la posición 2302 en donde se inserta una Citosina, lo cual altera el marco de lectura de los ribosomas produciendo una proteína disfuncional (18).

II. Síndrome de Menke.

El síndrome de Menke es un ejemplo de la deficiencia de cobre genéticamente determinada, que resulta de alteraciones en un gen del cromosoma diez que normalmente codifica para una ATPasa transportadora de cobre, los pacientes con esta enfermedad presentan incapacidad para absorber el cobre en el tracto gastrointestinal lo que conlleva en etapas tempranas a lesiones en el sistema nervioso central; la historia de esta enfermedad se inicia en los años 30 cuando en Australia se descubrió la importancia del cobre en el neurodesarrollo de los mamíferos, en los años 70 Danks (19) relacionó la deficiencia de cobre como un posible factor etiológico; sin embargo ya se había delineado las características clínicas de esta enfermedad en la Universidad de Columbia por el Dr Menke (19) en un trabajo en 1962 en la revista *Pediatrics*. Con el descubrimiento simultaneo del gene para esta enfermedad en 1993 por diferentes grupos y la clasificación de su producto como una ATPasa transportadora de cationes se ha logrado una mayor comprensión de su fisiopatología (19).

La enfermedad de Menke es un padecimiento relativamente raro con una incidencia aproximada de 1 de cada 100,000 nacidos vivos; existen dos formas principales de presentación: familiar y la no familiar la cual representa hasta el 30% de todos los casos, debido a que la enfermedad de Menke se relaciona al cromosoma X los casos típicamente ocurren en pacientes varones de 2 a 3 meses en los cuales hay un deterioro neurológico y pérdida del desarrollo adquirido, el deceso a los 3 años de edad con un deterioro progresivo de las funciones neurológicas se refiere; el diagnóstico se basa en la historia clínica de regresión neurológica mas los hallazgos de diferentes alteraciones del pelo como son los “pili torti” encontrados al microscopio, ausentes en el periodo neonatal, así como alteraciones en el pelo de la nuca que es escaso, corto, grueso y en las cejas; otros hallazgos son: paladar ojival, retraso en la erupción de los dientes, “pectus excavatum”; neurológicamente hay hipotonía troncal importante con falta de sostén cefálico, el tono apendicular se encuentra incrementado con los pulgares mantenidos en posición aducta, los reflejos tendinosos profundos se encuentran aumentados (19).

El apoyo del laboratorio es indispensable para lograr llegar al diagnóstico aún cuando la sospecha sea elevada, el fenotipo bioquímico consiste de concentraciones disminuidas de cobre tanto en suero como en el tejido hepático y cerebral con acumulación paradójica en otros sitios como son el duodeno, riñón, bazo, páncreas, y placenta, así como la actividad reducida de diferentes enzimas dependientes de cobre como la dopamina β -hidroxilasa, y el citocromo C (19).

El tratamiento consiste en la administración de cobre unido a histidina; sin embargo en pacientes menores a un mes solo el 50% presentan respuesta clínica además de que el manejo de pacientes mayores no produce mejoría en las alteraciones neurológicas (20).

Una variante de la enfermedad de Menke es el síndrome del cuerno occipital o cutis laxa ligada al cromosoma X, la cual presenta mejores resultados al tratamiento con cobre así como una mayor supervivencia (20).

Cuadro 1

Diferencias entre E. De Wilson y S. De Menke.		
	Enfermedad de Wilson	S. De Menke
Genética	13q14.3 Autosómica recesiva 1 en 30 000	Xq13.3 Ligada al X 1 en 300 000
Clínica	Aparición en la niñez tardía Síntomas de ganglios basales Hepatopatía Anillo de Kayser-Fleischer Alteraciones psiquiátricas.	Aparece antes del nacimiento degeneración de la materia gris, pelo anormal, hipotermia hipopigmentación, arterias tortuosas, muerte antes de 3 años.
Laboratorio	Cu elevado Cp disminuida Cu hepático elevado	Cu y Cp disminuidos Cu Hepático disminuido
Defecto	Excreción del Cu biliar	Placentario, Transporte intestinal de Cu
Tratamiento	Quelación	Sin tratamiento efectivo

III. Cuprotoxicosis Infantil.

La cirrosis infantil de la India es una enfermedad por almacenamiento de cobre, con características epidemiológicas específicas: un intervalo de edad en la presentación de los 6 meses a los 6 años con media de 18 meses, predomina en varones, antecedentes de consanguinidad hasta 22% de los pacientes, nivel socioeconómico medio, y aunque también ha sido incluido el hecho de ser exclusivo del subcontinente Indio hay informes de casos no nativos de la India (21), lo cual se ha dado por llamara toxicosis cúprica idiopática.

El descubrimiento de la relación entre la Cirrosis Infantil de la India y el cobre se debe a Bernard Portman (22) el cual gracias a tinciones de orceína en 1978 descubrió cúmulos hepáticos del metal en el hígado; la determinación de que había un factor en la dieta que era el causante de esta entidad se determinó mediante diferentes estudios tanto de campo como experimentales, inicialmente se encontró que los pacientes con la enfermedad habían recibido de forma temprana leche de vaca o bien nunca se les había dado leche materna, sin embargo el hecho más importante es que la leche había sido hervida y almacenada en envases de cobre, lo cual permitía acumulación del cobre en la leche unido a la caseína y otras proteínas del suero, cosa que no sucedía cuando se almacena agua por ejemplo en esos mismo envases (23). Esto último se corroboró con estudios experimentales en los que se encontró

que el almacenar leche en envases de cobre por al menos seis horas elevaba la concentración del cobre unido a caseína hasta 102 veces su concentración original (24).

Sin embargo era sabido que la ingesta excesiva de cobre no es un factor para desarrollar cirrosis o falla hepática por lo que se sugirió la existencia de un factor genético predisponente que facilitara la acumulación de cobre; sin embargo, aún no se ha determinado un gen específico responsable de esta enfermedad, si bien la mayoría de los estudios la relacionan a una ingesta excesiva en cobre la cual se ve favorecida por factores genéticos; se reconoce así mismo que puede existir un segundo contaminante, además del cobre, que pudiera estar causando directamente la hepatotoxicidad o bien que sea un factor permisivo para que se produzca la toxicidad por cobre (25).

Los pacientes con cirrosis infantil de la India tienden a ser varones (3:1), con edad media de presentación de 18 meses, con antecedentes como falta de alimentación al seno materno o que han sido destetados en forma temprana y alimentados con leche preparada en vasijas de metal, pertenecen a un nivel socioeconómico medio bajo; estos pacientes tienen niveles normales de ceruloplasmina y no desarrollan anillos de Kayser-Fleisher, sus niveles séricos de cobre están ligeramente elevados (26). Las características histopatológicas fueron ya definidas por Nayak y Ramalingaswami en 1975 (27) : numerosos cuerpos de Mallory a menudo rodeados de neutrófilos, fibrosis sinusoidal pericélular, hepatocitos globosos con transformación gigante, proliferación ductal leve, depósitos periportales de cobre, con granulaciones finas de cobre pobre actividad regenerativa sin cambios grasos, colestasis únicamente en los estadios avanzados; estas características histológicas distintivas no se han descrito en la literatura occidental (27).

Histológicamente se han determinado dos características que ayudan a diferenciar a la cirrosis infantil de la India: una tinción gruesa de color café oscuro por la Orceina así como fibrosis pericelular intralobular, se ha descrito necrosis hepatocelular y hialina hasta en 97% de los casos; sin embargo, es solo un dato histológico encontrado en las etapas finales de la enfermedad, también se encuentra fibrosis portal, inflamación y destrucción de la placa limitante aunque estos datos también se encuentran en otras enfermedades y no son definitorios para la cirrosis infantil de la India(28,29,30).

El tratamiento se basa, como en la enfermedad de Wilson, en el uso de la D-penicilamina; la mortalidad sin manejo llega a ser 86% a los seis meses del diagnóstico, con una etapa final en la historia natural de la enfermedad caracterizada por ascitis, ictericia e infecciones; el uso de penicilamina puede incluso llegar a revertir la cirrosis en estos pacientes; en un estudio realizado en donde se tomaron biopsias en diferentes etapas del tratamiento mostraron que a los seis meses había aun inflamación así como un incremento de la nodularidad con tabiques activos delgados y gruesos, subsecuentemente la apariencia fue de una cirrosis micronodular inactiva con reducción del infiltrado inflamatorio septal, la lesión hepatocelular así como una disminución en la tinción con Orceina. Posteriormente esto mejoró a un estado de fibrosis septal incompleta, las últimas biopsias tomadas 60 meses después encontraron una histopatología normal del hígado en 4 de los 21 sobrevivientes (31).

Cuprotoxicosis infantil idiopática es un término fue introducido por Sternlieb en 1985 (32), aun que también se ha llegado a denominar Cirrosis Infantil Asociada a Cobre(CIAC); se han determinado dos subgrupos: en el grupo I existe una forma de presentación similar a la Cirrosis Infantil de la India con una clara relación entre la ingesta excesiva de cobre y la enfermedad, mientras que en el tipo II la enfermedad se presenta después de los cuatro años y no hay un elemento en la dieta que lo pueda explicar (32).

Algunos investigadores creen que la CIAC o Toxicosis Cúprica Idiopática es el resultado de una ingesta excesiva de cobre en la dieta en pacientes genéticamente susceptibles (32); sin embargo otros sugieren que dicha entidad tiene un componente estrictamente hereditario (33).

Existen casos en todo el mundo, los más representativos son los de la zona del Tirol en Austria occidental (21), así como en los estados Unidos (34,22), y en Europa (35).

II. Justificación

Actualmente no se sabe si las lesiones hepáticas asociadas al depósito de cobre, diferentes a la enfermedad de Wilson, existen en nuestro país; por lo tanto su frecuencia, características clínicas y patológicas también se desconocen. De la misma manera se desconoce si, de existir, se asocian o no a variables socioeconómicas, hábitos alimenticios u otros. De lo anterior se desprende la necesidad de explorar la existencia y características de estas entidades.

III. Objetivos

Describir al grupo de pacientes con alteraciones hepáticas diversas en los que se encontraron niveles elevados de Cu en el hígado, diferentes a la enfermedad de Wilson.

IV. Metodología

1. Tipo de estudio

Serie de casos, descriptivo y retrospectivo.

2. Material y métodos

Se revisaron los archivos del Departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México Federico Gómez; de los protocolos de autopsia se seleccionaron aquellos casos con diagnóstico de

cirrosis hepática durante el lapso comprendido de 1970 a 2004, de estos se escogieron únicamente aquellos que presentaban indicios histopatológicos de aumento en el cobre; estos indicios fueron: presencia de cuerpos de Mallory, esteatosis, e inclusiones intracitoplásmicas granulares positivas con la tinción de orceína. Se tabularon de los expedientes los siguientes datos: edad, sexo, lugar de nacimiento, lugar de residencia, evolución, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, sangrado, ascitis, anemia, ALT, fosfatasa alcalina, ceruloplasmina, bilirrubinas, albúmina, así como los datos histopatológicos y la cantidad de cobre en hígado. Como testigos se obtuvo tejido hepático de autopsias practicadas a niños apareados por edad que hubieran fallecido por causas no relacionadas a alteraciones hepáticas y que el examen microscópico del hígado fuera normal. Además se incluyeron doce casos de colestasis crónica, catorce con hepatitis fulminante, y uno mas con diagnóstico de enfermedad de Wilson con niveles de cobre tisular conocido efectuados en el laboratorio del Armed Forces Institute of Pathology en Washington DC, EEUU.

Se llevó a cabo una revisión de las laminillas de los cortes de hígado de estos pacientes; se buscó intencionadamente la presencia de necrosis, fibrosis portal, pigmento biliar, esteatosis, balonización, cuerpos de Mallory, núcleos glucogenados, apoptosis, hemorragia, inflamación, proliferación de colangiolos, positividad a la tinción de orceína, disminución de conductos, y pleomorfismo nuclear. La determinación de cobre en hígado se llevó a cabo mediante el método de espectrofotometría de absorción atómica.

V. Resultados

Informe de los casos

Se encontraron ocho casos con hallazgos histológicos de lesiones sugestivas de cuprotoxicosis y niveles elevados de Cu en el tejido hepático de las autopsias evaluadas con lo que se confirmó el grupo D. En el cuadro 2 se enlistan las cantidades observadas en los diferentes grupos; en el se pueden apreciar que las cifras de cobre hepático estuvieron dentro de lo normal y que no corresponde a los casos que no mostraban alteraciones clínicas o histopatológicas de lesión hepática (A); el segundo grupo que correspondió a pacientes con colestasis crónica (B) mostró cifras promedio semejantes y en el grupo con hepatitis fulminante (C) se encontró una cantidad promedio mas baja aunque el nivel alto fue mayor que en los grupos anteriores. Los casos de cuprotoxicosis presentaron niveles de cobre con un promedio 11 veces mayor a los pacientes sin alteración hepática

Cuadro 2

Niveles de cobre en tejido hepático($\mu\text{g/g}$ de tejido seco)

Grupo	bajo	Alto	promedio
A	20.560	117.48	58.952
B	22.841	90.525	48.948
C	8.356	338.888	42.766
D	338	1068	653.59

La mayoría (cinco) de los pacientes eran lactantes y tres estaban en el periodo de adolescencia, seis eran varones, y dos mujeres, tres de ellos eran originarios de Michoacán, dos del DF uno de Chiapas, uno de Veracruz, y otro originario de Texas pero residía también en Michoacán; en el cuadro 4 se describen los signos y síntomas de ellos y se puede ver que se encontró hepatomegalia en seis de los ocho pacientes; en uno el hígado era de peso y tamaño normal y en otro el hígado se encontraba pequeño; cinco presentaron esplenomegalia. En todos se detectó ictericia, anemia, ascitis, sangrado. Los hallazgos de laboratorio se describen en el cuadro 4y en el se aprecia que las bilirrubinas séricas estaban elevadas en todos los pacientes, las cifras variaron entre los 169 nmol/L a 765 nmol/L, la ALT estaba entre 57 a 222 UI/L, la fosfatasa alcalina varió entre 75 a 260 UK, los tiempos de coagulación estaban alargados. La ceruloplasmina era normal.

Cuadro 3

Datos demográficos

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad	11m	17m	20m	11a	12a	13a	14 ^a	19m
Sexo	M	m	m	M	m	f	f	M
Originario	Mich.	Mich.	Mich.	Vera.	DF	DF	Mich.	Texas
Residente	Mich.	Mich.	Mich.	Vera.	DF	DF	E.Mex	Mich.

Cuadro 4

Presentación clínica

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Hepatomegalia	+	+	↓	+	N	+	↓	+
Esplenomegalia	+	+	+	+	+	+	N	+
Ictericia	+	+	+	+	+	+	+	+
Ascitis	+	+	+	+	+	+	+	+
Anemia	+	+	+	+	+	+	+	+
Sangrado	+	+	+	+	+	+	+	+

Cuadro 5

Laboratorio

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Bilirrubinas(nmol/L)	224	169	232	360	765	425	561	748
ALT(UI/L)	75	81	57	160	69	35	75	222
Fosf. Alcalina(UK)	75	108	168	117	194	135	112	260
TP(seg.)	23	22	20	50	25	17	28	21
Albúmina	1	1.8	2.2	3.7	4.2	2.8	2	3.5
Ceruloplasmina	N	N	N	N	N	N	N	N

En el cuadro 6 se enlistan los diferentes hallazgos histopatológicos así como los niveles de cobre, los datos se expresaron cualitativamente con una o mas cruces (+) de la siguiente forma: (+) cuando dicho patrón histológico se encontró en menos de 1/3 de los campos observados, (++) cuando se encontró entre 1/3 y 2/3, y (+++) cuando fue mayor a 2/3; cuando no se identifico en ningún campo simplemente se colocó (0), así mismo se aplicaron números decimales cuando el parámetro tabulado estaba presente en menos de 1/3 de los campos. La necrosis hepática se designó como submasiva o masiva. Los niveles de cobre eran mayores a 300 μg en todos los pacientes; con la excepción del caso 3, la necrosis se presentó en la mayoría de los pacientes (7) siendo principalmente submasiva (fig. 3); la fibrosis estaba presente pero en forma leve o bien no existía (fig. 4), las laminillas revisadas mostraban grados variables de pigmento biliar (fig. 5) así como de esteatosis la cual se presentó en forma micro y macrovesicular (fig. 6), la balonización estaba ausente solamente en uno de los casos revisados (N. 3) y en casi todos era leve. Los cuerpos de Mallory fue uno de los hallazgos mas constantes dos muestras presentaban cuerpos abundantes (figs. 7,10, 11), las células con núcleos glucogenados fueron escasas o bien no se presentaba así como la apoptosis (fig. 8), no habo hemorragia en cinco de los casos y la inflamación fue variable, cuatro de los pacientes presentaron proliferación de colangiolo de forma abundante y otros tres solo en forma leve, la disminución de conductos biliares cuando estaba presente era extensa, la positividad a la orceína (fig. 9) y el pleomorfismo nuclear fueron escasos en una buena parte de los hígados revisados. Ninguno de los casos presentó megamitocondrias.

Cuadro 6

Datos histopatológicos y cobre en hígado

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Cobre(µg/g de Tej.)	338	485	1067	597	687	338	737	978
Necrosis hepática	++	++	0	Sub	Sub	Sub	Sub	Sub
Fibrosis portal	0	+	0	0	0	+	+	+
Pigmento biliar	++	+++	0.5	++	+	+	+	+++
Esteatosis	+	0	+++ Macro	+	+	+++ macro/micro Macro	+	0
Balonización	++	+	0	++	+	+	+	+
Cpos. de Mallory	+++	++	+	+	+	+	+	+++
Núcleos glucogenados	+	0	+	+	+	0	+	+
Apoptosis	0	+	+	0	+	+	+	+
Hemorragia	0	0	0	0	0	++	+	+
Inflamación	++	+	0.5	++	++	+++	+	+
Proliferación de colangiolo	+	+	0	++	+++	+	+++	+++
Orceína	+	0	0	+	+	+	+	++
Disminución de conductos	+++	0	0.7	0.7	+	+++	+++	+++
Pleomorfismo nuclear	+	+	0	0	+	+	+	+

A continuación se describen cada uno de los casos.

1. (A-87-183) Paciente masculino de 11 meses de edad originario de Ciudad Hidalgo Michoacán, sin antecedentes heredofamiliares o personales de importancia. Inició su padecimiento dos meses antes de su fallecimiento con edema, ictericia, melena, distensión abdominal, astenia y adinamia. Cursó con cuadros diarreicos que fueron controlados. Desarrolló ascitis que alcanzó proporciones difíciles de manejar con datos de dificultad respiratoria. Los exámenes de laboratorio mostraron cambios compatibles con daño hepático moderado y en el gammagrama se encontró disminución de la capacidad de excreción así como dilatación de la vesícula biliar. Finalmente desarrolló insuficiencia hepática y falleció. En la autopsia se encontró necrosis hepática submasiva abundantes cuerpos de Mallory y disminución de los conductos biliares interlobulillares; la determinación de cobre en el tejido hepático fue de 338 μg .

2. (A-79-30). Paciente masculino de 17 meses de edad, originario y residente de Agostitlán Michoacán, de medio socioeconómico bajo, sin antecedentes heredofamiliares ni personales de importancia. Inició su padecimiento dos meses antes de su fallecimiento con distensión abdominal, astenia, adinamia, un mes después se le agregó tos y disnea leve y 15 días después ictericia, coluria y acolia. Evolucionó con datos de hipertensión portal y ascitis abundante así como datos de insuficiencia hepática, encefalopatía y coma. En la autopsia se observó necrosis hepática submasiva y pigmento biliar abundante. Su cobre en tejido hepático fue de 485 μg .

3. (A-82-24) Paciente masculino de 20 meses de edad originario y residente de Zitácuaro Michoacán, de medio socioeconómico medio, sin antecedentes heredofamiliares o patológicos de importancia. Su padecimiento de dos meses de evolución caracterizado por distensión abdominal, palidez progresiva., ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y ascitis. El paciente evolucionó rápidamente a la insuficiencia hepática con coma profundo y hemorragia en diversos sitios. La autopsia mostró hígado pequeño sin necrosis hepática ; este paciente alcanzó el nivel mas alto de cobre en hígado (1067 μg).

4. (A-79-8) Paciente masculino de 11 años 5 meses de edad originario y residente de Oteapan Veracruz, sin antecedentes heredofamiliares o personales de importancia, de medio socioeconómico bajo, de medio rural. Inicio su padecimiento desde los 6 años de edad, con palidez, astenia y adinamia, retraso en el desarrollo ponderal y estatural y desnutrición. Tres meses antes de su fallecimiento se agregaron datos de hipertensión portal tales como ascitis, esplenomegalia y sangrado de tubo digestivo alto por várices esofágicas. Desarrolló ictericia, anasarca y finalmente insuficiencia hepática. En la autopsia se encontró hepatitis crónica con fibrosis portal moderada, retención de pigmento biliar, esteatosis con balonización de hepatocitos y algunos cuerpos de Mallory. El cobre en el hígado fue cuantificado en 597 μg .

5.- (A-99-20) Paciente masculino de 12 años de edad, originario y residente del DF, de medio socioeconómico bajo, sin otros antecedentes personales o familiares de importancia. Su padecimiento lo inició 5 semanas previas a su deceso con vómitos, ictericia generalizada, coluria, acolia, dolor abdominal, astenia y adinamia. Una semana después se agregaron epistaxis y gingivorragia y un día antes fiebre y trastornos del estado de conciencia. Evolucionó con insuficiencia hepática grave, coma y falleció en estas condiciones. En la autopsia se encontró necrosis hepática submasiva. En el hígado residual se observó fibrosis acentuada con nódulos de regeneración e inflamación portal y proliferación de colangiololes. Había necrosis individual de hepatocitos, colestasis intracanalicular e intracelular, transformación acinar y esteatosis, cuerpos de Mallory en poca cantidad, su hígado presentaba niveles de cobre de 687 μg .

6. (A-98-21) Paciente femenina de 13 años 11 meses de edad, era originaria y residente del DF, de medio socioeconómico bajo, sin antecedentes personales o heredofamiliares de importancia. Su padecimiento lo inició 5 semanas previas a su ingreso con ictericia coluria, fiebre, astenia, adinamia y dolor en el hipocondrio derecho, así como edema generalizado. Durante su estancia presento sangrado por sitios múltiples así como deterioro hemodinámico progresivo y posteriormente falleció. Los Hallazgos histopatológicos del hígado fueron necrosis submasiva, esteatosis difusa de gota gruesa, así como infiltrado inflamatorio portal y en sinusoides con linfocitos, datos de hemofagocitosis y esteatosis macrovesicular abundante. Se determinó el cobre hepático en 338 $\mu\text{g/g}$ de tejido. Esta paciente fue uno de los dos casos del sexo femenino que se encontraron.

7. (A-96-75) Paciente femenina de 14 años de edad originaria del Estado de Michoacan, residente del Estado de México, de medio socioeconómico bajo, sin antecedentes de importancia ni personales ni familiares. Su padecimiento actual lo inició quince días antes de su ingreso con dolor abdominal, fiebre y diarrea, cinco días después presenta ictericia, coluria y acolia, así como distensión abdominal, astenia y adinamia. A su ingreso los tiempos de coagulación estaban alargados y presentó desequilibrio ácido-base, pasó a la terapia intensiva en malas condiciones generales donde falleció posteriormente por alteraciones del equilibrio ácido-base. Los hallazgos histopatológicos fueron lobulillos hepáticos de aspecto nodular con hepatocitos con degeneración turbia e hidropica, y colestasis. También había necrosis extensa de manera individual y colapso de lobulillos completos. Los espacios porta presentaban ensanchamiento e inflamación intracanalicular y ductal, fue uno de los casos con mayor proliferación de colangiomas así como disminución de conductos, su cobre hepático fue de 737 $\mu\text{g/g}$.

8.(A-04-25) Paciente masculino de 1 año 7 meses el cual es originario de Houston Texas y residente en Quiroga, Michoacán, sin antecedentes de importancia. En Marzo del 2004 presentó distensión abdominal progresiva, fiebre e ictericia, se le realiza ultrasonido abdominal que reveló datos de pirocolecisto; se le realizó colecistectomía con toma de biopsia de hígado, la cual mostró fibrosis portal grave, colestasis y cambios regenerativos, con hepatitis aguda. Cuatro días previos a su ingreso el 29 de Abril del mismo año presenta nuevamente ictericia, y distensión abdominal, y hepatomegalia. A su ingreso con hipotensión persistente y descompensación hemodinámica, presentó paro cardiorrespiratorio el cual responde a maniobras de reanimación

persistió con arritmias ventriculares, presentó un segundo paro que produjo el fallecimiento. En la autopsia se encontró necrosis submasiva del hígado con pigmento biliar abundante así como proliferación de colangiomas, fue el segundo caso con mayor cobre en el hígado (978 $\mu\text{g/g}$), además de ser un caso especial ya que si bien era originario de la Unión Americana residía al momento de su padecimiento en Michoacán como en los casos 1 a 3.

VI .Discusión

Los hallazgos histopatológicos descritos en la enfermedad de Wilson son: esteatosis, fibrosis, hiperglucogenación nuclear, y ultraestructuralmente aumento en el tamaño de las mitocondrias con dilatación de las crestas, cuerpos de Mallory y numerosos cuprosomas (Fig. 5). Nuestros casos tienen en común la presencia de cuerpos de Mallory y la esteatosis. Hasta ahora el método más confiable para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson es la medición de la incorporación de cobre radioactivo a la ceruloplasmina, esta prueba no se ha ensayado en la cuprotoxicosis infantil. Aunque en la enfermedad de Wilson puede observarse en niños pequeños, los estigmas histopatológicos no se desarrollan hasta edades más tardías. La edad (más jóvenes), la cantidad de cobre hepático (cifras mayores) son los únicos datos que separan la cuprotoxicosis infantil de la India de la enfermedad de Wilson; por otra parte la presentación fulminante, la imagen histológica, la histoquímica y la ultraestructura son extraordinariamente parecidas en ambas entidades. Es posible que ellas compartan mecanismos patogénicos comunes o que su relación sea aún mas estrecha.

Ilustraciones

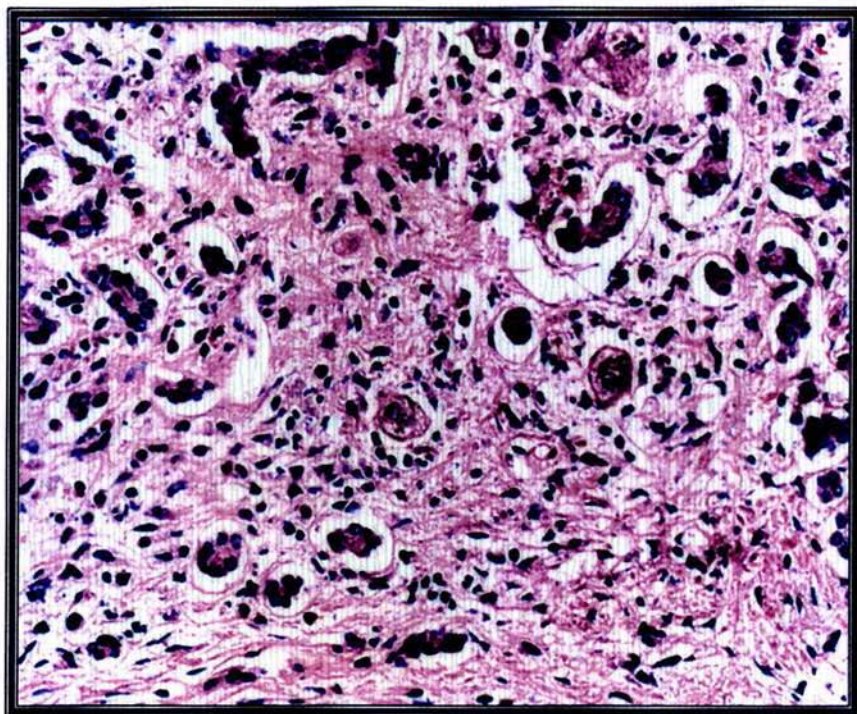


Fig. 3 Necrosis hepática submasiva; se aprecia puentes de necrosis con escaso infiltrado mononuclear. Nótese que en los hepatocitos residuales se observan cuerpos de Mallory en su citoplasma (H y E x 380).

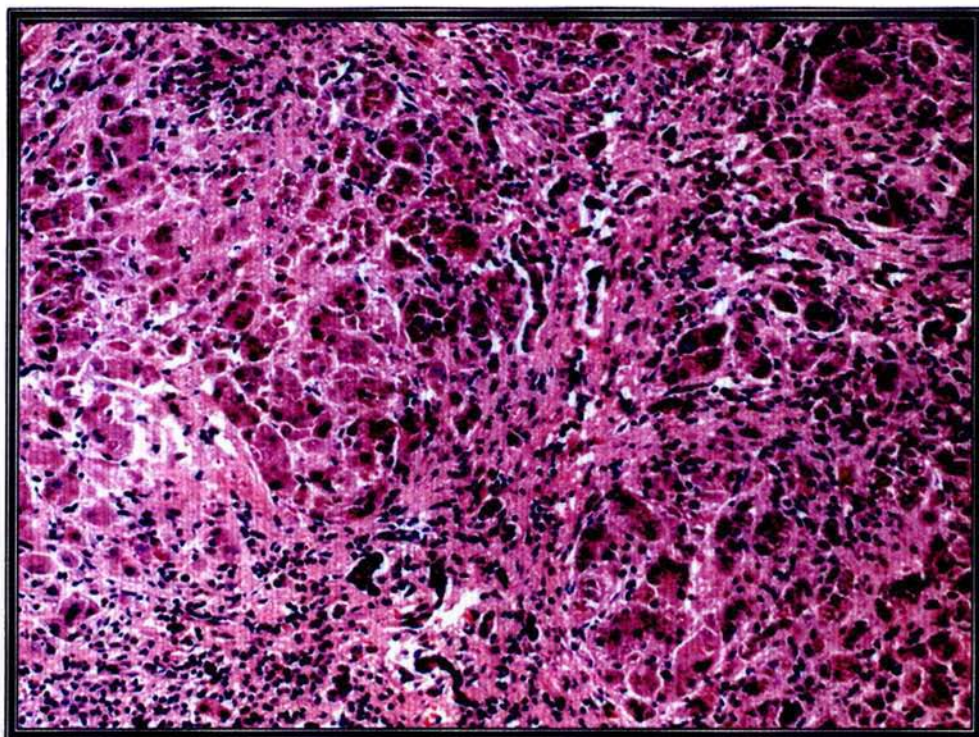


Fig. 4 Puente de necrosis, fibrosis incipiente e inflamación mononuclear que une a los espacios porta entre sí; la pérdida extensa de parénquima hepático caracteriza a esta necrosis submasiva (H y E x 260).

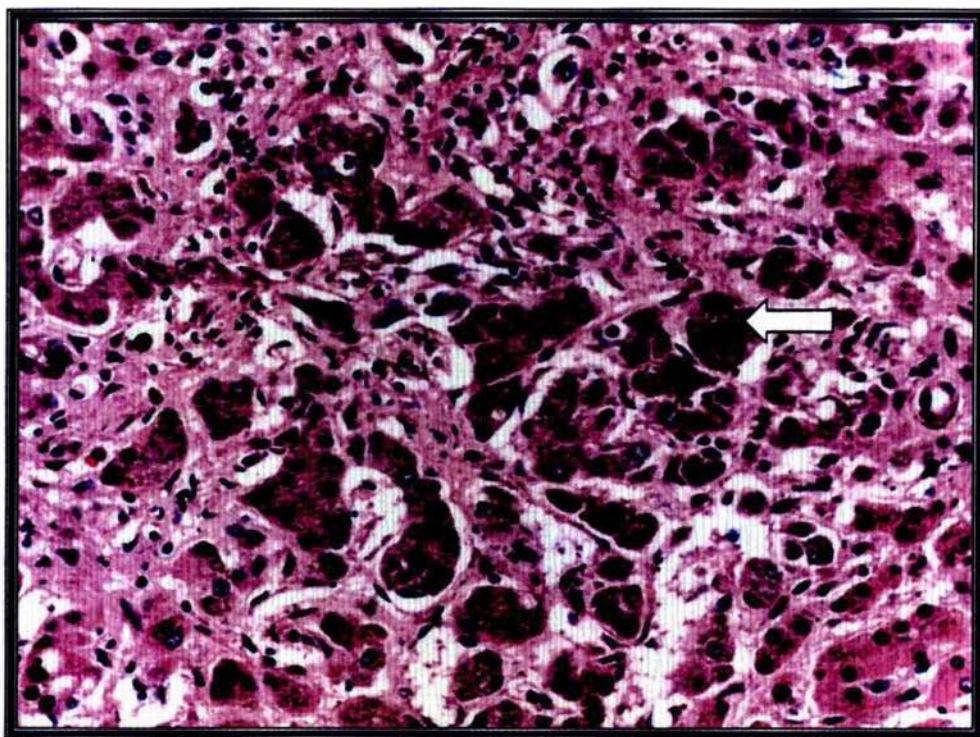


Fig. 5 Microfotografía que muestra tapones de pigmento biliar (flecha) en algunos canalículos; además hay pérdida de hepatocitos, algunos de estos exhiben cuerpos de Mallory y entre ellos hay escaso infiltrado inflamatorio mononuclear (H y E x 400).

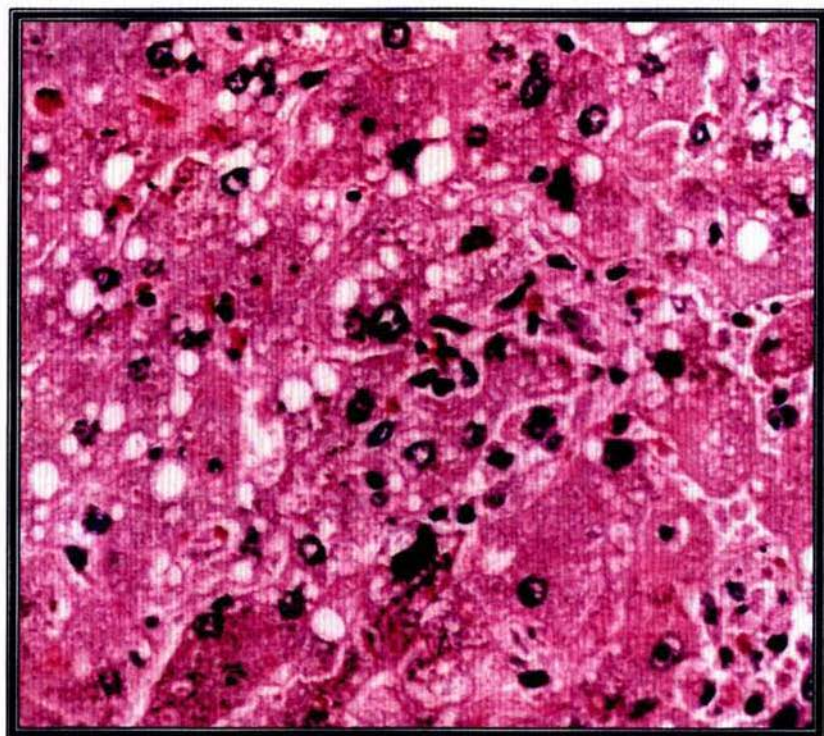


Fig. 6 En esta microfotografía se aprecian vacuolas de grasa neutras pequeñas (microvesicular) y de gota grande (esteatosis macrovesicular); se observan también cuerpos de Mallory en el citoplasma de los hepatocitos (H y E x 400).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

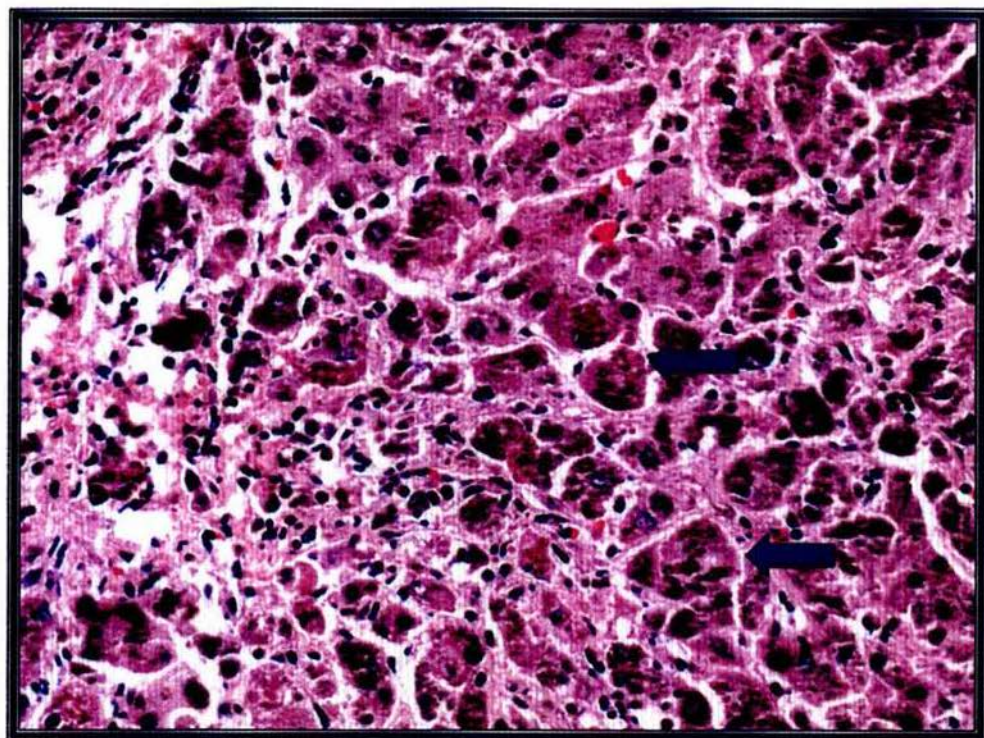


Fig. 7 Numerosos cuerpos de Mallory se encuentran en el citoplasma de los hepatocitos, estos son de diferentes formas, tamaño y apetito tintorial (H y E x 400).

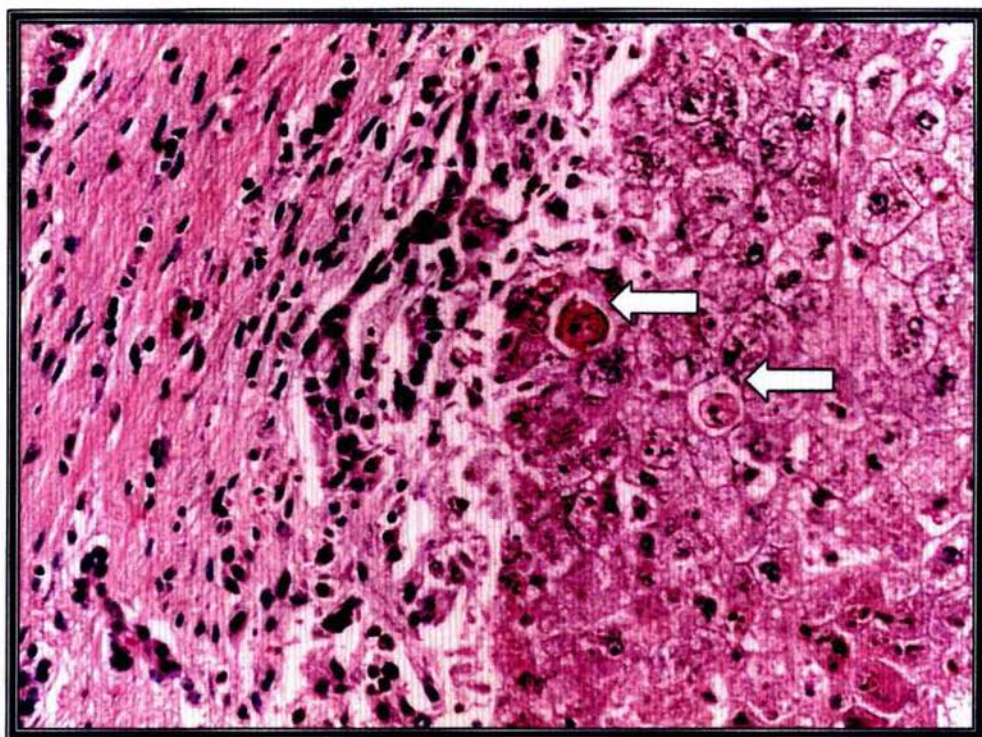


Fig. 8 En esta microfotografía se aprecian dos hepatocitos apoptóticos en la vecindad de un tabique fibroso; el algunos hepatocitos se aprecia, además, gránulos que corresponden a lisosomas con pigmento biliar (H y E x 400).

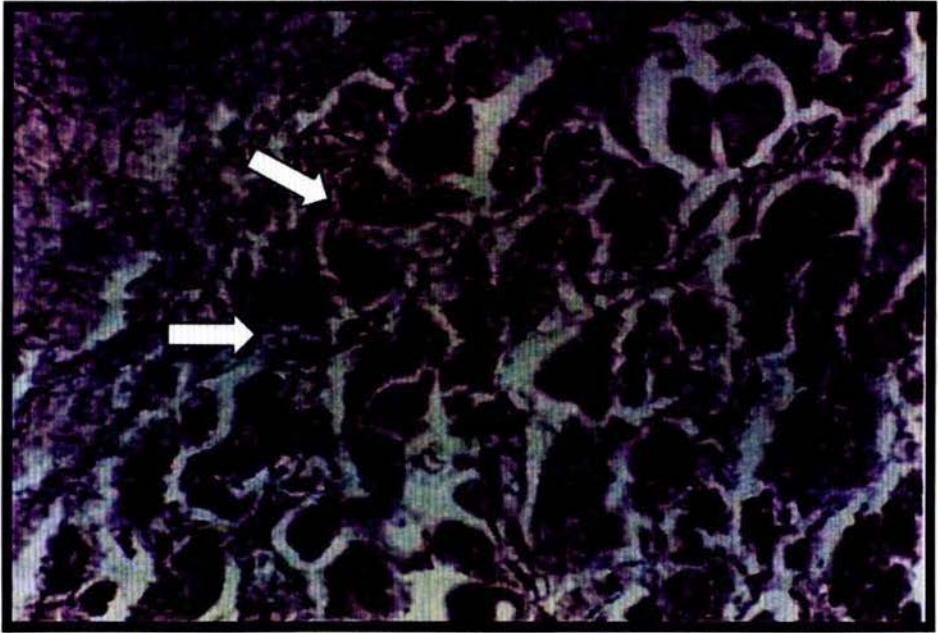


Fig. 9 Tinción de orceína que demuestra abundantes gránulos café oscuro que corresponden a la proteína asociada al transporte del cobre en el citoplasma de hepatocitos (Orceína x 40, aumento original)

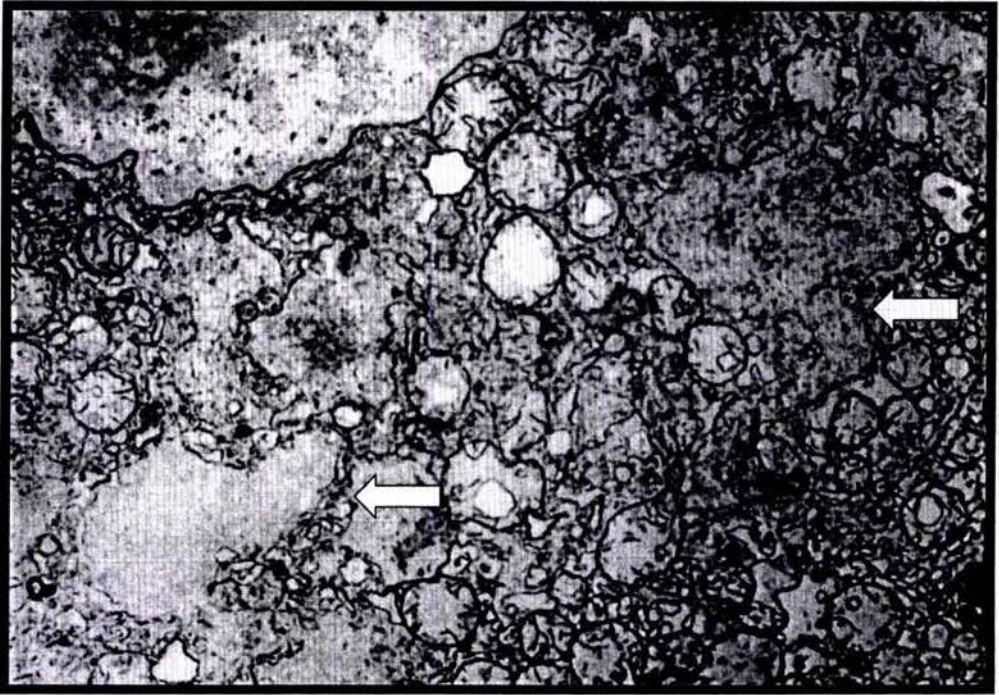


Fig. 10 Microfotografía electrónica que muestra el citoplasma del hepatocito con mitocondrias irregulares, de electrodensidad disminuida, crestas curvas o dispersas; también se observan (flechas) cuerpos de Mallory (magnificación original x 3500).

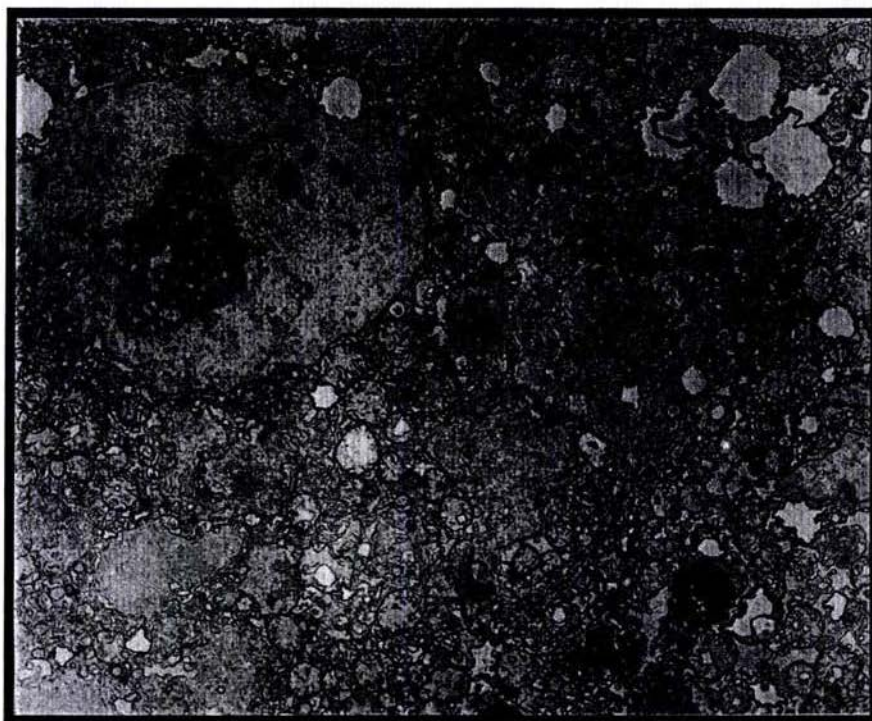


Fig. 11 Micrografía electrónica que muestra vacuolas de lípidos neutros, lisosomas con material electrodensso y cuerpos de Mallory (magnificación original x 2500).

Bibliografía

1. Konstantin Petrukhin et al; **Genetic disorders of copper metabolism.** Current Opinion in Pediatrics 1994, 6:698-701.
2. Turnlund JR; **Human whole-body copper metabolism.** Am J Clin Nutr 1998, 67(supl):960S-4S.
3. Uauy R et al; **Essentiality of copper in humans.** Am J Clin Nutr 1998; 67(supl):952S-9S.
4. Linder MC et al; **Copper biochemistry and molecular biology.** Am J Clin Nutr 1996;63:797S-811S.
5. TY Tao and JD Gitlin, **Hepatic Copper Metabolism: Insights From Genetic Disease,** Hepatology, 2003; 37(6):1241-7
6. JFB Mercer and RM Llanos, **Molecular and cellular aspects of Copper transport in developing mammals,**J Nutr 2003;133: 1481S-1484S.
7. Peña MMO et al; **A delicate balance: homeostatic control of copper,** J Nutr 1999;129:1251-60,.
8. Wapnir RA; **Copper absorption and bioavailability.** Am J Clin Nutr 1998; 67(supl):1054S-1060.
9. IH Scheinberg & I Sternlieb, **Wilson disease and idiopathic copper toxicosis,** Am J Clin Nutr 1996;842S-5S.
10. MJ Bingham et al. **Physiologic function of the Wilson disease gene product, ATP7B,** Am J Clin Nutr 1998;67(supl):982S-7S.
11. JD Gitlin, **Wilson disease,** gastroenterology 2003; 125:1868-1877.
12. GJ Brewer & V Yuzbasiyan-Gurkan, **Wilson disease,** Medicine, 1992;71(3),139-160.

13.M El-Youssef, **Wilson disease**, Mayo Clin Proc 2003; 78:1126-36

15. Ishak KG, Sharp HL, Schwarzenberg SL. **Metabolic errors and liver disease**. En McSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP (eds.) Pathology of the liver. 4th edition, Churchill-Livingstone, Londres 2002, capítulo 4 páginas 155-255.

16.FW Stromeyer & KG Ishak, **Histology of the Liver in Wilson's Disease**;AJCP January,1980;12-23.

17. T. Müller et al. **Inmunohistochemical Analysis of Mallory Bodies in Wilsonian and Non-Wilsonian Hepatic Copper Toxicosis**. Hepatology. 2004 Apr;39(4):963-9.

18.Shimizu N et al; **Molecular diagnosis of Wilson disease**, The Lancet 1997; 349 June 21, 1811-12.

19.Kaler SG et al, **Diagnosis and Therapy of Menkes syndrome, a genetic form of copper deficiency**, AM J Clin Nutr 1998; 67(Suppl):1092S-34S.

20.Mercer JFB et al, **Menkes syndrome and animal models**, Am J Clin Nutr 1998, 67(suppl) :1022S-28S.

21.Muller T et al, **Endemic Tyrolean infantile cirrhosis : an ecogenetic disorder**, Lancet 1996, 347 :877-80.

22.JH Lefkowitz et al, **Hepatic copper overload and features of Indian Childhood Cirrhosis in an American sibship**, NEJM 1982; 307:271-7.

23.MS Tanner et al, **Early introduction of copper-contaminated animal milk feeds as a possible cause of Indian Childhood Cirrhosis**, The Lancet 1983, October 29, 992-5.

24.NC O'Neill and MS Tanner, **Uptake of copper from brass vessels by bovine milk and its relevance to Indian Childhood Cirrhosis**, J Pediatr Nutr 1989; 9(2):1677-2.

25. JW Adelson, **Indian Childhood Cirrhosis is a result of copper hepatotoxicity- In all likelihood**, J Ped Gastr Nutr, 6:491-92, 1987.
26. Bhavé SA et al, **Comparison of feeding history of Children with Indian Childhood Cirrhosis and paired controls**, J Ped Gastr Nutr; 1987; 6:562-7.
27. MS Tanner, **Role of copper in Indian Childhood Cirrhosis**, Am J Clin Nutr 1998;(67(suppl):1074S-81S).
28. A Pandit and S Bhavé, **Present interpretation of the role of copper in Indian Childhood Cirrhosis**, Am J Clin Nutr 1996; 63 830S-5S.
29. H Popper, **Cytoplasmic copper and its toxic effects: studies in Indian Childhood Cirrhosis**, Lancet 1979, June 9; 1205-08.
30. B Portmann et al, **Orcein-positive liver deposits in Indian Childhood Cirrhosis**, The Lancet 1978; June 24; 1338-40.
31. MS Tanner et al, **Reversal of Indian Childhood Cirrhosis by D-Penicillamine Therapy**, J Ped Gastr Nutr 1995; 20:28-35.
32. T Muller et al, **Idiopathic copper toxicosis**, Am J Clin Nutr 1998 (suppl); 67 :1082S-6S.
33. IH Scheinber and I Sternlieb, **Is non-Indian Childhood Cirrhosis caused by excess dietary copper?**, Lancet 1994; 344:1002-04.
34. Adamson M et al, **Indian Childhood cirrhosis in an American child**, gastroenterology 1992;102:1771-77.
35. Weiss M et al, **First description of an Indian Childhood cirrhosis in a non-indian infant in Europe**, Acta Pediatr Scand 1989; 78:152-6.