

PEARLS OF LABORATORY MEDICINE

www.traineecouncil.org

TÍTULO: Trastornos del metabolismo del cobre

PRESENTADORA: Rachita Nanda

Diapositiva 1:

Hola, yo me llamo <**Dra. Rachita Nanda**>. Soy <**Profesora Adjunta del Departamento de Bioquímica en la All India Institute of Medical Sciences, Raipur, India**>. Bienvenidos a esta Cápsula de Medicina de Laboratorio sobre los “**Trastornos del metabolismo del cobre**”.

Diapositiva 2:

El contenido de esta presentación se estructura como sigue: Hablaré primero del metabolismo del cobre; luego expondré algunos trastornos del metabolismo del cobre, especificando su patogénesis, rasgos clínicos, diagnóstico y tratamiento.

Diapositiva 3:

El cobre es un oligoelemento importante de los sistemas biológicos; se requiere ingerir de 1-2mg/día. Su absorción, distribución y eliminación son altamente reguladas. Tiene múltiples funciones, empezando por su capacidad de asumir dos estados distintos de óxido-reducción (redox)—el oxidado (Cu^{+2}) y el reducido (Cu^{+})—que sirven como cofactor catalítico en la química de óxido-reducción, como la citocromo C oxidasa en la cadena de transporte de electrones para proporcionar energía. Otras enzimas también dependen del cobre, como la superóxido dismutasa—depuradora de radicales libres—,

la ferroxidasa para la absorción de hierro, la dopamina β -hidroxilasa para la síntesis de catecolaminas, la monoamina oxidasa para el metabolismo de catecolaminas, la tirosinasa para la formación de pigmentos, y la lisil oxidasa para la integridad de los tejidos. Por otro lado, existen algunos factores de transcripción cuprodependientes que regulan la expresión génica.

Diapositiva 4:

El cobre se absorbe principalmente en el duodeno, sin que el proceso se vea afectado por la cantidad de cobre almacenado en el cuerpo. El receptor transportador de cobre 1 (CTR1) se encarga de absorber el cobre a través de las células epiteliales del intestino. Una gran parte (25-60%) se transporta hacia fuera por la proteína ATP7A (una ATPasa tipo P que transporta el cobre a través de la membrana, mutada en la enfermedad de Menkes) a la superficie basolateral, a la circulación portal y al hígado. Esta proteína se expresa en el intestino y otros tejidos, mas no en el hígado. En otros tejidos, la ATP7A proporciona cobre a los orgánulos a fin de sintetizar ciertas enzimas como la peptidil- α -monooxigenasa, la tirosinasa y la lisil oxidasa. El resto del cobre se une a la metalotioneína y se pierde en las heces fecales mediante la descamación de las células epiteliales del intestino, perdiéndose también una pequeña cantidad en la orina. En el hígado, el cobre puede almacenarse, o bien transportarse, unido a la apoceruloplasmina como ceruloplasmina, a la circulación sistémica, o se excreta al lumen intestinal tras la excreción biliar.

Diapositiva 5:

El cobre entra al hígado a través del CTR1 y luego forma complejos con metalotioneína o glutatión. El cobre se ve auxiliado por varias proteínas chaperonas y se transporta a proteínas y organelos específicos para la síntesis de ciertas enzimas celulares. También se incorpora a la apoceruloplasmina en el aparato trans-Golgi con la ayuda de la proteína ATPasa tipo P ATP7B (un producto del gen responsable de la enfermedad de Wilson) que transporta el cobre a través de la membrana para formar ceruloplasmina que entra a la circulación sistémica. Ante un aumento en el contenido de cobre hepatocelular, la

ATP7B se reubica a un compartimento vesicular cerca de la membrana canalicular para provocar la excreción del cobre en la bilis. Cuando la concentración de cobre es baja, la ATP7B incorpora cobre a la apoceruloplasmina para generar holoceruloplasmina, pero ante concentraciones altas de cobre, expedita la excreción de cobre a través del sistema biliar. De modo que la ATP7B funciona como dispositivo sensor y de monitoreo del cobre dentro de los hepatocitos. El complejo cobre-glutati6n a trav6s del transportador de aniones org6nico multiespec6fico canicular es otra ruta menor de excreci6n hepatocelular de cobre.

Diapositiva 6:

Existen dos trastornos, los cuales son errores cong6nitos de metabolismo del cobre que est6n bien caracterizados pero poco comunes en la naturaleza. Se trata de la enfermedad de Wilson y la enfermedad de Menkes. Ambos trastornos se deben a una mutaci6n en las ATPasas tipo P transportadoras de cobre: ATP7B y ATP7A, respectivamente. Por otro lado, existe un conjunto de trastornos que se deben a una combinaci6n de causas ambientales y gen6ticas: las toxicosis c6plicas infantil e idiop6tica, y la cirrosis infantil end6mica tirolesa.

Diapositiva 7:

La enfermedad de Wilson es un trastorno recesivo autos6mico monog6nico de toxicidad c6prica. La mutaci6n puede ocasionar defectos estructurales o funcionales en la prote6na, provocando enfermedades graves. Como ya se mencion6, el producto de este gen, la ATP7B, se requiere para la s6ntesis de ceruloplasmina enzim6ticamente activa y para la excreci6n del cobre por la bilis. Cuando falla el funcionamiento de esta prote6na, se excreta menos cobre, y 6ste se acumula a niveles patol6gicos en el h6gado. El exceso de cobre en el h6gado supera la capacidad de almacenamiento de metalotione6na, por lo que el cobre se deposita en los lisosomas, mismos que por estr6s oxidativo y radicales libres, median el da6o a las mitocondrias hep6ticas, ocasionando inflamaci6n y da6o a los hepatocitos. Esto se derrama al plasma, dando por resultado la toxicidad de 6rganos extrahep6ticos, incluyendo el cerebro, la c6rnea y los eritrocitos.

Diapositiva 8:

Las manifestaciones principales de la enfermedad de Wilson tienen que ver con los sistemas hepático, neurológico/psiquiátrico, oftalmológico, y renal. Se observa la manifestación hepática en forma de fatiga, anorexia, dolor abdominal, náuseas, ictericia (autolimitante), coagulopatía severa y encefalopatía, debido a la esteatosis, inflamación, fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepáticas. La anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa resulta de los efectos tóxicos directos del cobre en las membranas de los glóbulos rojos. El cobre se deposita en el cerebro principalmente en los ganglios basales, ocasionando síntomas del parkinsonismo, como la disartria, la torpeza, los temblores, el babeo, los trastornos de marcha, la facies de máscara, y el deterioro de la caligrafía. A veces se observan síntomas psiquiátricos como los cambios de personalidad, la depresión y la ansiedad. Los síntomas oftalmológicos delatan la presencia de gránulos ricos en cobre y azufre en la membrana Descemet de la córnea, provocando un anillo marrón dorado o una decoloración verdosa en el limbo, conocido como Anillo de Kayser-Fleischer bajo una lámpara de hendidura. Los síntomas renales asociados pueden ser hematuria microscópica o el síndrome de Fanconi.

Diapositiva 9 y Diapositiva 10:

Los criterios de Leipzig, publicados por la Asociación Europea para los Estudios del Hígado y validados en adultos y niños, deben utilizarse para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Se toman en cuenta datos clínicos y de laboratorio para establecer el diagnóstico. Los datos clínicos incluyen la presencia de anillos de Kayser-Fleischer y manifestaciones neurológicas. Las pruebas de laboratorio incluyen las de ceruloplasmina, cobre en orina,

prueba de Coombs para anemia hemolítica, cobre hepático, y las pruebas moleculares para detectar mutaciones en el gen ATP7B. Cuando se tiene una puntuación de 1-2, se excluye la enfermedad de Wilson, mientras que una puntuación de 3 indica que deben

realizarse evaluaciones adicionales. Se establece el diagnóstico cuando se arrojan 4 puntos o más.

Diapositiva 11:

Existen más de 600 mutaciones del gen *ATP7B*. En la mayoría de los casos se trata de mutaciones con cambio de sentido, habiendo pocas mutaciones para poblaciones específicas. Cuando se identifican mutaciones en ambos alelos del examinado, se puede hacer un diagnóstico confiable de la enfermedad de Wilson. La manera de detectar las mutaciones es realizando pruebas genéticas directas, con enfoque en el análisis de secuencia de focos de mutación en el *ATP7B*.

Diapositiva 12:

Los quelantes de cobre, como la penicilamina, promueven la excreción de cobre por la orina, inhiben la acumulación de cobre en los lisosomas hepatocelulares, y solubilizan el cobre para su movilización fuera de estas partículas. También inhiben la reticulación del colágeno y tienen algunas propiedades inmunosupresoras. La trientina, o dihidrocloruro de trietilenetetramina, es el tratamiento usual de segunda línea para pacientes que no toleran la d-penicilamina. La trientina sirve como quelante de cobre y aumenta la excreción del cobre por la orina; es posible que interfiera además con la absorción del cobre por el intestino. Las sales de zinc aumentan la síntesis de la proteína metalotioneína en el intestino a fin de atrapar el cobre depositado en las células intestinales y que se excreta en las heces fecales. Como la penicilamina es un antagonista de pirodoxina, se recomiendan suplementos de esta vitamina. En casos graves de insuficiencia hepática, puede resultar necesario un trasplante de hígado. Sin embargo, en casos de detección oportuna de la enfermedad y buen cumplimiento del tratamiento, se puede tener un pronóstico excelente.

Diapositiva 13:

La enfermedad de Menkes es una enfermedad recesiva hereditaria vinculada al X causada por una mutación del gen *ATP7A*. Este gen se expresa en todos los tejidos

menos el hígado. Las proteínas ATP7A y ATP7B funcionan como sensores de la concentración intracelular de cobre. La ATP7A funge como una bomba intracelular que transporta el cobre a la red trans-Golgi para su incorporación a enzimas que requieren cobre, incluyendo la dopamina beta-hidroxilasa; por otro lado, media la eliminación del cobre de las células.

Diapositiva 14:

Las mutaciones de este gen se asocian con la pérdida de funciones, y con un transporte defectuoso de cobre a través del intestino, cerebro y placenta. En el intestino se acumula un exceso de cobre porque falla el flujo de cobre, dando por resultado una insuficiencia de cobre para varias enzimas cuprodependientes y por consiguiente, una reducción en sus actividades. En la barrera hematoencefálica se ve obstaculizado el flujo de cobre, por lo que se acumula cobre en estas células y deja de absorberse en el cerebro.

Diapositiva 15:

Entre los rasgos clínicos asociados están la hipotermia y la degeneración neuronal en los hemisferios cerebrales, cerebelo y tractos espinocerebelosos, con fenómenos asociados como la desmielinización, la discapacidad intelectual y el retraso del crecimiento; por otro lado está el rostro querúbico con anormalidades del pelo, que se ve áspero y despigmentado (cabello crispado como lana de acero); los cambios del esqueleto debido a defectos del tejido conjuntivo, como las costillas ensanchadas y cóncavas y la formación de espolones laterales y mediales en las metáfisis proximales o distales del fémur y húmero con fracturas de hueso. Se encuentran niveles bajos de cobre en, por ejemplo, plasma, hígado y cerebro, mientras que se ha documentado acumulación excesiva en otros tejidos, como la mucosa intestinal, los riñones y la placenta.

Diapositiva 16:

No existe una única prueba sensible y específica que diagnostique las enfermedades relacionadas con el cobre. Se disminuyen el cobre y la ceruloplasmina en suero, lo cual es confiable solo después de las primeras 6 semanas de vida. Se observa una disminución del cobre hepático y un aumento de la excreción de cobre en la orina. Se puede facilitar la detección temprana si se observan niveles elevados de dihidroxifenilalanina (DOPA) y ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) con una reducción de neuroquímicos como la epinefrina y la norepinefrina y sus metabolitos. El funcionamiento defectuoso de la dopamina β -hidroxilasa también ocasiona un aumento de las proporciones de AHV/AVM. Se excreta más β 2-microglobulina en la orina.

Diapositiva 17:

Se observan diversas mutaciones en el gen ATP7A en la enfermedad de Menkes. Se recomienda administrar histidinato de cobre lo más pronto posible. A falta de diagnóstico y tratamiento oportunos, el pronóstico es malo.

Diapositiva 18:

Una variante alélica más leve de la enfermedad de Menkes es el síndrome del cuerno occipital, ocasionado por un defecto de sitio de empalme con fugas o mutaciones hipomórficas con cambios de sentido en el gen ATP7A, dejando un 20-30% de actividad residual. Entre los síntomas observados está la disautonomía relacionada con una deficiencia de dopamina- β -hidroxilasa y tejido conjuntivo.

Diapositiva 19:

El síndrome de toxicosis cúprica infantil abarca la toxicosis cúprica que ocurre entre bebés y niños pequeños en muchas partes del mundo. Por lo general se asocia con niveles altos de cobre hepático, provocados por concentraciones altas de cobre en el agua potable o alimentos. La cirrosis infantil de la India (CII), que se limita al

subcontinente Indio, se da en bebés que se alimentan de leche almacenada en vasijas de latón o cobre. Se caracteriza por un aumento de cobre en el hígado, orina y suero, lo que ocasiona una cirrosis hepática de avance acelerado. Se ha vuelto muy poco común gracias a la educación de familias para que eviten cocinar, comer y servir alimentos en vasijas de cobre y latón. La toxicosis cúprica idiopática se parece a la CII, y hasta se conoce como una enfermedad semejante a la CII, pero se debe a concentraciones altas de cobre en el agua potable o alimentos, como en el caso del agua de manantial contaminada en la cirrosis infantil endémica tirolesa. Se sospecha asimismo que se trata de un trastorno muy poco común que se debe a un defecto genético no especificado.

Diapositiva 20:

La existencia de prometedores modos de detección y terapia auguran nuevos caminos. Se está desarrollando el programa de valoración de neonatos para permitir la detección temprana y por consiguiente el tratamiento oportuno de pacientes con la enfermedad de Menkes y el síndrome del cuerno occipital. Como innovación terapéutica se está intentando la terapia génica mediada por adenovirus y la terapia génica dirigida al hígado para tratar la enfermedad de Wilson, con el fin de permitir una vida saludable.

Diapositiva 21: Referencias

1. Schilsky ML. Wilson disease and related disorders. *Handb Liver Dis*. 2018;253–68.
2. Cox DW, Roberts EA. Chapter 76 – Wilson Disease [Internet]. Eleventh E. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Elsevier Inc.; 2016. 1270-1279.e2 p. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455746927000764>
3. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *NeurolClin* [Internet]. 2020;38(2):417–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.005>

4. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(1):103–13. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70190-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70190-5)
5. Hordyjewska A, Popiołek Ł, Kocot J. The many “faces” of copper in medicine and treatment. *BioMetals*. 2014;27(4):611–21.
6. Langley A, Dameron CT. Copper and anesthesia: Clinical relevance and management of copper related disorders. *Anesthesiol Res Pract*. 2013;2013.
7. Kaler SG, Packman S. Inherited Disorders of Human Copper Metabolism [Internet]. Seventh Ed. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier Inc.; 2014. 413– 443 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812535-9.00011-X>

Diapositiva 22: Declaraciones

Diapositiva 23: Gracias por parte de www.TraineeCouncil.org

Gracias por acompañarme en esta Cápsula de Medicina de Laboratorio sobre “**Trastornos del metabolismo del cobre**”.