

11201

23  
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL

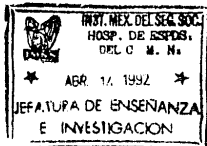
CIRROSIS INFANTIL DE LA INDIA EN NIÑOS MEXICANOS

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL  
 TITULO DE ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA: DR. PEDRO F. VALENCIA MAYORAL

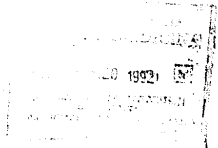
DIRECTOR: DR. JESUS AGUIRRE GARCIA

*J. Aguirre Garcia*



México, D.F. 1992

TESIS CON  
 FALSA DE ORIGEN





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

## Introduccion

La Cirrosis del higado es una enfermedad,definida de la manera mas simple como una fibrosis asociada con parenquima nodular(4).En los adultos,la cirrosis es una de las enfermedades cronicas,mas comunes;mientras que en los ninos es menos frecuente,particularmente en las regiones templadas(2),siendo su incidencia mayor en regiones tropicales y sub-tropicales(2).La Cirrosis en los ninos,se presenta mayormente en dos regiones,en las cuales comunmente se ha informado:Jamaica y la India(3).

La Cirrosis Infantil de la India,fue descrito por primera vez por Mukhamandikagraha,1000 anos A.C.(3),y fue informado por primera vez en Calcuta,en el ano de 1887,por Senn(2).Fue reconocido como una enfermedad comun y general,responsables del fallecimiento de cientos de ninos anualmente,en esta ciudad.El cuadro clinico de la enfermedad fue bien descrito por el Comite de Investigacion Medica de la India,en el ano de 1955:(1)

"La Cirrosis Infantil de la India,es una enfermedad peculiar de la India que afecta a lactantes y pre-esc olares,de preferencia,teniendo una clara tendencia familiar.Esta se caracteriza,en estadios tempranos por crecimiento del higado,el cual se palpa duro y usualmente el bazo,agregandose ascitis e ictericia en los estadios terminales.Su inicio es insidioso con sintomatologia vaga,de curso variable,lenta y de terminacion en el 100% de los casos,de manera fatal.Su etiologia es desconocida".

El termino de Cirrosis Infantil de la India, describe a la edad y a su incidencia geografica sin tener en cuenta su etiopatogenia (la cual no ha sido aun bien determinada) y reemplaza a los terminos previamente utilizados de Cirrosis Infantil del Hígado en la India o de Cirrosis Toxica subaguda o de Cirrosis Biliar de la Infancia(94).

En la India, la Cirrosis Infantil de la India, es la mayor causa de mortalidad en los niños de 1 a 4 años de edad(4). Este síndrome esta confinado exclusivamente en el sub-continente de la India(5). Por otro lado, se han reportado ocasionalmente informes acerca de un padecimiento similar en otras partes del mundo, como en Alemania(32,35), Reino Unido(34), Estados Unidos(33) y Mexico(93), siendo en todos estos informes, un cuadro histopatológico caracterizado por la presencia de cirrosis micronodular, cuerpos hialinos de Mallory, necrosis hepatocelular con polimorfonucleares y sin esteatosis.

Actualmente, este padecimiento, tiene características clinicas, epidemiológicas y patológicas que hacen a esta entidad unica dentro de los diferentes padecimientos hepáticos de la infancia(6).

Se presenta la revision retrospectiva de 3 expedientes clinicos de pacientes que fallecieron en nuestra Institucion, Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez, de Insuficiencia Hepatica, en quienes por examen histopatológico se encuentra un cuadro identico, al descrito en la Cirrosis Infantil de la India.

## ETIOLOGIA

Se han considerado varios agentes etiologicos para explicar la Cirrosis Infantil de la India, entre estos: geneticos(11,52), virales(23), nutricionales(11,12,13,16,17, 21), toxicos(27), inmunologicos(52,53,57,58,59), ambientales(41), metabolicos(32), antomicos(10,18). Cobro interes los hallazgos histopatologicos de Portman(41) y de Tanner(44), al encontrar de manera accidental, que los hepatocitos, contenian masivos depositos de granulos que se tenian con orceina, y que resultaron ser depositos masivos de cobre, al realizarsele cuantificacion directa en las biopsias. A partir de estas observaciones, se inician varios trabajos tratando de correlacionar, la manera de intoxicacion a partir del cobre y la enfermedad. Lefkowitz y cols(33), informa las diferentes concentraciones hepaticas de cobre en varias entidades patologicas(Tabla 1). Bhandari y cols(9) consideraron que la alta concentracion de cobre en el higado puede estar relacionado por un incremento en la ingestion y absorcion del cobre por parte del intestino, por una disminucion en la excrecion biliar del cobre y que existiera algun factor metabolico desconocido. Este incremento importante seria secundario a traves de agua contaminada(32), el uso de utensilios de cobre(11) y a la ingesta temprana de leche de animal contaminada con cobre en los lactantes afectados(12,16,21).

Otros autores consideran que la hipercupremia resultante en estos pacientes seria secundario a un incremento en la ingestion(44) y

TABLA I

CONCENTRACIONES HEPATICAS DE COBRE EN DIVERSAS CONDICIONES

CONDICION	CONCENTRACION MEDIA DE COBRE ug/g de tejido seco
Normal (control)	58
Recien Nacido	295
Cirrosis Biliar Primaria	411
Colangitis Esclerosante Primaria	244
Enfermedad de Wilson	728
<u>Cirrosis Infantil de la India</u>	<u>1832</u>
Obstruccion biliar extra-hepatica	128
Hipoplasia de los Conductos Biliares	271
Hepatitis Cronica Activa	40
Cirrosis Alcohólica y Criptogenética	39

Lefkowitz y colab.. Hepatic copper overload features of Indian Childhood cirrhosis in an American sibship. N-Engl-J-Med; 1982 Jul 29; 307 (5); P 271-277. (33).

en la absorcion, a la anemia(80) debido a la no utilizacion del cobre y a un incremento en la ceruloplasmina(86).

Sharda Y cols(6), al investigar patrones de alimentacion en la Cirrosis Infantil de la India, muestran que el 75% de los casos consumieron leche hervida y almacenada en utensilios de cobre, un 15% en utensilios de acero inoxidable y un 9% en utensilios de aluminio.

Con respecto a la temprana ingesta de leche de animal(vaca, cabra, bufalo) en estos pacientes, se enfatizo, su rol en la etiopatogenia de la enfermedad, al existir una correlacion muy estrecha, con respecto a los utensilios que se usaron para hervir, transportar y almacenar la leche(11,12,16,19,21). Ademas, Bhava y cols(19), encuentran en su serie una importante correlacion entre la fecha de introduccion de la lactancia artificial y el inicio de la enfermedad, con un minimo de diferencia de 6 meses(media de  $18 \pm 7$  meses).

Tanner y cols(12) han mostrado que la concentracion cuprica encontrada en la leche contaminada por este tipo de material, fue de 6 a 20 veces mas altas las concentraciones de cobre que los pacientes que recibian seno materno. Al respecto existe dudas de que el cobre por si solo juege un unico rol etiopatogenico, Sharda(16) cuestiona, la afectacion de la enfermedad unicamente en el paciente, no asi en hermanos mayores o padres, que tambien ingerieron la leche y el agua contaminada con este material. Ademas, este mismo autor, informa que en algunos casos, la ingesta de la leche contaminada fue 1 a 2 meses previos al diagnostico de la enfermedad, que no explicaba las concentraciones elevadas de cobre en el higado encontrados.

Con respecto a la ingestión de agua contaminada con cobre, Sharda y cols(8), mostraron experimentalmente que el agua almacenada en vajillas de cobre y de latón por un tiempo de 24 hrs, las cantidades de cobre aumentaban significativamente hasta los niveles superiores deseados (menor de 0.05ppm), pero permanecían dentro de los niveles permitidos (menor de 1.5ppm), recomendados por la OMS. Por otro lado, Madson y cols(26), consideran que el cuadro de Cirrosis Infantil de la India, podría ser secundario a una exposición crónica con agua contaminada con cobre en estos pacientes; apoya esta observación el reporte presentado de un niño germano al realizarse diagnóstico de Cirrosis Infantil de la India, secundario a la ingestión de agua contaminada por cobre(32,35).

O'Neill y Tanner(21) reportan un incremento muy significativo de las concentraciones de cobre en la leche almacenada en utensilios de cobre y de latón; llegan a reportar incrementos desde valores basales de  $27 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ , a  $48.0 \pm 7 \mu\text{g/dl}$  a los 5 minutos y de  $621 \pm 65 \mu\text{g/dl}$  después de 6 hrs de haber estado almacenado en estas vajillas. Estos autores demuestran que la leche toma más avidamente el cobre de las vajillas de cobre o de latón, al realizar estudios por cromatografía por gel o por precipitación ácida y encontrar que el factor ligador de cobre más importante en la leche es la caseína, la cual, disminuye de manera importante la biodisponibilidad del cobre.

Bhandari y cols(11) en sus trabajos experimentales revelan que el contenido de cobre en la leche hervida, depende del tiempo de almacenamiento, es así que de niveles basales de  $42 \pm 7 \mu\text{g/dl}$  puede incrementarse hasta  $872 \pm 10 \mu\text{g/dl}$  en cuestión de minutos. Un



infante que toma 150cc/kg/día de leche contaminada con cobre. contiene  $621 \pm 65 \mu\text{g}$  Cobre/día y puede aceptar hasta  $931 \pm 98 \mu\text{g/kg/día}$  (21).

Pandit y cols(7) confirman estos hallazgos de O'Neill y Tanner, al demostrar que la leche hervida y almacenadas en vajillas de cobre, se filtra este material de manera muy importante llegando a resultar estos niveles 20 veces mayores, que los límites fisiológicos que pueden alcanzarse.

Bhave y cols(19) elaboran un score cuprico, que incluye: a) duración de la alimentación por seno materno, b) edad de introducción de la lactancia artificial, c) la cantidad aproximada de lactancia artificial diaria y d) el tipo de contacto de la leche con las vajillas de cobre y/o latón. Estos autores, encuentran en su serie de acuerdo al score cuprico elaborado, un 8% y 18%, de controles y hermanos de los pacientes, respectivamente, con un score cuprico significativamente alto y ambos grupos no contrajeron la enfermedad. Estos

Sharda y cols(18) plantean lo siguiente: Si la Cirrosis Infantil de la India, es debido a toxicidad hepática por el cobre: 1) porque involucra solamente a niños hindus? 2) a una edad particular, ciertas castas y predominantemente al sexo masculino?. Ellos no creen que el cobre sea el único factor etiopatogénico involucrado y afirman que debe existir otros factores adicionales involucrados en la etiopatogénesis.

No está muy claro, si las concentraciones hepáticas se deba a un defecto hereditario primario del metabolismo, o es secundario a un daño hepático, o es debido a una exposición ambiental de altas concentraciones de cobre. Los tres principales factores en la home

ostasis del cobre sienta la absorcion intestinal y la excrecion biliar y c) el transporte por intermedio de la ceruloplasmina, hacia los demas organos. El higado es el mayor almacen de cobre absorbido, el organo donde se produce la ceruloplasmina y el principal organo excretor de cobre (10,18). Por otro lado, la excesiva cantidad de cobre hepatica observado en el periodo neonatal, resulta secundario a una baja sintesis de la ceruloplasmina y/o a un mecanismo de conjugacion inefectiva en el hepatocito (47). Los valores del cobre fetal y en el periodo neonatal es de 6 a 10 veces el valor normal del higado adulto (el valor normal en el adulto es de 5ug/gr de peso humedo y de 30-50ug/gr de peso seco), el cual se alcanza despues de 3 a 6 meses. Se cree que este mecanismo de almacen de cobre fisiologico, no toxico, se deba en parte, a la inmadurez de la secrecion biliar (32). Mehrotra (51), observa el incremento en la sintesis de la ceruloplasmina en los hepatocitos, con el acumulo citoplasmatico libre de cobre en los pacientes con Cirrosis Infantil de la India y que este mecanismo, podria ser el responsable, de incremento de los niveles sericos del cobre.

Por otro lado, en esta enfermedad se ha visto una historia familiar en cerca del 20% de los casos (18), pero no se ha podido demostrar el modo particular de herencia. Existen reportes controversiales al respecto, Chandra y cols (52) reportan en su serie una tasa de segregacion de 0.2196, el cual esta muy lejos de obtener un valor teorico ideal de 0.2500, para apoyar la posibilidad, de que la enfermedad, sea del tipo de herencia autosomica recesiva. Bhandari y cols (11) reporta a un par de gemelos monovulares de 10 meses de edad, de los cuales, el 1er gemelo desarrolla la enfermedad, al haber tenido mayor tiempo de

ingesta de leche contaminada-desde su nacimiento-,y ademas,los utensilios utilizados habian sido de material de cobre;mientras,que el segundo gemelar.recibio seno materno por espacio de 10 meses y sus utensilios utilizados para comer fueron de aluminio y recibio complementariamente lactancia artificial por espacio de un mes.

Chabdra y colbs(66),reporta que los patrones dermatoglicos de sus pacientes,fueron diferentes con respecto a los controles,al encontrar en los primeros,un aumento de la cuenta total de crestas,un aumento del total de crestas a-b y un alargamiento del axial trirradio distal.

Kalra y colbs(69),al analizar el pedigree de 20 familias de un caso con Cirrosis Infantil de la India,encontro un estimado de latencia de 0.904 y 1.587 para los hermanos y primos,respectivamente.Con estos resultados,la hipotesis de una herencia autosomica recesiva,parcialmente ligada al sexo,.queda descartada,adquiriendo mayor relevancia,la herencia multifactorial.Kumar y colbs(70),en su estudio sugiere que la enfermedad podria tener como mecanismo genetico mas probable a la herencia multifactorial,apoyandose en la susceptibilidad familiar,la limitacion geografica al sub-continente de la India y a factores ambientales(suelo,agua,medicina tradicional).

Parakb y colbs(29) informa una alta incidencia de hepatomegalia entre los hermanos asintomaticos(88%) de casos con Cirrosis Infantil de la India,en una enfermedad donde se presenta la afectacion gemelar,existe multimuertos de parientes y que siempre esta corriendo de generacion en generacion,lo cual les hace supierir,que existe en esta enfermedad un modo genetico de transmision con penetracion variable.

Mediante estudios con electroforesis horizontal con gel agarosa, Parekh y cols(79) encuentran la presencia sostenida de bandas en el electroforetograma en pacientes con Cirrosis Infantil de la India y en 6 madres de los casos indices, la cual representaba a la Isoenzima de la Fosfatasa Alkcalina, variante Regan y que dichas observaciones, podrian relacionar a la enfermedad una etiologia intrauterina. Esto desconcierta a los autores, porque la alta incidencia de esta isoenzima, se ha relacionado con la presencia de neoplasias o condiciones pre-malignas, pudiendo resultar la Cirrosis Infantil de la India, cualquiera de las dos condiciones descritas. Solamente se dilucidara estas interrogantes, con un adecuado seguimiento de estos pacientes con isoenzima positivo.

Chaudhary y cols(83) encuentran que la deficiencia perinatal de hierro entre las madres de los pacientes con Cirrosis Infantil de la India, podria resultar en una sobre carga hepatica y serica del cobre en sus productos recién nacidos, estas observaciones se basan en que tanto el cobre como el hierro son reciprocamente antagonistas. Y si se agrega, que durante el embarazo las madres utilizan una cantidad considerable de utensilios a base de cobre, resultando dicha exposicion un incremento en el paso transplacentario de cobre a sus productos, resultando este contacto intrauterino, la carga cuprica en los pacientes con Cirrosis Infantil de la India.

La alfa-fetoproteina es un marcador fetal de inmadurez de los hepatocitos, que normalmente esta presente en el suero de los recién nacidos, y que desaparecen muy rapidamente despues del nacimiento(vida media:  $3 \frac{1}{2}$  dias), no llegandose a detectar por

medio de la prueba de Difusion por Gel, en las primeras semanas de la vida. La transformacion al hepatocito adulto, suprime la sintesis de la Alfa-Fetoproteina(95,96).

Nayak y cols(24), encuentran determinaciones positivas de hasta un 45% de alfa-fetoproteinas en suero de pacientes con Cirrosis Infantil de la India, siendo sorpresivamente la mayoria de estos mayores de un ano de edad. Esta positividad plantea la posibilidad que la persistencia de los hepatocitos fetales representa una anomalía genéticamente determinada, en estos pacientes, y además; que el proceso de la Cirrosis Infantil de la India, se iniciaría por la vulnerabilidad de los hepatocitos fetales a las toxinas del medio ambiente.

Se ha observado en padres y algunos hermanos de pacientes con Cirrosis Infantil de la India, elevadas concentraciones de alfa-fetoproteinas, confirmando una susceptibilidad hereditaria, encontrándose mas elevadas estas concentraciones en los hermanos masculinos que en las hermanas, la cual es pertinente en la preponderancia masculina observada en los pacientes con Cirrosis Infantil de la India(52).

Con respecto al rol etiopatogenico del Virus de la Hepatitis B, Chandra y cols(23), al realizar estudios con marcadores serologicos, encuentran una antigenemia positiva al VHB, entre un 0 y 13%, en su grupo de pacientes con Cirrosis Infantil de la India. Chandra y cols(30), encuentran una seropositividad al Antigeno del VHB del orden del 13.3 y 7%, en los pacientes con Cirrosis Infantil de la India y controles, respectivamente. Se penso, que la Cirrosis Infantil de la India, constituia una infeccion asociada al Virus de la Hepatitis B, en los primeros años de la vida, en un

infante genéticamente predispuesto, resultando en un dano de los hepatocitos, la cual junto con mecanismos inmunológicos secundarios, perpetuaría dicho dano(56).

Chandra y cols(54), en su estudio de la respuesta linfocitaria al Antígeno de Superficie del Virus de la hepatitis B (Ag<sub>s</sub>VHB) en el grupo de pacientes con Cirrosis Infantil de la India, y que habían mostrado Ag<sub>s</sub>VHB en suero en algunos estadios de la enfermedad, en contraron una falla en mostrar una reactividad inmune específica al Ag<sub>s</sub>VHB, y una falta de incremento significativo en la espontánea liberación del factor inhibitorio de la migración de los linfocitos en los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Infantil de la India, haciendo probable, que esta falta de respuesta linfocitaria al Ag<sub>s</sub>VHB, resulte en una persistencia de la antigenemia y un dano progresivo del hepatocito, necrosis y muerte.

Nayak y cols(23) mediante estudios de Inmunoperoxidasa, Inmunofluorescencia, Tinción con Orceína y con Microscopía electrónica, no encontraron los componentes inmunológicos del Virus de la Hepatitis B en pacientes con Dx de Cirrosis Infantil de la India, concluyendo que la ausencia del Componente Core en ellos, hacía imposible una infección por este virus.

Ghandi y cols(28) encuentran una positividad del 81.8% del Ag de superficie del Virus de la Hepatitis B por medio del estudio con DNA polimerasa en pacientes con Cirrosis Hepática. Ellos concluyen que el VHB, es el factor etiológico más importante de la cirrosis hepática en la India.

La Aflatoxina, es una hepatotoxina producida por el rapido crecimiento del hongos *Aspergillus flavus* que contamina a granos, cacahuates y alimentos de animales humedos almacenados, en varias partes de la India(94), apareciendo en la leche de vacas y bufalos, llevando estos alimentos contaminados a un dano hepatico marcado en varias especies de animales. Yadgiri y cols(60) al administrar por via oral Aflatoxina a dosis de 10mg/dia a animales de experimentacion, encontro que todos ellos fallecieron entre el 4to y 5to dia de habersele iniciado dicha administracion, encontrandoseles que todos ellos desarrollaron Fibrosis Biliar. Aunque, las lesiones hepaticas desarrolladas por la ingesta de aflatoxina en animales, son similares a las lesiones histologicas observadas en pacientes con Cirrosis Infantil de la India, no se encontro la presencia de Cuerpos Hialinos de mallory, hallazgo fundamental en pacientes con Cirrosis Infantil de la India(94). Como conclusion, estos mismos autores(60), plantean la posibilidad de similares efectos en los humanos al ingerir alimentos contaminados con dicha aflatoxina, en relacion a un incremento de casos de Cirrosis Infantil de la India, en las poblaciones afectadas. Al realizar estudios comparativos electroforeticos de muestras de orina entre pacientes con Cirrosis Infantil de la India y animales de experimentacion(patras) que recibieron aflatoxina B1, se observo que los componentes quimicos y metabolicos eran diferentes en ambas orinas. Existe una positividad del 7%(60) y 10%(61) de aflatoxina en orina de ninos cirroticos y normales, respectivamente. La presencia de Aflatoxina B1 en la

orina de pacientes cirróticos y no cirróticos confirma, la ingesta de alimentos contaminados con esta toxina.

Las anomalías inmunológicas, las cuales reflejan el daño hepatocelular y debilidad crónica de los pacientes con Cirrosis Infantil de la India incluye: hipergamaglobulinemia(52,53,56), y depresión de la Inmunidad Celular(53), manifestado por depresión de la Hipersensibilidad al Dinitroclorobenceno en el 100% de los casos, b) por la anergia observada a la Tuberculina después de la vacunación con la BCG, c) por la baja transformación blastica de las células, después de la estimulación con la Fitohematoaglutinina(PHA) y d) con respuesta positiva a la estimulación al suero anti-linfocítico humano.

Chawla y cols(30) encontraron con el examen de Transformación Blastica en respuesta a la Estimulación por Fitohematoaglutinina(PHA), una positividad del 73+/-11% y 51+/-18% en controles y pacientes, respectivamente (ambas diferencias son estadísticamente altas: p menor 0.001).

Chandra(56) y Mohanty(53) reportan Hipocomplementemia en su serie de pacientes con Cirrosis Infantil de la India. Ellos postulan que dicha depresión puede ser secundaria a una síntesis deprimida del complemento, en el hígado y a una utilización de esta en las reacciones autoinmunes por el mismo órgano.

Srivastava y cols(59) reportan una asociación incrementada del fenotipo del Complemento C3 y la Cirrosis Infantil de la India. Ellos reportan un riesgo relativo de 12.5 para la Cirrosis Infantil de la India entre individuos que portan este gen.

Mohanty y cols(53) encuentran en su serie al realizarle la determinación de Anticuerpos Antiestreptolisina(ASO), la presencia



de un 45% con titulaciones de ASO mayores de 1250, sugiriendo este hecho, que los pacientes son capaces de responder a antígenos específicos al formar títulos de Anticuerpos bien conformados.

Mediante el Test de Activación de la Roseta, Bansal y cols(57) encuentran cifras de  $37.0 \pm 7.48\%$  de Linfocitos T en sangre periférica en comparación a cifras de  $50.5 \pm 7.39\%$  en suero de controles. Similares hallazgos informan Kapper y cols(98), cifras de  $43.0 \pm 6.7\%$  vs  $61.46 \pm 10.8\%$ . Queda especular si esta depresión de la inmunidad celular es una causa o resultado del daño hepático(57).

Kalra y cols(58) demuestra la presencia de Complejos Inmuncirculantes(CIq + Conglutinina) en las dos terceras partes de los pacientes con Cirrosis Infantil de la India; además, observaron una relación inversa entre las concentraciones del Complemento CH50 y los Complejos Inmuncirculantes(a mayor presencia de estos últimos, los pacientes presentaban CH50 bajo o hasta de Cero). Esto indicaría que los niveles bajos encontrados no son debido a la pobre síntesis del complemento, sino al uso intenso de este. Estos autores(58) consideran la presencia de Complejos Inmuncirculantes secundario a las Endotoxemias por Gran negativos, que son comunes en las enfermedades hepáticas crónicas y a la depresión tardía de los complejos debido al daño hepático a la sobrecarga del Sistema Reticuloendotelial.

Tanner y cols(27) reportan la posible contaminación de los alimentos en las zonas rurales de la India, con las especies de Crotalaria, de Parthenium hysterophorus y de Aspergillus flavus, y plantea la hipótesis que sus productos puedan actuar de manera sinérgica con el cobre y pueda desencadenar la enfermedad.

En resumen, con todos estos aportes en la etiopatogenia de la enfermedad, se puede llegar a comentar, que la patogenia es de origen MULTIFACTORIAL, esto incluye: a) exposicion a factores ambientales hepatotoxicos b) exposicion a agentes infecciosos: VHB. c) edad vulnerable del paciente d) predisposicion genetica; que llevan a una enfermedad hepatica cronica, seguido de una deficiencia inmunologica, la cual hace vulnerable a los mismos o a adicionales hepatotoxinas.

## EPIDEMIOLOGIA

No se conoce la exacta incidencia de esta enfermedad en la India, pero se sabe, que acontece en mas de la mitad de las enfermedades hepaticas infantiles en la India; siendo, la causa que mas muertes ha ocasionado en los ninos pequenos en la India(41,52,54,56). Resulta ser la cuarta causa de muerte hospitalaria por edad, en varios Hospitales de Tercer Nivel en la India(99).

La Cirrosis Infantil de la India, afecta desde lactantes menores hasta pre-escolares mayores, preferentemente (desde una edad de 4 meses hasta los 5 anos de edad), siendo las 3/4 partes de esta afectacion, ninos comprendidos entre las edades de un ano y tres anos de edad(4). Existe consenso entre los investigadores(4,30,41,42,65,100), que el pico maximo de presentacion de la Cirrosis Infantil de la India, se encuentra entre el ano y tres anos de edad, pero Stemberb(100), reporta un rango mas amplio de presentacion, entre las dos semanas de Vida Extrauterina hasta los 10 anos de edad. Klass(34) reporta un paciente con Dx de Cirrosis Infantil de la India, que a su deceso contaba con 10 anos de edad.

Con respecto a la predominancia del sexo, esta enfermedad, la presentan mayormente los pacientes de sexo masculino, siendo la tasa de afectacion de 3:1, con respecto al sexo femenino(4,30,34,56,65,67). Acerca de la predominancia

masculina, Sharda(67) trata de explicar de una manera no muy científica, que los padres en los varones inician mas tempranamente la lactancia artificial, usando diferentes tipos de formulas, ademas refiere son criados con mayor afecto, y esto es considerado como un "signo de amor".

Se reporta dentro del territorio hindu, que las comunidades de Brahmis y de Agarwal representan las 2/3 partes de los pacientes con Dx de Cirrosis Infantil de la India(30), el resto de pacientes se distribuyen entre las comunidades de Panjabs, Khatria, Tharkurs, Jats, Sikhs y Jains. En el Norte de la India, Singh(101), observo que el 60% de los pacientes con Dx de Cirrosis Infantil de la India, pertenecian a la comunidad de Agarwal. Iguales observaciones, de una alta incidencia de esta enfermedad en la comunidad de Agarwal, ha sido reportado por Mehta(102) y Manmohar(103).

Se han reportado casos de Cirrosis Infantil de la India, en Bangladesh, Sri Lanka y Burma(30).

La enfermedad no se limita a ninguna clase social; se ha reportado que un 20% de los pacientes, provenian de familias de condiciones media-alta y que ademas, no existian diferencias entre las distintas ocupaciones de los padres, incluyendo en la lista: medicos, ingenieros, contadores, agricultores, curanderos, etc . (30).

Chawla y cols(30), presenta una interesante estadistica, en su serie, al reportar que un 11% de madres de pacientes con Cirrosis Infantil de la India, padecian de Tuberculosis pulmonar.

Chawla y cols(30), reporta una incidencia de la enfermedad, del 27 y 28.5% en hermanos y primos hermanos, respectivamente y una historia familiar positiva de un 6.2%, de todas las familias estudiadas. En las familias, los hermanos son mayormente afectados, con una incidencia en el hermano mayor del 24.4% y seguido por la afectación del segundo hermano, en un 19.8%(104).

Por otro lado, existe diferentes reportes en la literatura mundial de pacientes que tuvieron hallazgos histopatológicos similares a los observados en la Cirrosis Infantil de la India. Tanner y cols(42) informan del primer reporte en Inglaterra de un paciente de 10 meses con tinción de Orceina positivo, tanto en hígado como en riñón. El estudio microscópico reveló un cuadro histológico similar al cuadro de la Cirrosis Infantil de la India. Klass y cols(34) reportan 2 hermanos de 10 y 5 años, respectivamente. El hermano mayor había nacido en Bangladesh y el menor en Inglaterra. El diagnóstico de Cirrosis Infantil de la India, fue hecho en base al cuadro clínico y al estudio histopatológico del hígado. El hermano menor representó el primer caso de esta enfermedad en un paciente nacido en Inglaterra. Lefkowitz y cols(33) describieron a 4 hermanos americanos, en quienes la presentación clínica, cuadro histopatológico y contenido hepático de cobre, fueron sorprendentemente similar al cuadro descrito en la Cirrosis Infantil de la India.

Muller-Hocker y cols(32) describieron a una paciente femenina alemana de 7 meses de edad, que en el transcurso de 3 meses, desarrolló una Insuficiencia Hepática irreversible. El examen histológico reveló un cuadro similar a la Cirrosis Infan

til de la India, consistente en Necrosis de los hepatocitos, formacion de Cuerpos Hialinos de Mallory y cambios veno-occlusivos asociado con un masivo deposito de cobre. El unico factor etiologico que se detecto, fue el agua potable contaminada con cobre.

Maggiore y cols(37) reportan a un nino italiano de 10 anos de edad, cuyos hallazgos histopatologicos y biologicos son similares a los descritos en la Cirrosis Infantil de la India. Los autores sugirieron una enfermedad semejante a la Cirrosis Infantil de la India, pero diferente a la Enfermedad de Wilson, que puede ser encontrado en ninos no hindues, probablemente representando una nueva posibilidad de enfermedad hereditaria del metabolismo del cobre, a consecuencia de una sobre-dosis cuprica en el higado.

Muller-Hocker y cols(38) reportan a dos hermanos alemanes con un cuadro histologico similar al reportado en la Cirrosis Infantil de la India, llevando a la muerte a uno de ellos a los 13 meses de edad. Se cree que la contaminacion cronica del agua potable con cobre, fue la causa de la enfermedad.

Weiss y cols(35) informaron de la primera descripcion de un caso de Cirrosis Infantil de la India, en un miembro de una familia no hindu en Europa.

## HISTOPATOLOGIA

El cuadro histopatológico constituye, la evidencia definitiva de la Cirrosis Infantil de la India. Las características histológicas del hígado en la Cirrosis Infantil de la India, comprenden: a) una fibrosis perilobular y pericelular, b) una degeneración edematosa de los hepatocitos y c) presencia de los Cuerpos Hialinos de Mallory intracitoplasmáticos (40, 44, 48).

El cobre puede ser identificado por cortes histológicos mediante la Tinción con rodamina (39), Tinción con Acido Rubeánico (39), Tinción con Orceína (41), Tinción con Sulfuro de plata de Timm (10). El uso combinado de estas tinciones proveen en los diferentes patrones de distribución del Cobre en enfermedades asociadas con el aumento excesivo de este metal, en el hígado.

Estas técnicas reportan, la localización intracelular e histológico del cobre y de las proteínas asociadas al cobre en: a) Cirrosis Biliar Primaria, b) Obstrucción Biliar Extrahepática, c) Atresia de Vías Biliares, d) Cirrosis Criptogenética con colestasis, e) Enfermedad de Wilson, f) Cirrosis Infantil de la India y g) Hígados normales neonatales.

La diferencia con estas tinciones tanto en la Cirrosis Infantil de la India como en la Enfermedad de Wilson, es básicamente la distribución lobular e intracelular del Cobre, siendo en la primera su distribución difusa y de granulos envolviendo, el paren

quima entero con predominancia en la periferie y en la segunda, la presencia de granulos hepatocelulares cerca del septum y de los tractos portales(10).

El cuadro histologico de la Cirrosis Infantil de la India, tiene varias cuadros caracteristicos: a) Dano hepatocelular continuo, b) Fibrosis, c) Poca o ausencia de actividad regenerativa y d) Inflamacion.

Portmann y cols(41), al revisar 26 Biopsias hepaticas, de diferentes tipos de enfermedad hepatica, encontraron 12 biopsias con un patron notable de granulos orceina positivo, informando que dichos depositos orceina positivo representaban a las proteinas unidas al Cobre, rico en grupos sulfidricos, teniendo la orceina, una alta afinidad despues de su oxidacion. Tanner y cols(44) confirma a la Tincion con Orceina, como un indicador confiable del contenido hepatico del cobre. Mehrotra y cols(40) encontraron en su serie de 43 pacientes con Dx de Cirrosis Infantil de la India, un 95%(41 pacientes), presentaban estas proteinas unidas al cobre, detectadas como burdos granulos marron-negruzcos, tanto en hepatocitos edematizados como en hepatocitos normales, y al asociar el Cobre, las Proteinas unidas al Cobre y Cuerpos de Mallory, encontraban de una positividad del 83%(36 pacientes). Marwaha y cols(47) encontraron Cobre y Cobre unido a las proteinas, en un 62 y 79.3%, respectivamente en 29 hermanos de pacientes con Dx de Cirrosis Infantil de la India.

Mehrotra y cols(40) confirman la presencia de estas particulas unidas al Cobre, en etapas tempranas de la enfermedad, y su utilidad como marcadores para diagnosticar los casos tempranos y



secundariamente al comparar los cambios de estos, encontrados en los estadios bien establecidos de esta enfermedad.

En la Tabla II, se muestran los hallazgos histopatológicos encontrados en la serie de 43 pacientes de Mehrotra y colab. [40]. Mehrotra y cols (48), observaron la presencia de las proteínas unidas al Cobre, en todos los hígados que mostraban depósitos anormales de Cobre, resultando este hallazgo histoquímico, un criterio diagnóstico adicional a la Cirrosis Infantil de la India, en su estadio temprano.

El daño hepatocelular continuo es manifestado por la presencia de hepatocitos edematizados, los cuales son secundarios a una sobrehidratación importante, debido tanto a cambios en la permeabilidad celular, haciendo ingresar mayor cantidad de agua dentro de la célula o secundario a alguna alteración dentro del citoplasma, logrando modificar su osmolaridad y así, de esta manera, atrayendo más agua hacia la célula (43). A pesar del profundo daño hepatocelular, la degeneración grasa está generalmente ausente (47).

Roy y cols (51), en su trabajo del estudio estructural del Hígado en la Cirrosis Infantil de la India, hace una referencia particular a los Cuerpos Hialinos Intracelulares. Ellos encuentran que dichos cuerpos, aparecen en zonas perinucleares, y que representan masas moderadamente homogéneas, definidas de material electrodensito, que no tienen una membrana que los separe del citoplasma circulante, siendo su composición de un material fibrilar mezclado con finos granulos, que miden aproximadamente entre 80 y 130 Å, encontrándose que las partículas que los circundan, la apariencia general de ribosomas.

TABLA II

**HALLAZGOS HISTOLOGICOS ENCONTRADOS EN 43 BIOPSIAS HEPATICAS  
DE PACIENTES CON CIRROSIS INFANTIL DE LA INDIA**

HALLAZGOS HISTOLOGICOS	No de Casos
Fibrosis Pericelular	42
Cuerpos de Mallory	41
Degeneracion Edematosa	40
Necrosis Focal	18
Infiltracion de Celulas Inflamatorias	26
Degeneracion Grasa	5
Estasis Biliar Intralobular	3
Proliferacion Colangial	2
Vacuolizacion del Nucleo	1

Mehrotra y colab..Hepatic copper in Indian childhood cirrhosis.  
Histopathology 1981, 5 , 659-665. [40].

Los Cuerpos Hialinos de Mallory se encuentran entre el 10 y el 90% de los hepatocitos, en la Cirrosis Infantil de la India.

La formación de los Cuerpos Hialinos de Mallory resultan secundario al efecto anti-tubulina del Cobre unido con los grupos sulfidricos, al realizar una inhibición de la polimerización de la Tubulina(104), y esto induciría a la peroxidación de la Membrana de los Lisosomas, con la liberación, subsiguiente, de enzimas hidrolíticas(47). Estos depósitos de Mallory, se observan; también, en los hepatocitos de pacientes con Enfermedad de Wilson avanzada y en la Cirrosis Biliar Primaria, todo esto relacionado, a un exceso de cobre hepático(18).

Roy y cols(43), al observar los Cuerpos Hialinos de Mallory en la Cirrosis Infantil de la India, encuentra una estrecha armonía con los Hialinos de la Cirrosis Alcohólica.

La fibrosis ocurre característicamente entre pequeños grupos de hepatocitos, de una manera descrita como Fibrosis Intercelular Incipiente, observándose en los casos avanzados, largas áreas de fibrosis con muy pocos hepatocitos incipientes(43,94).

El hígado de un caso sintomático de Cirrosis Infantil de la India, casi siempre es Arregenerativo, esto sugiere que el daño celular ha alcanzado un punto de no retorno o existe un factor o factores que inhiben la división celular. Experimentalmente se ha demostrado que el exceso de cobre daña la membrana celular y a organelas, inhibe a varias enzimas y logran alterar muchos componentes celulares: a) Desestabiliza el DNA nuclear, b) Reduce la actividad de la RNA polimerasa, c) Actúa en la despolimerización de la Tubulina y d) Actúa en la despolimerización de los microtubulos formados. Por todo esto, se concluye, que el exceso de

de Cobre hepatico resulta ser el responsable de la pobre regeneracion(49).

La formacion micronodular y focal,refleja la minima actividad regenerativa y la fibrosis predominantemente intralobular e intracelular(94).

La presencia de Cuerpos Hialinos de Mallory en pacientes con Cirrosis Infantil de la India,refleja la severidad del dano hepatico y que la degeneracion edematosa del hepatocito,representa la evidencia mas temprana del dano hepatico(40).

El Diagnostico diferencial histopatologico entre la Enfermedad de Wilson y la Cirrosis Infantil de la India se representa en la Tabla III.

Se han identificado tres Estadios histopatologicos,los cuales se relacionan con los estadios clinicos:temprano-Intermedio-Tardio,respectivamente(48,94):

(1) Estadio de Dano Hepatocelular:Abombamiento moderado de los hepatocitos-Fibrosis Portal sin Cirrosis.

(2) Estadio de Degeneracion Progresiva y Necrosis:Colestasis-Infiltrado Inflamatorio-Fibrosis Incipiente.

(3) Estadio de Cirrosis:Fibrosis perilobular y pericelular extenso-Cuerpos Hialinos de Mallory en el 71% de los pacientes.

Se representa en la Tabla IV,el estudio realizado por Bhawe y cols(31),al mostrar la graduacion semi-cuantitativa histologica de 100 biopsias hepaticas.

La Colestasis en la Cirrosis Infantil de la India,es una condicion muy rara,inclusive en los estadios finales de la enfermedad(31,41,47),siendo esta colestasis un cuadro prominente en desordenes hepaticos,donde exista una falla en la excrecion biliar,tal como la Cirrosis Biliar Primaria y la AVB(44).

TABLA III

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL HISTOPATOLOGICO ENTRE LA ENFERMEDAD  
DE WILSON Y CIRROSIS INFANTIL DE LA INDIA

ENFERMEDAD DE WILSON	CIRROSIS INFANTIL DE LA INDIA
- Las lesiones hepaticas evolucionan hacia estasis de hígado graso y de hepatitis crónica activa.	- No se presenta cuadro de hígado graso.
- Cuerpos de Mallory perifericos.	- Cuerpos de Mallory distribuidos de manera difusa en todo el parenquima.
- Cirrosis macronodular	- Cirrosis micronodular

Lefkowitz y colab. Hepatic copper overload features of Indian Childhood Cirrhosis in an American sibship. N-Engl-J-Med; 1982 Jul 29; 307 (5); p 271-277. [33].

TABLA IV

GRADO HISTOLOGICO SEMI-CUANTITATIVO DE  
100 BIOPSIAS HEPATICAS

	NINGUNO	LEVE	MODERADO	SEVERO
FIBROSIS PORTAL	3	17	48	32
CELULARIDAD PORTAL	4	42	48	6
PARENQUIMAL				
Fibrosis	1	11	43	45
Necrosis	1	28	62	9
Hialino	1	29	61	9
Colestasis	75	20	3	2
Polimorfo	11	48	39	2
Linfocitico	13	83	4	0
Orceina	1	21	52	26

Bhave SA y colab.. Comparison of feeding history of children with Indian childhood cirrhosis and paired controls. J-Pediatr-Gastroenterol-Nutr; 1987 Jul-Aug; 6(4); p 562-567.[31].

## CUADRO CLINICO

Parekh y cols. [29], en su estudio acerca de la Investigacion Epidemiologica del curso natural de la enfermedad, nos informa la existencia de un COMPLEJO SINTOMATICO PRE-CIRROTICO, que representa a las manifestaciones clinicas mas tempranas: Cansancio, irritabilidad, llanto continuo excesivo, sueno alterado, exceso de apetito, evacuaciones liquidas frecuentes, blanquecinas y voluminosas. A este complejo sintomatico le seguan manifestaciones, tales como: Distension abdominal progresiva, heces liquidas 3-4 veces/dia, perdida de peso, astenia, febricula y la presencia de ascitis, edema e ictericia, 4 a 6 semanas antes de ocurrir la muerte del paciente. El Comite de Investigacion Medica de la India [1], divide a la enfermedad en 3 estadios:

Estadio I: Transtornos gastrointestinales  
: Anorexia, acolia, febricula, hepatomegalia, historia familiar, presencia o no de ictericia.

Estadio II: Irritabilidad, heces pastosas, leve ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, ocasionalmente ascitis.

Estadio III: Firme hepatomegalia con bordes romos, superficie lisa, ascitis, ictericia de intensidad moderada a severa, encefalopatia.

Se presenta en la Tabla V, el cuadro clinico-bioquimico de 100 pacientes con Cirrosis Infantil de la India [31].

TABLA V

CUADRO CLINICO-BIOQUIMICO DE 100 PACIENTES CON  
CIRROSIS INFANTIL DE LA INDIA

---

**CLINICO**

Edad	: 18.4 $\pm$ 7.4 (rango 8-48) meses.
Sexo	: 74 ninos, 26 ninas.
Hepatomegalia	: 6.2 $\pm$ 1.9 cm DRCD.
Esplenomegalia	: 4.0 $\pm$ 3.0 cm DRCI.
Ictericia	: 58 pacientes.
Ascitis	: 58 pacientes.
Distencion abdominal	: 43 pacientes.
Anemia	: 41 pacientes.
Vesicula biliar palpable	: 10 pacientes.

**BIOQUIMICO**

Bilirrubinas sericas	: 68 $\pm$ 65 (rango < 17-316)uM.
Bilirrubina conjugada	: 35 $\pm$ 39 (rango < 17-211)uM.
TGP	: 114 $\pm$ 73 IU/L.
Fosfatasa alcalina	: 38 $\pm$ 44 KA U.
Tiempo de protombina	: 7.9 $\pm$ 8.5 (rango 0-64).
Albumina serica	: 35.7 $\pm$ 9.8 g/L.
Hemoglobina	: 8.5 $\pm$ 2.6 g/dl.
Cobre hepatico	: 1,596 $\pm$ 1097 ug/g peso seco (normal < 100ug/g peso seco)

---

Bhave y colab. Comparison of feeding history of children with Indian childhood cirrhosis and paired controls. J-Pediatr-Gastroenterol-Nutr; 1987 Jul-Aug; 6(4); p 562-567 [31].



Joshi[94] propone una guía diagnóstica clínico-patológica para definir a la Cirrosis Infantil de la India: "a) Inicio insidioso, síntomas gastrointestinales vagos, hepatomegalia y tendencia hacia la incidencia familiar, b) Ceruloplasminemia normal y niveles séricos de la Transaminasa Glutámico-oxalacética (TGO) elevados, c) Cirrosis micronodular con pobre formación nodular, dano hepatocelular continuo, Cuerpos de Mallory, pobre actividad regenerativa, fibrosis intercelular e intralobular incipiente, infiltrado inflamatorio portal, proteínas asociadas al cobre con tinción de orceína incrementada en los hepatocitos y ausencia de degeneración grasa".

La diferencia clínica con la Enfermedad de Wilson[18], son: En esta por lo general no se presenta por debajo de los 6 años de edad, su carácter autosómico recesivo, su distribución cosmopolita y que la absorción del cobre, es secundario a un dano en la excreción biliar del metal.

Maggiore y cols[74], reporta una enfermedad similar a la Cirrosis Infantil de la India en un niño italiano de 10 años de edad. Los autores, apoyan la hipótesis de una nueva forma de toxicosis cupríca[71,72], diferente a la Enfermedad de Wilson y con el mismo cuadro histológico de la Cirrosis Infantil de la India, en niños hindus. Sugieren que debe sospecharse esta nueva entidad, ante la presencia de los hallazgos histopatológicos característicos, junto con una tinción histoquímica positiva para el cobre y las proteínas asociadas al cobre, con niveles de ceruloplasmina normal, ausencia del anillo corneal y la presencia de concentraciones elevadas de cobre hepático.

Bhagvat y cols[106] proponen 10 criterios clinico-patologicos para el diagnostico de la Cirrosis Infantil de la India:"1)Edad:10-24 meses;2)hepatomegalia firme,lisa,mayor de 3cms por debajo del reborde costal derecho;3)borde hepatico romo y punteagudo;4)esplenomegalia;5)niveles sericos de la transaminasa glutamico-oxalacetico(TGO) mayor de 260UI;6)depositos de orceina positivo periportales y panlobulares;7)hialinos de Mallory;8)excesivo cobre hepatico por determinaciones cualitativas(acido rubeanico o tincion por rodamina) o cuantitativas(absorcion espectrofotometrica atomica) 9)Fibrosis disecante de los lobulos hepaticos;10)grasa macrovesicular o microvesicular en ausencia de una reciente terapia esteroidea o significativa hipoalbuminemia.Se realiza el diagnostico de Cirrosis Infantil de la India,al obtener un score de 8 puntos(cada criterio vale un punto)".

## LABORATORIO

Importante fueron los hallazgos realizados por Portman y cols[41] al demostrar la presencia de múltiples granulos marron claros, en la mayoría de los hepatocitos en las biopsias de los pacientes con diagnostico de Cirrosis Infantil de la India, los cuales eran identicos a los depositos de proteinas asociadas al Cobre, vistos en otros desordenes hepaticos con acumulo de cobre, como por ejemplo: Enfermedad de Wilson y en la Cirrosis Biliar primaria.

En un estudio conducido por Srivastava y cols[86] encontraron niveles cupricos significativamente elevados en pacientes con Obstruccion extra-hepatica, Hepatitis Cronica activa y Cirrosis Infantil de la India, en comparacion con pacientes controles. En las dos primeras entidades, la colestasis puede ser la responsables de la alta concentracion desproporcionada del cobre en relacion al grado de colestasis.

Patel[75], realizo determinaciones de Cobre en orina y en pelo. Este autor, encuentra que las determinaciones de Cobre en orina pueden ser de utilidad diagnositica, particularmente en aquellos pacientes con transtornos en la coagulacion, al ser el procedimiento de la biopsia hepatica, muy peligroso. Este estudio mostro que los pacientes, que no habian progresado hacia el desarrollo de ascitis o ictericia, la tasa creatinina/cobre urinario resulta moderadamente elevado, pero sin clara diferencia con otras entidades hepaticas, pero al administrarsele una dosis de 20mg/kg de D-penicilamida, esta tasa se incrementaria de una manera muy importante. Con respecto a la concentracion de cobre en

el pelo, se encuentra en rangos normales en casos tempranos de la enfermedad.

Al realizar determinaciones de niveles de arsenico en higados procedentes de necropsias de pacientes con Cirrosis idiopatica, cirrosis alcoholica, cirrosis infantil de la India, fibrosis portal no cirrotica, hepatitis fulminante y enfermedad de Wilson, Nanang y cols [81], encontro dichos niveles muy incrementados en comparacion con los niveles encontrados en controles sanos. El estudio sugirio que los niveles elevados de arsenico podrian asociarse con la enfermedad hepatica.

Mohgaonkar y cols [82] al realizar estudios enzimaticos hepatico y del patron isoenzimatico de la Gama-glutamyltranspeptidasa (GGTP), encontro elevados estos ultimos al compararlos con pacientes controles normales, indicando un dano importante en los microsomas de las celulas del parenquima y necrosis celular. Ademas, reportan que la tasa Glutamico-piruvica/Fosfatasa alcalina (TGP/FAK) representa un indice al realizar diferencias entre esta enfermedad y otras patologias hepaticas, concluyendose que el patron de isoenzima pudiera resultar en un indice diagnostico, al registrarse el patron de la GGTP en el suero de los pacientes con Cirrosis Infantil de la India.

Chandary [80] revisa las biometrias hematicas de 5 casos, y encuentra cifras de Hemoglobina entre 4 y 5 gr/dl, con morfologia microcitica e hipocromica, con una cuenta leucocitaria normal o ligeramente elevada, sin la presencia de desviacion a la izquierda

con un recuento de plaquetas normales. Este hallazgo sugirieron a los autores, que esta enfermedad esta asociada a una marcada anemia hipocromica microcitica, la cual reflejaria una marcada deficiencia de hierro en los hepatocitos, resultando esta condicion en un importante aumento de los efectos adversos a la exposicion al cobre. Si esta condicion es cierta, se deberia considerar a la deficiencia nutricional del hierro como un factor patogenico importante en la anemia de estos pacientes, y además podria estar en relacion con la patogenia de la Cirrosis Infantil de la India.

Misra y cols[85], al realizar determinaciones de Zinc serico, encuentran valores disminuidos al compararlos con controles normales y estos resultados eran inversamente proporcional con la severidad de la enfermedad. Estos autores consideran a varios factores involucrados con esta disminucion serica del Zinc: a) pobre ingesta en la dieta; b) malabsorcion; c) hiperzincuria; d) hipoalbuminemia; e) perdida de Zinc por los edemas; f) infecciones a repeticion y g) niveles de estrogenos inactivados.

CASO Numero 1

Paciente masculino de 11 años, 5 meses de edad, natural y procedente de Oteapan, Veracruz, que acude por presentar un padecimiento de 3 meses de evolución manifestado por ictericia, mal estado general y anasarca. Sin antecedentes heredofamiliares y perinatales de importancia para el padecimiento actual. Cuenta como antecedentes personales patológicos, el haber cursado desde los 2 años de edad, cuadros enterales frecuentes, inclusive un cuadro de tricocefalosis con prolapso rectal en una ocasión. Desde los 4 años, presenta sangrado rectal fresco, escaso, en ocasiones. A los 6 años, curso con tos ferina, parotiditis a los 9 años. Un mes previo a su ingreso, se le transfundió un litro de sangre. Se niegan antecedentes quirúrgicos, traumáticos, alérgicos.

Se refiere que desde los 6 años de edad, presenta palidez de tegumentos, y desde hace 3 meses previo a su ingreso inicio su padecimiento actual con edema de miembros inferiores y en ocasiones facial de predominio matutino, acompañado de oliguria remitiendo dicho edema por espacios cortos. Epistaxis frecuentes. No se refiere en forma exacta el inicio de la disnea, la cual fue de grandes a medianos esfuerzos, además de hiperactividad precordial e hipertermias frecuentes que cedían con la administración de ácido acetilsalicílico. Ictericia desde el comienzo del cuadro clínico. Evacuaciones melénicas de 3 meses de evolución. Es visto por facultativo hace 3 meses por la presencia de edema, recomendando medicamentos inespecíficos, presentando mejoría clínica. En los últimos 3 días

aumento progresivo del edema hasta llegar a la anasarca.

A su ingreso, el paciente presentaba un peso de 30.2 kgs, una talla de 138 cms, PC de 51 cms, con funciones vitales que mostraban una FC de 120 x min, una FR de 28 x min, una TA de 100/70 mmHg, y una Temperatura de 36 grados C.

Paciente conciente, con palidez de tegumentos, así como prominencia de arcada dentaria, caries dental grado III y IV; ictericia marcada generalizada, no se palpan adenopatías cervicales; hipertrofia amigdalina, mucosas bien hidratadas, cuello con ingurgitación yugular a 45 grados, bilateral. Torax sumamente adelgazado, brevilíneo, arcos costales visibles, así mismo red venosa colateral superficial, lesiones dérmicas de tipo verrugas y manchas hipocromicas. Campos pulmonares con estertores broncoalveolares bilaterales diseminados, hipoventilación bilateral, se ausculta en área cardíaca soplo sistólico en 2EEI. Abdomen aumentado de volumen con ascitis importante, red venosa colateral visible, signo de la onda positivo, hígado a 6-6-5 cm y bazo palpable a 7 cms. Genitales con discreto edema de prepucio, extremidades con edema blando hasta tercio superior de pierna, bilateral, con signo del godete; así mismo, lesiones dérmicas de tipo descamativas.

Ingresó con hematocrito 16%(0.16); hemoglobina 5.32(3.29 mmol/l); leucocitos 12300/mm<sup>3</sup>(12.3g/l); bilirrubinas: total 13.1mg%(224.0 umol/l); CO<sub>2</sub> 18.4mEq/l; Na 136 mEq/l(136 mmol/l); K: 4.10mEq/L(4.10 mmol/L). Urea 33mg%. T.P.: 38 segundos(25%), testigo 12 segundos(100%). Manejo de ingreso: dieta hipercalórica e hiposódica, control estricto de líquidos, balance

de líquidos cada 6 horas, pendiente inicio de antibióticos.

La radiografía de tórax, muestra calcificaciones parahiliares, con datos de fibrosis en parénquima, no se observaron exudados. Se decide investigar tuberculosis. Se transfunde paquete globular 450 cc (15 cc/kg/dosis), vitamina K 5 mg IM dosis única. A las 8 hrs de su ingreso, el paciente se encuentra en malas condiciones generales, con signos de insuficiencia respiratoria, tinte icterico, ingurgitación yugular, hiperactividad precordial, soplo sistólico, frote pericárdico. Estertores broncoalveolares basales. Rx de tórax: cardiomegalia 70%, con doble imagen, congestión pulmonar. Palidez generalizada, dedos en palillo de tambor. Manejo: Furosemide 1.5 mg/kg/dosis - Digoxina 750 mg - posición semi-fowler-02 con croupette - Líquidos a base de Sol Glucosada al 5% 900cc/m<sup>2</sup>/sc - PNCGSC 2000000 U/m<sup>2</sup>/sc.

Se re-interroga al paciente, y se encuentra que existe antecedentes de alcoholismo de 2 años, refiriéndose ingesta de cervezas y vinos. Se pasa 5 mg IM, de Vitamina K, ya que el TP fue de 33%. Al día siguiente de su ingreso, el paciente se encuentra en estado de semi-inconciencia, sin respuesta a los estímulos. Se encuentra destrostix de 0, se pasa solución glucosada al 10% a 5cc/kg y sangre fresca a 20 cc/kg. Se aplica hidrocortisona 3.5 mg/kg/dosis en bolo. Se incluye el manejo dieta hipoproteica, hipercalórica e hiposódica, furosemide 1mg/kg/día, digoxina 250mg/dosis, posición de semi-fowler. Se reciben los siguientes exámenes de laboratorio: TP 23.4 segundos (22.5%), testigo 11 segundos (100%); TPT 58.8



segundos(61%);testigo 31.3 segundos;fibrinogeno 297 mg%(2.07 g/l),testigo 346 mg%(3.46 gr/L).EGO:pH 5;densidad 1024;albumina negativa;hemoglobina negativa;glucosa negativa;acetona ++;leucocitos 7 por campo;bilirrubinas:total 17.0 mg%(306.0umol/l),directa 11.5 mg%(196.0 umol/L),Indirecta 6.4mg%(109.4 umol/l),proteinas totales 5.60 gr%(56.0gr/L);albumina 1.90 gr%(19.0 gr/L);glotulinas 3.70 gr%(37.0g/L),alfa 0.30 gr%(3.0g/L);beta 0.92 gm%(9.2 gr/L);gamma 2.48 gm%(24.8 gr/L).TCO 210 U(1.66 umol/L),TGP 75 U(0.6 mol/L);Turbidez del Timol 6.6 U. Fosfatasa alcalina 10.3 U(923.9 mmol/L);Contenido de CO2 21 mEq/L;Na 136 mEq/L(136 mmol/L);K:2.8 mEq/L(2.8mmol/L).Urea 26 mg%(4.3 mmol/L);Creatinina 0.8 mg%(70.72 umol/L);glicemia 32 mg%.Biometria hematica:Hb 6.4 gr/dl(3.96 mmol/L);hematocrito 19%(0.19);reticulocitos 2%;velocidad de sedimentacion globular 33 mm/h,corregida c/ht 0 mm/h. Leucocitos 7425/mm3(7.42 gr/L);segmentados 89%;linfocitos 10%;monocitos 1%;plaquetas por apreciacion normales a disminuidas.En el segundo dia de hospitalizacion,se presenta una placa radiografica de torax,que muestra cardiomegalia grado II,encontrando doble silueta,toda izquierdca,flujo pulmonar normal.El EKG con ritmo sinusal,con FC de 120 x min,eje frontal,indeterminado,no hay criterios de hipertrofia.Se encuentran complejos de bajo voltaje en todas las derivaciones sugestivas de derrame pericardico.Es valorado por el servicio de Nefrologia,quienes consideran que la ascitis debe continuarse manejando con diureticos,administrar suplemento de potasio a 6mEq/kg.Se informa presencia de pico

febril de 38 grados centigrados,por lo que se obtiene hemocultivo,se procede a disminuir la fiebre mediante medios fisicos.En el tercer dia de hospitalizacion presenta parocardiorrespiratorio,que no responde a maniobras habituales.

CASO Numero 2

Paciente masculino de 17 meses de edad, natural y procedente de Agostitlan, Michoacan, quien acudio con un padecimiento de 2 meses de evolucion, manifestado aumento de volumen en hipocondrio derecho, tos, ictericia, acolia, coluria, palidez, edema generalizado y distension abdominal. No cuenta antecedentes heredofamiliares de importancia, para el padecimiento actual. Proviene de medio socio-economico bajo. Producto de la GIPI, de 40 semanas de evolucion, sin otros antecedentes de importancia. Sarampion a los 10 meses y conjuntivitis a los 12 meses con tratamiento no especificado (en nota final se refiere ictericia intermitente desde el nacimiento).

Su padecimiento lo inicio 2 meses antes de su ingreso, caracterizado por aumento de volumen en hipocondrio derecho, dolor y decaimiento, llevandose a facultativo, y prescribiendose tratamiento no especificado. Posteriormente desde hace un mes el aumento de volumen es mas importante, se agrega inquietud, hipertermia no cuantificada, tos humeda emetizante, disneizante, discretamente cianozante y anorexia. 15 dias previo a su ingreso, se agrega ictericia, la cual se inicio en conjuntivas y aumento progresivamente, con prurito, acolia, coluria y palidez. Edema generalizado de predominio matutino que disminuye con el dia, blando, no doloroso, aumento progresivo del perimetro abdominal y red venosa colateral.

A su ingreso el paciente presenta signos vitales, con FC de 140 x minuto, frecuencia respiratoria de 44 x min, con temperatura de 36.9 C, un peso de 10.5 kgs, talla 74 cms. Se encuentra

con conjuntivas ictericas ++.Nariz con secrecion purulenta,aleteo nasal +,caries dentarias,matidez y estertores alveolares en base de hemitorax derecho.Perimetro abdominal de 56 cms.,higado a 10-10-8 cms y bazo a 4-5 cms abajo del borde costal,red venosa colateral visible,telangiectasias en cara anterior del abdomen.Pulsos perifericos disminuidos y edema en miembros inferiores.

Cuenta con examenes de laboratorio,con Hb:8.6,Hcto:27,Leucocitos:18300,Linfocitos 33%,Bandas:1%,Segmentados:65%,eosinofilos:1%:TP:22" al 32%,Fibrinogeno:120mg%;K:3mEq/L,Na:129 mEq/L;Glucosa:95mg%;Urea:10.4mg%,Creatinina:0.41mg%;BD:7.24mg%,BI :5.07mg%,BT:12.3mg%-

EGO:Eritrocitos:0,Leucocitos:0,cilindricos:negativos,glucosa:negativo,proteinas:huellas,Hb:negativo,pH:6.0,densidad:1017.

Su manejo inicial con ayuno,soluciones a 1500cc/m2/sc,Na:1/3,K:4-Cal:40cal/kg.El paciente se muestra taquicardico(FC:140-160),con FR(38-52),perimetro abdominal:55 cms.Presenta 5 evacuaciones liquidas y pastosas de 30 ,a 140 gr c/u,diuresis de 14 hrs de 750 cc.Bililabstix en heces:sangre alta,bilis altas,proteinas ++,pH de 6.Al dia siguiente de su hospitalizacion presenta 7 evacuaciones con moco escaso,destrostix:130.Se transfunde con sangre fresca total 20cc/k/dosis,con aplicacion de furosemide.El paciente presenta taquicardia,durante la misma,se cambian soluciones a 2500cc/m2/sc-TA dos veces por turno-Posicion semi-fowler-Prednisona 20mg/m2/sc-Vitamina K 3mgs x 3 dias-Enemas evacuantes cada 8 hrs-Neomicina Via oral 25mg/k/dia.

El segundo día de su internamiento, se inicia tolerancia a la vía oral con LE 8% 100cc/k/día-Dieta complementaria hipercalórica e hiperproteica-Se suspende Neomicina y se agrega Hidróxido de Aluminio.Se obtienen exámenes laboratoriales, con resultados de: Hb:11.4gr%-Hcto:35%; Linfocitos:30%, Segmentados:70%. Pruebas de funcionamiento hepático:Cefalín colesterol +, Fosfatasa alcalina: 108.9, TGP:81.3, TGO:148.8, Floculación:Timol +, Turbidez de Timol:5.7. HCO<sub>3</sub>:15, K:3.5mEq/L, Na:129 mEq/L, Glucosa:160, Ácido Úrico:1.4, Creatinina:0.6 mg%-BT:18.7, BD:5.7, BI.:13.0, Proteínas totales:5.6; Albumina:1.8, globulina:3.8. Aumento de perímetro abdominal:57 cms, 7 evacuaciones verdes mucosas líquidas de 5 a 60 gr, diuresis de 24 hrs:731 cc, ingresos de 1042. Se reinicia ayuno, con soluciones a 2000cc/m<sup>2</sup>/sc-Neomicina a 50mg/k/día-se suspenden enemas evacuantes-espironolactona 60mg/m<sup>2</sup>/día. Persiste durante los siguientes días con evacuaciones verdes mucosas de 15 a 35 mg, tendencia a la hipotermia, malas condiciones generales con aumento de líquido de ascitis. Laboratorialmente, se presenta una Hb de 9.4, Hcto:29, Reticulocitos:1.6, Leucocitos:linfocitos:16%-Segmentados:80%, Eosinófilos:3%, HCO<sub>3</sub>:19, K:3.9 mEq/L, Na:134 mEq/L, Cl:115 mEq/L, Glucosa:160 mg%-Urea:107 mg%-Ácido úrico:1.3 mg%-Creatinina:0.6mg%-BT:23 mg%-BD:17.5mg%-BI:5.5mg%.

Las condiciones generales del paciente empeoran notablemente, hipotermia de 35.4C, FC:120-148, FR:24-44, PA:59 cms. Tinte icterico ++, ingresos de 733 cc y diuresis de 524 en 16 hrs. Una sola evacuación de 30 gr. Se ha deteriorado el estado de conciencia, el edema se ha generalizado, tiene un aumento de peso de 2 kgs en 24 hrs, con discreto aleteo nasal y tiros

intercostales. La Rx de torax se observa compresion de la caja toracica por liquido ascitis, congestion parahiliar importante e infiltrado bronconeumonico apical derecho. El esofagograma es normal. El rosa de bengala no concentro en higado-  
Glucosa:144, Urea:21.4, Acido

Urico:1.3, Creatinina:0.7, Amonio:160, Hb:10, Hcto:30; Leucocitos: Linfocitos:8%-Segmentados:92%, TP:+ de un minuto-Alfa 1  
Antitripsina:660 ng/100cc. Posteriormente se inicia epistaxis que cede al taponamiento, posteriormente apnea y llega al paro cardiorrespiratorio irreversible. Durante ese dia se maneja con ayuno, soluciones a 2000cc/m2/sc, Furosemide 1mg/k/dia, se transfunde con GRE a 20cc/kg-Oxigeno al 40%. Fallece ..

### CASO Numero 3

Se trata de paciente lactante masculino de 11 meses de edad, natural y procedente de Michoacan, Mexico, quien acudio por presentar un padecimiento de 2 meses de evolucion caracterizado por ictericia, coluria, alza termica, malestar general, edema, distension abdominal y melena. No cuenta con antecedentes perinatales, patologicos y heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual.

A la exploracion fisica de ingreso, se encontro a un paciente con ictericia generalizada de piel y mucosas, ONG sin compromiso, cardiopulmonar sin alteraciones, con la presencia de abdomen globoso con red venosa colateral, supraumbilical, con hepatomegalia a 3cms por debajo del reborde costal derecho, presencia de importante ascitis, peristalsis presente, genitales con presencia de testiculos retraibles, extremidades con edema bilateral hasta el tercio medio de piernas, blando, no doloroso, sin godete, y con ROT normales.

Los exámenes de laboratorio a su ingreso mostraron: Hb: 8.6 gr%, Hcto: 29%, L: 59400, S: 58, B: 9, L: 25, M: 5, plaquetas: 336000, neutrofilos vacuolados+++, anisocitosis++, microcitosis++, anisocromia++, VSG corregida 4mm/hr. Tiempo de Protrombina: 20.3, al 34% con testigo de 11.5", Tiempo parcial de Tromboplastina: 60.8 con Testigo de 32. Electrolitos sericos: Calcio: 8.43 mg% - Fosforo: 3.18mg% - Magnesio: 2.3mg% - Cloro: 87mEq/L - Na: 133mEq/L - K: 5.6mEq/L. Pruebas de Funcionamiento Hepatico: Fosfatasa alcalina: 168 UK - Bilirrubinas

totales:13.mg%-B.directa:6.7 mg%-B.indirecta:6.8mg%-Proteinas  
totales:6.4mg%-Albumina 2.32mg%-Globulina 4.08 mg%.Transaminasa  
oxalacetica:123 U-Transaminasa glutamicopiruvica:57-Fosfatasa  
Alcalina 168 UK.Pruebas de funcionamiento Renal:Urea:29mg%-  
Ac.Urico:5.2mg%-Creatinina:1.09mg%. pH serico:7.39-Contenido de  
CO2:16. Examen General de Orina:pH:6.0-Densidad:1023-  
Bilirrubinas:+++-resto negativo.Coproparasitoscopico  
seriado(5):Negativos-Coprocultivo:Negativo-Hemocultivo:Negativo-  
Urocultivo:Negativo.Exudado faringeo:Negativo-Cultivo de liquido  
ascitico:Negativo.

Se inicia manejo con Leche entera a dilucion normal a  
110cc/kg/dia-Medidas generales-Dieta hipograsa e hiperproteica.  
En su primer dia de hospitalizacion presenta cuadro enteral con  
evacuaciones liquidas, en numero de 5/dia, por lo cual se decide  
iniciar Dieta elemental al 15%(Vivonex) y agregar a la  
terapia, espiro nolactona a dosis de 3mg/k/dia. Se practica  
Ultrasonografia abdominal(USG) reportandose presencia de probable  
Quiste de Coledoco-Colangitis y liquido libre en  
cavidad(ascitis). Inicia febricula en el tercer dia de  
internamiento, observandose con mayor dificultad  
respiratoria, aumento del perimetro abdominal, por lo que se decide  
aumentar la espiro nolactona a dosis de 5mg/k/dia e iniciar  
Furosemide a dosis de 1mg/k/dia. Se practica nueva valoracion por  
laboratorio:Hb:7.6mg%-Hcto:25-L:57400-Linfocitos:29-Monocitos:7-  
Segmentados:58-Bandas:1-Plaquetas:149000-Neutrofilos con  
granulaciones++ y citoplasma vacuolado.Coproparasitoscopico



seriado(3):Negativo-Coproactivo:Negativo-Hemocultivo:Negativo-Urocultivo:Negativo.Se le realiza al 5to dia de estancia intrahospitalaria,valoracion por el servicio de Cirugia general,quienes opinan que existe la presencia de una tumoracion a nivel del cuadrante superior derecho en relacion a un probable Quiste de Coledoco,y que esta presencia,este en relacion a un cuadro de Hipertension portal.En nota de Interconsulta,sugieren realizacion de Esofagoscopia y TAC de higado y vias biliares.Se reportan marcadores de hepatitis :Negativo.Se realiza puncion evacuatoria y diagnostica de liquido ascitico,reportandose el citoquimico de este:Aspecto xantocromico-Coagulacion negativa-Pelicula negativa-Proteinas 260-Cloruros 120 y el reporte anatomopatologico muestra un liquido peritoneal negativo para celulas neoplasicas y de micro-organismos.El resultado de la gammagrafia con 99mTC-HIDA mostro una marcada insuficiencia hepatica,que durante la fase parenquimatosa se observa una glandula hepatica aumentada de tamano sin alteraciones morfologicas y durante la fase excretoria se aprecia importante disminucion de la capacidad de depuracion hepatica y la presencia de un proceso ocupante,aparentemente quistico,en el borde inferior e interno de la glandula.La mayor parte del radiotrazador se elimina por la via renal,por la marcada insuficiencia hepatica.Se realiza esofagograma y no se encuentra evidencia de varices esofagicas(confirmado por esofagoscopia).Fallece al 8vo dia de su internamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. The Liver Diseases Sub-Comitte. Infantile Cirrhosis of the liver in India. Ind. Jour. Med. Res.; 43:4; October, 1955, pag 723-747.
2. Singh A., Jolly S.S. and Kumar L. Indian Childhood Cirrhosis. The Lancet March 18, 1961, pag 587-590.
3. Bhawe, S.A., Pandit, A.N., Pradhan A.N., Sidhaye, D.G., Kantarjian, A. and Wiliam, A. Liver disease in India. Archives of Disease in childhood. 57; 1982; pag 922-928.
4. Chandra, R.K. The Liver and Biliary System in infant and children: Miscellaneous disorders: Indian Childhood Cirrhosis. pag 317-321, 1982.
5. Chandra, R.K., Chawla, V., Ghar V. Am. J. Dis. Child. 1972; 123; 408.
6. Sharda B. Feeding practices in Indian childhood cirrhosis. Curr. Med, Pract.; 1980; 24: 469-71.
7. Pandit, B. Copper and Indian childhood cirrhosis. Indian Pediatrics; 1983; 20: 893-895.
8. Sharda, B. Drinking water as a source of copper. Indian Pediatr; 1983; 20: 927-928.
9. Bhandari, B., Mehta, R. and Sharda B. hepatic and serum copper in Indian childhood cirrhosis. Indian Pediatrics; 18; 9: 661-663, 1981.
10. Goldfischer, S., Popper, H. and Sternlieb I. The significance of variations in the distribution of copper in liver disease. American Journal of Pathology; 99; 3: 715-725, 1980.
11. Bhandari, B. and Sharda B. Copper from cooking utensils as a cause of Indian childhood cirrhosis? Arch Dis Child; 57; 4: 323, 1982.

12. Tanner, M.S., Bhave, S.A., Kantarjian, A.H. and Pandit, A.N. Early introduction of Copper-contaminated animal milk feeds as a possible cause of Indian childhood cirrhosis. The Lancet October 29, 1983, pag 992-995.
13. Kalra, V. Dietary copper and Indian childhood cirrhosis. Indian Pediatrics; 23;6:399-401, 1986.
14. Kalra, V., Ghai, O., Tyagi, N. and Dhamija N. Is dietary copper totally ineliminable in Indian childhood cirrhosis? Indian Pediatrics; 23;6:411-414, 1986.
15. Adelson, J. Indian childhood cirrhosis Is a result of copper hepatotoxicity-In all likelihood. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition; 6;4:491-492, 1987.
16. Sharda B. Copper-contaminates milk feeds as a cause of Indian childhood cirrhosis. The Lancet, January 14, 1984, pag 109.
17. Chaudary S. Imbalanced maternal mineral nutrition and Indian childhood cirrhosis. JAPI; 33;12:823, 1985.
18. Sharda B. Copper metabolism and Indian childhood cirrhosis. The Indian Journal of Pediatrics; 54;4:471-474, 1987.
19. Bhave, S. and Pandit, A. Copper and Indian childhood cirrhosis. Indian Pediatrics; 23;9:745-747, 1986.
20. Bhagwai, A.C. Indian childhood cirrhosis. British Medical Journal Vol 284 January, 16 1983, pag 194.
21. O'Neill, N.C. and Tanner M.S. Uptake of Copper from brass vessels by bovine milk and its relevance to Indian childhood cirrhosis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.; 9;12:167-172, 1989.
22. Srivastava J.R. The genetic factor in Infantile cirrhosis of liver. The Indian Journal of Medical Research; 43;4:191-196, 1955.

23. Nayak, N.C., Ramalingaswami V., Roy, S., and Sachdeva, R. Hepatitis B Virus and Indian childhood cirrhosis. *The Lancet*, July 19, 1975, pag 109-111.
24. Nayak, N.C., Malaviya, A.N., Chawla, V. and Chandra R.K. Alfa-fetoprotein in Indian childhood cirrhosis. *The Lancet*, January 8, 1972, pag 68-69.
25. Mehendiratta, V.K., Dratt P.S., Sigh H. and Mehta H.C. Alpha-1-antitrypsin in Indian childhood cirrhosis. *Indian Pediatrics*; 23;4:311-312, 1986.
26. Madsen, F., Poulsen, L. and Grandjean, P. Risk of high copper content in drinking water. *Ugerskr-Laeger*; 152;25:1806-1809, 1990.
27. Tanner M.S. and Mattocks A.R. Hypothesis: plant and fungal biocides, copper and Indian childhood liver disease. *Ann-Trop-Paediatr*; 7;4:264-269, 1987.
28. Gandhi, B.M., Irshad, M., Acharya, S.K., Joshi, Y.K. and Tandon, B.N. Hepatitis B virus replication in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol-Jpn*; 25;2:258-264; 1990.
29. Parekh, S.R. and Patel B.D. Epidemiologic survey of Indian childhood cirrhosis. *Indian Pediatrics*; 9;8:431, 439, 1972.
30. Chala, V., Chandra, R.K., Verma, I.C. and Ghai O.P. An epidemiologic approach to Indian childhood cirrhosis. *Indian Pediatrics*; 10;2:73-79, 1973.
31. Bhave, S.A., Pandit, A.N. and Tanner, M.S. Comparison of feeding history of children with Indian childhood cirrhosis and paired controls. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; 6;4:562-567, 1987.
32. Muller-Hocker, J., Weib, M., Meyer, U., Schramel, P., Wiebecke, B., Berd, H. and Hubner, G. Fatal copper storage disease of the liver in a German

infant resembling Indian childhood cirrhosis. Virchows-Arch-  
A;411;4:379-385,1987.

33. Lefkowitz, J., Christine, L., Honing, M.D., King, M. and Hagstrom  
M.D. Hepatic copper overload and features of Indian childhood  
cirrhosis in an American sibship. The New England Journal of  
Medicine;307;3:271-276,1982.

34. Klass, H.J., Kelly, J.K. and Warnes, T.W. Indian childhood  
cirrhosis in the United Kingdom. GUT;21;344-350,1980.

35. Weiss, M., Muller-Hocker, J., Wiebecke, B. and Belohradsky, H.  
First description of "Indian childhood cirrhosis" in a non-Indian  
infant in Europe. Acta Paediatr Scand;78;152-156,1989.

36. Pal, S.R. and Prasad, S.R. Delta virus infections in and around  
Chandigarh, northern India: evidence for endemicity. Trop-Geogr-  
Med;39;2:123-125,1987.

37. Maggiore, G., De Giacomo, G., Sessa, F. and Burgio, G.R. Idiopathic  
hepatic copper toxicosis in a child. J. Pediatr-Gastroenterol-  
Nutr;6;6:980-983,1987.

38. Muller-  
Hocker, J., Meyer, U., Wiebecke, B., Hubner, G., Eife, R., Kellner, M. and  
Schramel, P. Copper storage disease of the liver and chronic  
dietary copper intoxication in two further German infants  
mimicking Indian childhood cirrhosis. Pathiol-Res-Pract;183;1:39-  
45,1988.

39. Reed, G., Butt, E. and Landing, B. Copper in childhood liver  
disease. Arch Path;93;249-255,1972.

40. Mehrotra, R., Pandey, R.K. and Nath, P. Hepatic copper in Indian  
childhood cirrhosis. Histopatology;5;659-665,1981.

41. Portmann,B.,Tanner,M.S.,Mowat,A.P. and Williams,R. Orcein-positive liver deposits in Indian childhood cirrhosis. The Lancet June 24,1978,pag 1338-1340.
42. Brook,C.D.Indian childhood cirrhosis presenting in Britain with orcein-positive deposits in liver and kidney.British Medical J. 30 September 1978,pag 828-829.
43. Roy,S.,Ramalingaswami,V. and Nayak,C. An ultrastructural study of the liver in Indian childhood cirrhosis with particular reference to the structure of cytoplasmic hyaline. GUT;12;693-701,1971.
44. Tanner,M.S.,Portmann,B.,Mowat,A.P.,Pandit,A.N.,Mills,C.F. and Bremner,I. Increased hepatic copper concentration in Indian childhood cirrhosis.The Lancet,Saturday 9 June 1979,pag 1203-1205.
45. Sarin,S.K.,Misra,S.P.,Sindal,A.,Thorat,M.D. and Broor,S.L.Evaluation of the incidence and significance of the "Mosaic pattern" in patients with cirrhosis,non-cirrhotic portal fibrosis and extrahepatic obstruction. The American Journal of Gastroenterology;83;11:1235-1239,1988.
46. Sarin,S.K.,Mehra,N.K.,Agarwal,A.,Malhotra,V.,Anand,B.S.,Phil,D. and Taneja,M.S. Familial aggregation in non-cirrhotic portal fibrosis:A report of four families. The American Journal of Gastroenterology;82;11:1130-1133,1987.
47. Marhawa,N.,Nayak,N.C.,Roy,S.,Kaira,V. and Ghai,O.P. The role of excess hepatic copper in the evolution of Indian childhood cirrhosis.Indian J.Med.Res.;79;2:207-215,1984.

48. Mehrotra, R., Pandey, R., Wakhlu, I., Pandey, V.K. and Nath, P. Hepatic copper & copper protein in early Indian childhood cirrhosis. *Indian J. Med. Res.*; 79; 2: 207-215, 1984.
49. Chaudhary, S.K. Higher liver copper concentration: a possible cause of poor hepatocytic regeneration and prognosis in Indian childhood cirrhosis. *JAPI*; 33; 3: 249, 1985.
50. Trivedi, P., Risteli, J., Risteli, L., Tanner, M.S., Bhawe, S., Pandit, A.N. and Mowat, A.P. Serum type III procollagen and basement membrane proteins as non-invasive markers of hepatic pathology in Indian childhood cirrhosis. *Hepatology*; 7; 6: 1249-1253, 1987.
51. Mehrotra, R., Pandey, R. and Nath, P. Immunohistochemical demonstration of ceruloplasmin in the livers of Indian childhood cirrhosis. *Indian J. Med. Res.*; 79; 792-796, 1984.
52. Chandra, R.K. Indian childhood cirrhosis: genealogic data, alpha-fetoprotein hepatitis antigen and circulating immune complexes. *Transactions of the Royal Society of Tropical medicine and Hygiene*; 70; 4: 296-301, 1976.
53. Mohanty, I.C., Saha, K. and Gupta, S. Study of cell mediated and humoral immunity in Indian childhood cirrhosis. *Indian J. Med. Res.*; 60; 10: 1483-1491, 1972.
54. Chandra, R.K. Lymphocyte response to hepatitis B surface antigen finding in hepatitis and Indian childhood cirrhosis. *Archives of Disease in Childhood*; 50; 559-561, 1975.
55. Chandra, R.K. Serum complement and immunoglobulin in malnutrition. *Archives of Disease in Childhood*; 50; 225-229, 1975.

56. Chandra,R.K. Immunological picture in Indian childhood cirrhosis. The Lancet, March 14, 1970 pag 537-540.

57. Bansal,A.,Chalar,C.K.,Panwar,R.B. and Miglani,N. A study of cellular immune status as indicated by T-Lymphocytes in the peripheral blood in cases of Indian childhood cirrhosis. Journal of Postgraduate Medicine;28;3:160-162,1982.

58. Kalra,V.,Harkiss,G.D.,Lachmann,P.J. and Ghai,O.P. Circulating immune complexes in Indian childhood cirrhosis. Clin Exp Immunol;50;1-6,1982.

59. Srivastava,N. and Srivastava,L.M. Association between C3 Complement types and Indian childhood cirrhosis. Hum Hered;35;268-270,1985.

60. Yadgiri,E.,Reddy,V.,Tulpule,P.G.,Srikantia,S.G. and Gopalan C. Aflatoxin and Indian childhood cirrhosis. The American Journal of Clinical Nutrition;23;1:94-98,1970.

<sup>61</sup>  
Amla,I.,Kamala,C.S.,Gopalakrishma,G.S.,Jayaraj,P.Sreenivasamurthy V. and Farpia,H.A. Cirrhosis in children from peanut meal contaminated by aafatoxin. The American Journal of Clinicall Nutrition;24;609-614,1971.

62. Chugh,J.C.,Singh,H.,Saini,A.S.,Dhatt,P.S. and Mehta,H.C. Disaccharide intolerance and Indian childhood cirrhosis VI. The nature of excreted disaccharide. Indian Pediatrics;23;3:181-184,1986.

63. Dhatt,P.S.,Salhan,R.N.,Mehta,H.C. and Singh,H. Serum transferrin levels in Indian childhood cirrhosis. Indian Pediatrics;24;5:395-399,1987.



64. Ray,D. and Kalra,V. Indian childhood cirrhosis and cryoglobulinemia. Indian Pediatrics;25;5:417-421,1988.
65. Sigh,A.,Jolly,S. and Kumar,L. Indian childhood cirrhosis. The Lancet March 18,1961 pag 587-593.
66. Chandra,R.K. Dermatoglyphics in Indian childhood cirrhosis. Human Heredity;19;540-545,1969.
67. Sharda,B. Male predominance in Indian childhood cirrhosis. Indian J Pediatr;51;755;1984.
68. Kishan,T.,Laj,H. and Sehgal,R.K. Skeletal changes in Indian childhood.Indian J Pediatr;53;415-418,1986.
69. Kalra,V.,Roy,S.,Ghai,O.P. and Jain,J.P. Indian childhood cirrhosis:a hereditary disease. Hum Hered;32;3:170-175,1982.
70. Kumar,B. Genetics if Indian childhood cirrhosis. Trop-Geogr-Med.;36;4:313-316,1984.
71. Walker-Smith,J. and Blomfird. Wilson's disease or chronic copper poisoning? Archives of Disease in Childhood;48;476-479,1973.
72. Portmann,B.,Walker-Smith,J.A. and Tanner,M.S. Wilson's disease chronic copper poisoning,or Indian childhood cirrhosis? Archives of Disease in Childhood;55;163-167,1980.
73. Epstein,O. and Sherlock,S. Is Wilson's disease caused by a controller gene mutation resulting in perpetuation of the fetal mode of copper metabolism into childhood? The Lancet February 7,1981,pag 980-983.
74. Patel,H.R.,Bhave,S.A.,Pandit,A.N. and Tanner,M.S. Copper in urine and hair in Indian childhood cirrhosis.Archives of Disease

- in Childhood;63;970-972,1988.
75. Maggiore,G.,De Giacomo,C.,Sessa,F. and Burgio,R. Idiopathic hepatic copper toxicosis in a child:Case report. J.Pediatr Gastroenterol Nutr;6;6:980-983,1987.
76. Chahar,C.K.,Sharma,S.,Gupta,B.D.,Chaudhary,A. and Miglani,N. Serum phosphorus levels in Indian childhood cirrhosis. Journal of Postgraduate Medicine;28;4:218-220,1982.
77. Sharda,B.,Bhandari,B. and Bhandari,L.M. Study of copper,zinc,magnesium and cadmium in ICC patients,parents and siblings.Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene;76;6:747-750,1982.
78. Tripathi,A.M.,Agarwal,K. and Agarwal,K.N. Oedema fluid composition in childhood disorders. Acta Paediatr Scand;72;741-745,1983.
79. Parekh,S.R.,Patel,B.D.,Damle,S.R.,Thanki,G.M. and Khutti,D. Detection of Regan variant type of alkaline phosphatase isoenzyme in liver tissue of Indian childhood cirrhosis. Hepatology;3;4:572-576,1983.
80. Chandary,S.K. Anaemia in Indian childhood cirrhosis. Journal of Tropical Pediatrics;32;206-207,1986.
81. Narang,A.P. Arsenicosis in India. J.Toxicol-Clin.;25;4:287-295,1987.
82. Mohgaonkar,R.S. and Patil.M.B. Enzymatic studies and isoenzyme pattern of gammaglutamyl transpeptidase(GGTP) in Indian childhood cirrhosis(ICC). Indian J Pediatr;54;6:916-920,1987.
83. Chaudhary,S.K. Perinatal iron deficiency and Indian childhood cirrhosis. Indian Pediatrics;25;5:480-481,1988.
84. Barrow,L. and Tanner,M.S. Copper distribution among serum proteins in paediatric liver disorders and malignancies. Eur-J-

Clin-Invest;18;6:555-560,1988.

85. Misra, P.K., Srivastava, K.L. and Chawla, A.C. Serum and hair zinc in Indian childhood cirrhosis. Indian Pediatrics;26;1:22-25,1989.

86. Srivastava, V.K., Narayam, A., Laisram, N., Bhandari, A., Murthy, P.S. and Rao, G.N. Serum copper in ICC and other hepatic disorders. Indian Pediatrics;26;4:381-383,1989.

87. Sharda, B. and Bhandari, B. Oral zinc therapy in Indian childhood cirrhosis (letter). Clin-Pediatr-(Philap);22;7:514,1983.

88. Barrow, L. and Tanner, M.S. Penicillamine in Indian childhood cirrhosis. The Lancet, August 29, 1987, pag 513-514.

89. Tanner, M.S., Bhawe, S.A., Pradhan, A.M. and Pandit, A.N. Clinical trials of penicillamine in Indian childhood cirrhosis. Archives of Disease in Childhood;62;11:1118-1124, pag 1987.

90. Tanner, M.S. Indian childhood cirrhosis: Copper ingestion penicillamine treatment and prevention. The Indian Journal of Pediatrics;54;4:467-470,1987.

91. Bhawe, S. and Pandit, A. D-Penicillamine in the therapy of Indian childhood cirrhosis. Indian J. Pediatr;54;4:587-590,1987.

92. Bhandari, B. and Sharda, S. Indian childhood cirrhosis: A search for cause and remedy. Indian J. Pediatr;51;4:135-138,1984.

93  
Bhūsurnmath, S., Walia, B., Singh, S., Parkash, D., Radotra, B. and Nath, R. Sequential histopathologic alterations in Indian childhood cirrhosis treated with d-Penicillamine. Human Pathology;22;7:653-658,1991.

94. Joshi, V. Indian childhood cirrhosis. Perspect. Pediatr. Pathol.;11;175-192,1987.

95. Dallner, G. Biogenesis of endoplasmic reticular membrane. I. Structural and clinical differentiation in developing rat hepatocytes. *J. Cell Biol* 30:73-96, 1966.
96. Dallner, G. Biogenesis of endoplasmic reticular membrane. II. Synthesis of constitutive microsomal enzymes in developing rat hepatocytes. *J. Cell Biol*; 30:97-177, 1966.
97. Chandra, R.K. Lymphocyte response to hepatitis B surface antigen findings in hepatitis and Indian childhood cirrhosis. *Archives Disease of Childhood*; 50:559-561, 1975.
98. Kapoor, R.K. and Saxena, P.N. Cellular immunity in Indian childhood cirrhosis. *Indian Pediatrics*; 16:221-225, 1979.
99. Chandra, R.K. Indian childhood cirrhosis. *Med. Chir. Diag.*; 3:63.
100. Stemberg. Copper and the liver. *Gastroenterology*; 73:1615, 1988.
101. Singh, A., Jolly, S.S. and Kumar, L.R. Indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1:587, 1961.
102. Mehta, J.B. and Verma, S.L. Indian childhood cirrhosis. *Indian J. Child. Hlth.*; 8:229, 1959.
103. Manhoman, Bhargawa, S.K., Sobti, J.C. and Taneja, P.N. Indian childhood cirrhosis, a heredo familiar disease. *Indian Pediatrics* 4:125, 1967.
104. Katiyar, G.R. Indian childhood cirrhosis, a heredo-familial disease. *Indian pediatrics*; 9:1349-1353, 1972.
105. Wallin, M. Tubulin sulphhydryl groups and polymerisation in vitro. *Experimental Cell Research*; 107, 219-225.
106. Bhagwat, A.G., Walia, B.N.S.; Koshy, A. and Banerjee, K. Will the real Indian childhood cirrhosis please stand up? *Cleveland Clin. Q.* 50:323-337, 1983.