



*Better health through  
laboratory medicine.*

## PEARLS OF LABORATORY MEDICINE

Título de la Cápsula : Trastornos del metabolism del cobre

Nombre de la presentadora: Dra Rachita Nanda

Afiliación: All India Institute of Medical Sciences, Raipur, INDIA

Coautor: Dr Sibasish Sahoo

Afiliación : All India Institute of Medical Sciences, Kalyani, INDIA

DOI:



# Contenido

- Metabolismo del cobre
- Trastornos del metabolismo del cobre
  - Patogénesis
  - Rasgos clínicos y diagnóstico
  - Tratamiento

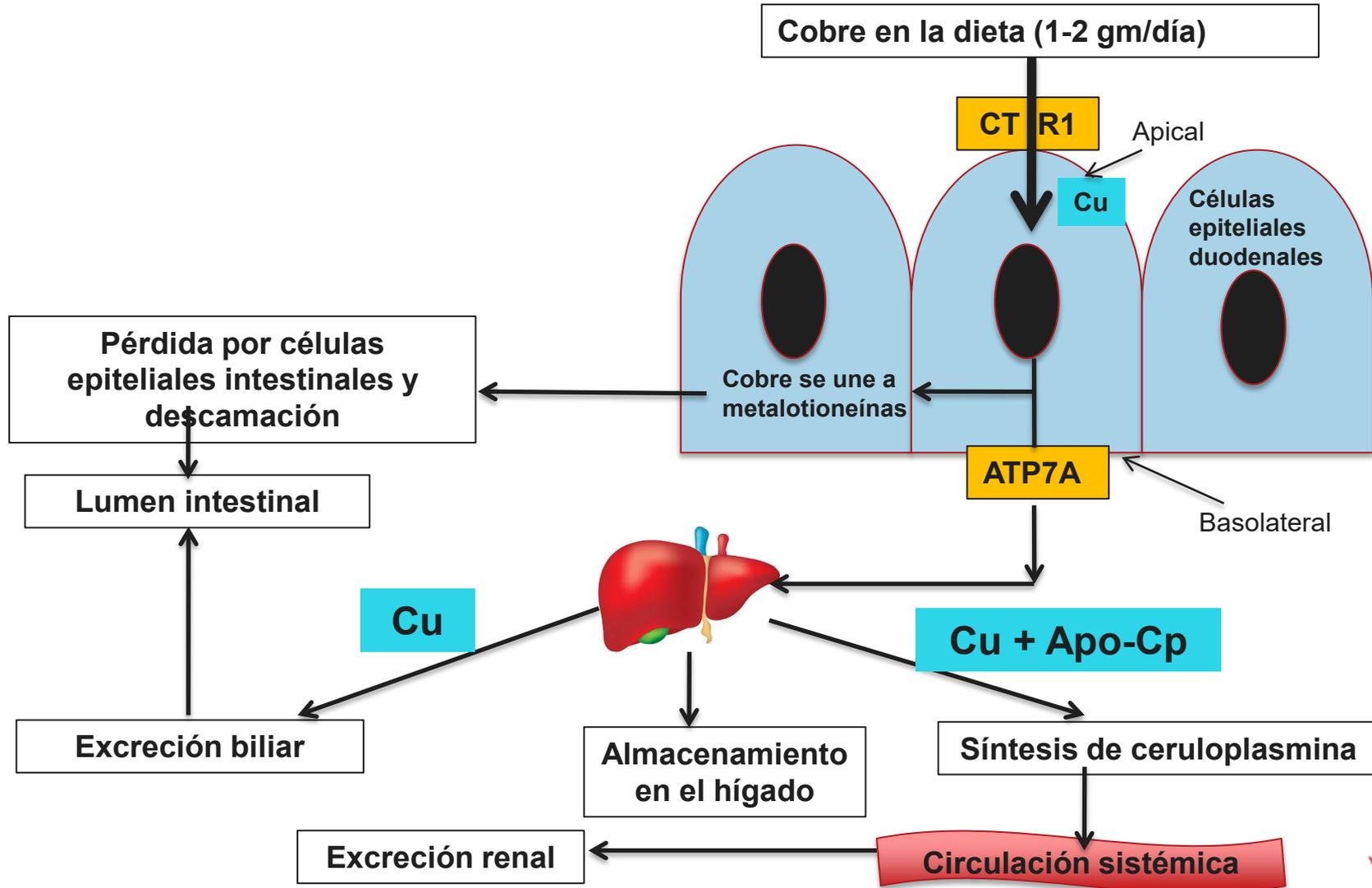


# Introducción

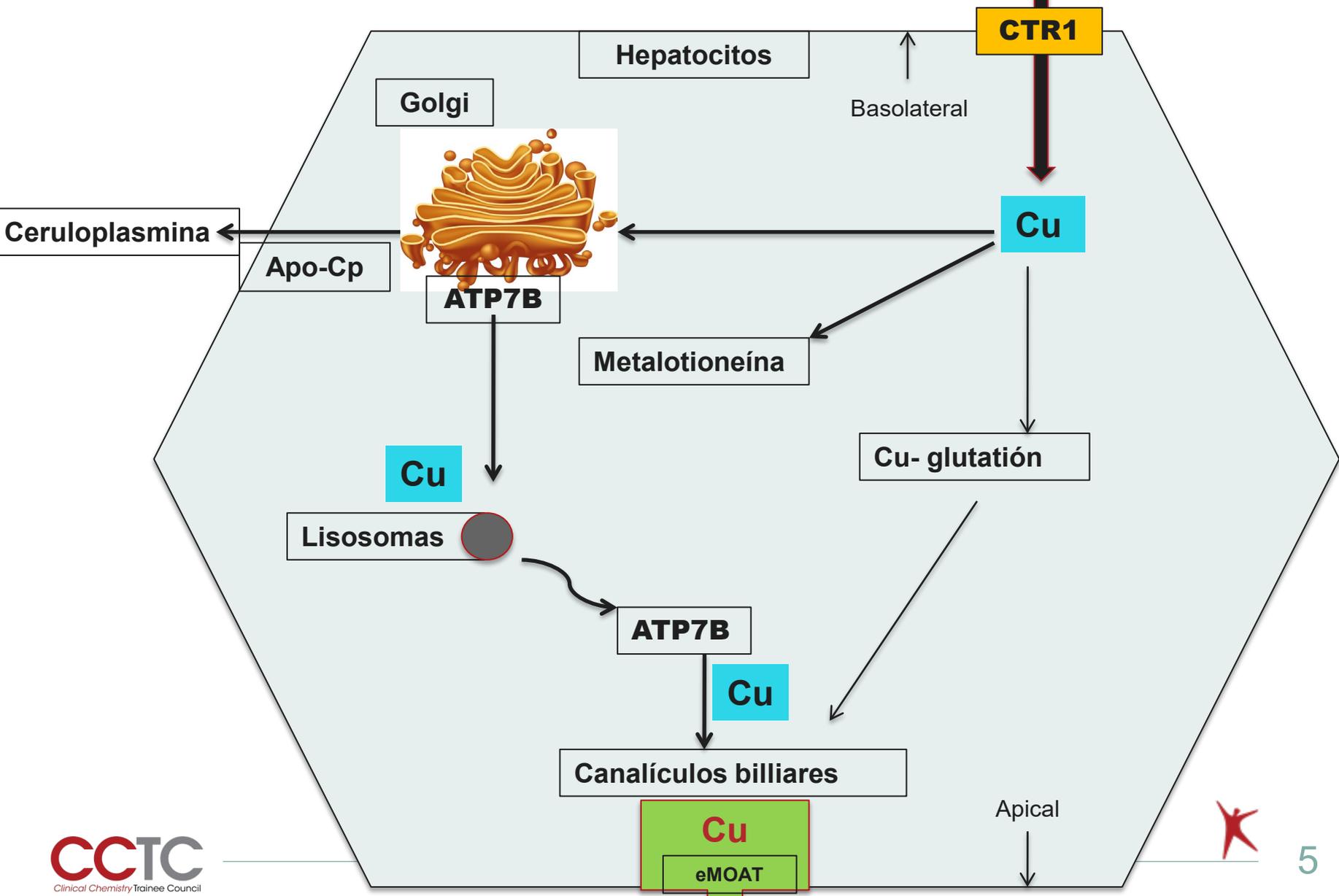
- Oligoelemento importante de los sistemas biológicos.
- Funciones
  - Rol en la reacción de oxido-reducción (citocromo C oxidasa: Cadena de transporte de electrones)
  - Superóxido dismutasa: Desintoxicación de las células
  - Ferroxidasa
  - Dopamina beta hidroxilasa: secreción de adrenalina, noradrenalina
  - MAO; metabolismo de catecolaminas
  - Tirosinasa: Melanina
  - Lisil Oxidasa: colágeno de enlace cruzado
  - Regulación de la expresión de los genes



# Absorción y excreción de cobre



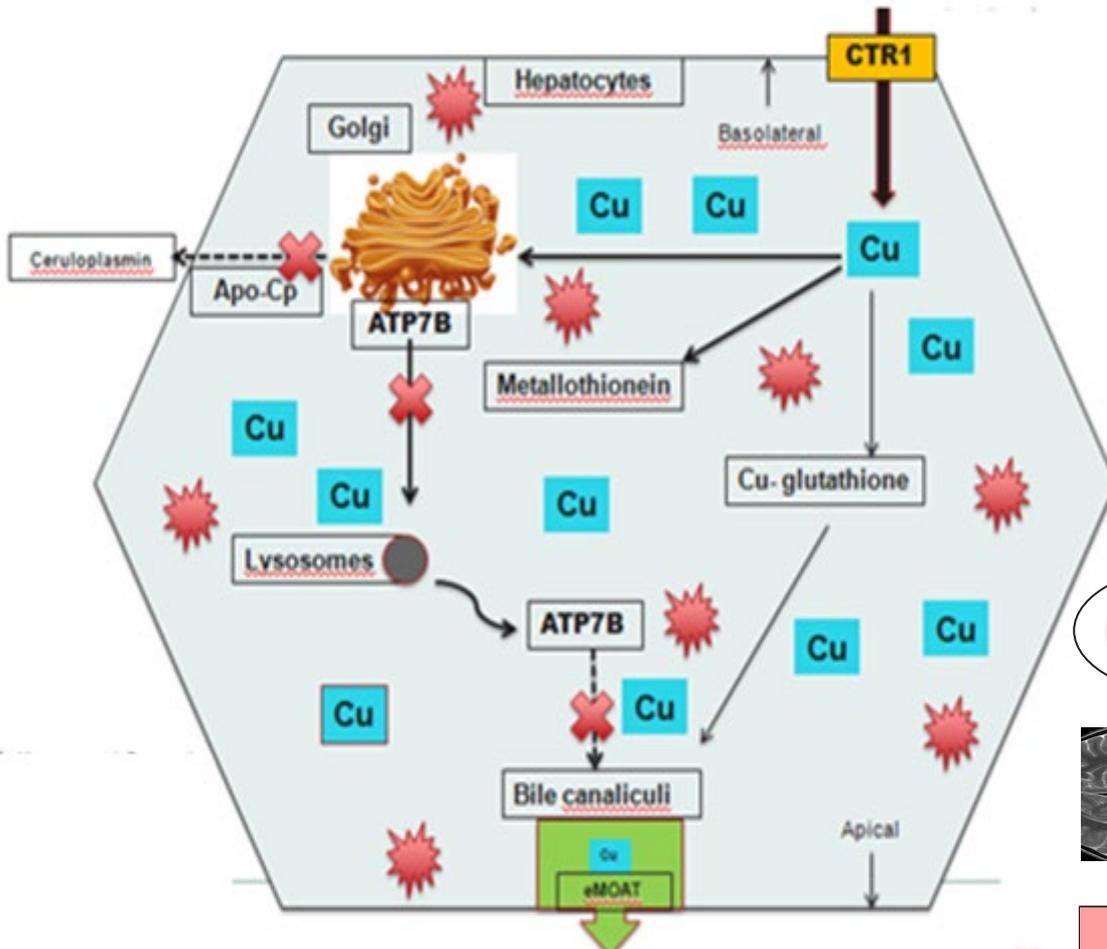
# Metabolismo hepatocelular de cobre



# Trastornos del metabolismo del cobre

- Enfermedad de Wilson - mutación de ATP7B
- Enfermedad de Menkes - mutación de ATP7A
  - Errores congénitos de metabolismo del cobre
  
- Síndrome de toxicosis cúprica en bebés y niños
  - Cirrosis infantil de la India (CII)
  - Toxicosis cúprica idiopática (TCI)
  - Cirrosis infantil endémica tirolesa (CEIT)



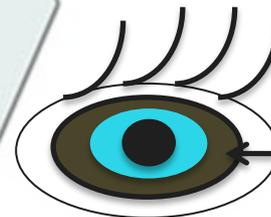


Disminución de excreción de cobre en heces fecales

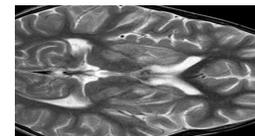


Inflamación y muerte de hepatocitos (mediadas por ERO)

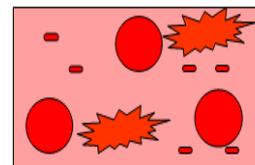
- Disminución de excreción de cobre en la bilis
- Disminución de unión de cobre con ceruloplasmina
- Aumento de cobre libre



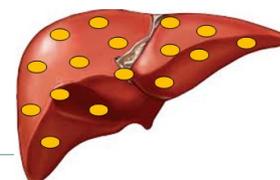
Anillo de Kayser-Fleischer



Degeneración hepatocelular

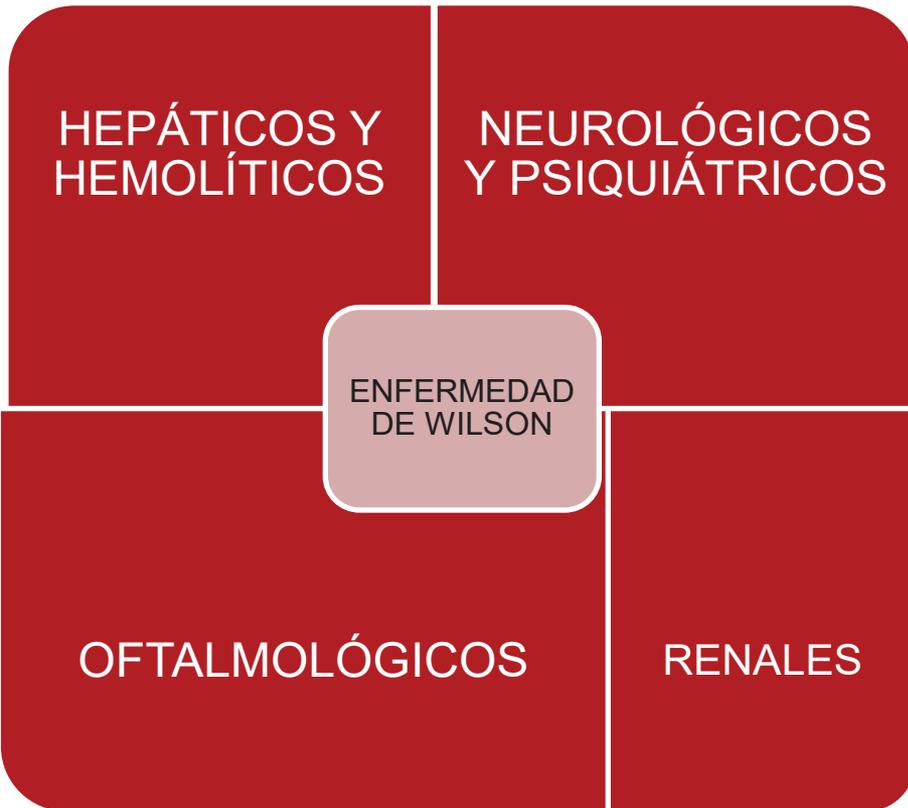


Hemólisis



Cirrosis

# Rasgos clínicos



- Hepáticos - Fatiga, anorexia, dolor abdominal, náuseas, ictericia (autolimitante), coagulopatía severa y encefalopatía.
- Hemolíticos - Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa
- Neurológicos - Disartria, torpeza, temblores, babeo, trastornos de marcha, facies de máscara y deterioro de la caligrafía.
- Psiquiátricos - cambios de personalidad, depresión y ansiedad.
- Oftalmológicos – Anillos Kayser-Fleischer; gránulos ricos en cobre y azufre depositados en la membrana Descemet de la córnea, ocasionando una decoloración marrón dorado o verdosa del limbo.
- Renales –hematuria microscópica y síndrome de Fanconi.

## Criterios diagnósticos para establecer enfermedad de Wilson

(Los criterios de Leipzig toman en cuenta datos clínicos y de laboratorio para el diagnóstico)

Hallazgo clínico o de laboratorio		Puntos
Anillos Kayser-Fleischer	Presentes	2
	Ausentes	0
Síntomas neurológicos o resultados de IRM	Severos	2
	Leves	1
	Ausentes	0
Ceruloplasmina en suero (g/L)	<0.1	2
	0.1–0.2	1
	Normal (>0.2)	0
Cobre en orina 24-h	>2 ×LSN	2
	1–2 ×LSN	1
	Normal	0
	Normal, pero >5 LSN después de D-penicilamina	2

LSN – límite superior de normal



## Criterios de Leipzig....cont.

Hallazgo clínico o de laboratorio		Puntos
Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa	Presente	1
	Ausente	0
Nivel total de cobre en el hígado (µmol/g)	>5 × LSN(>4)	2
	Aumentado (0.8–4)	1
	Normal (<0.8)	-1
	Presencia de gránulos positivos para rodanina	1
Mutación genética	Presente en ambos cromosomas	4
	Presente en 1 cromosoma	1
	Ausente	0
<b>Evaluación y puntuación total</b>	<b>Diagnóstico establecido</b>	<b>4</b>
	<b>Diagnóstico posible, se recomiendan más pruebas</b>	<b>3</b>
	<b>Diagnóstico poco probable</b>	<b>2 o menos</b>

# Análisis de mutaciones

- Más de 600 mutaciones del gen *ATP7B*.
- La mayoría son mutaciones con cambio de sentido, con pocas mutaciones para poblaciones específicas.
- Son raras las deleciones grandes.
- Se puede hacer un diagnóstico molecular confiable de la enfermedad de Wilson si se identifican mutaciones en ambos alelos del paciente.
- Prueba genética directa, con enfoque en el análisis de secuencia de los focos de mutación del *ATP7B*.



# Tratamiento

- Quelantes de cobre como la penicilamina.
- Trientina - tratamiento de segunda línea para pacientes intolerantes a la d-penicilamina.
- Sales de zinc.
- Suplementos de piridoxina.
- En casos extremos de insuficiencia hepática, puede resultar necesario un trasplante de hígado.
- Con buen cumplimiento, el pronóstico es excelente.

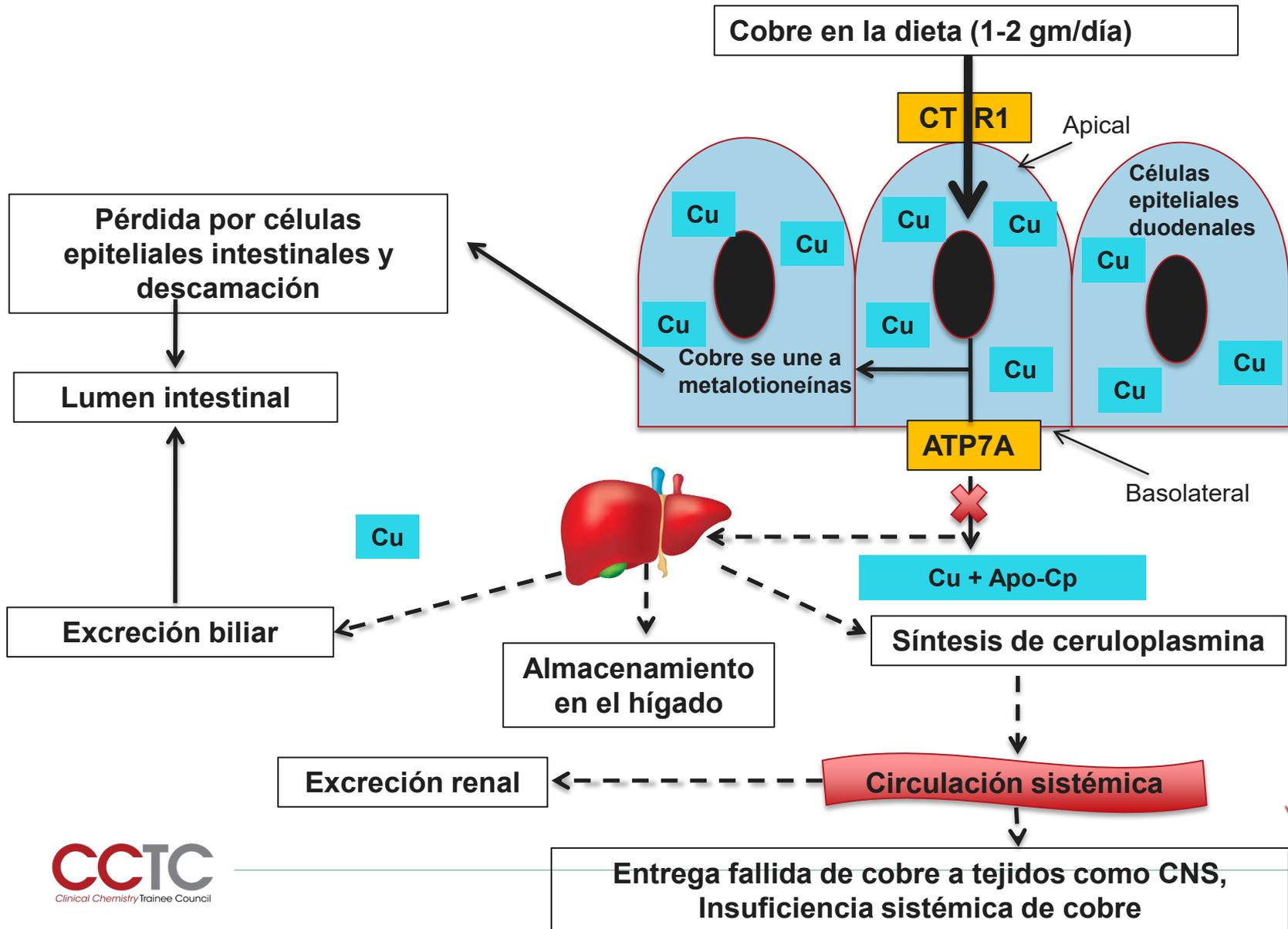


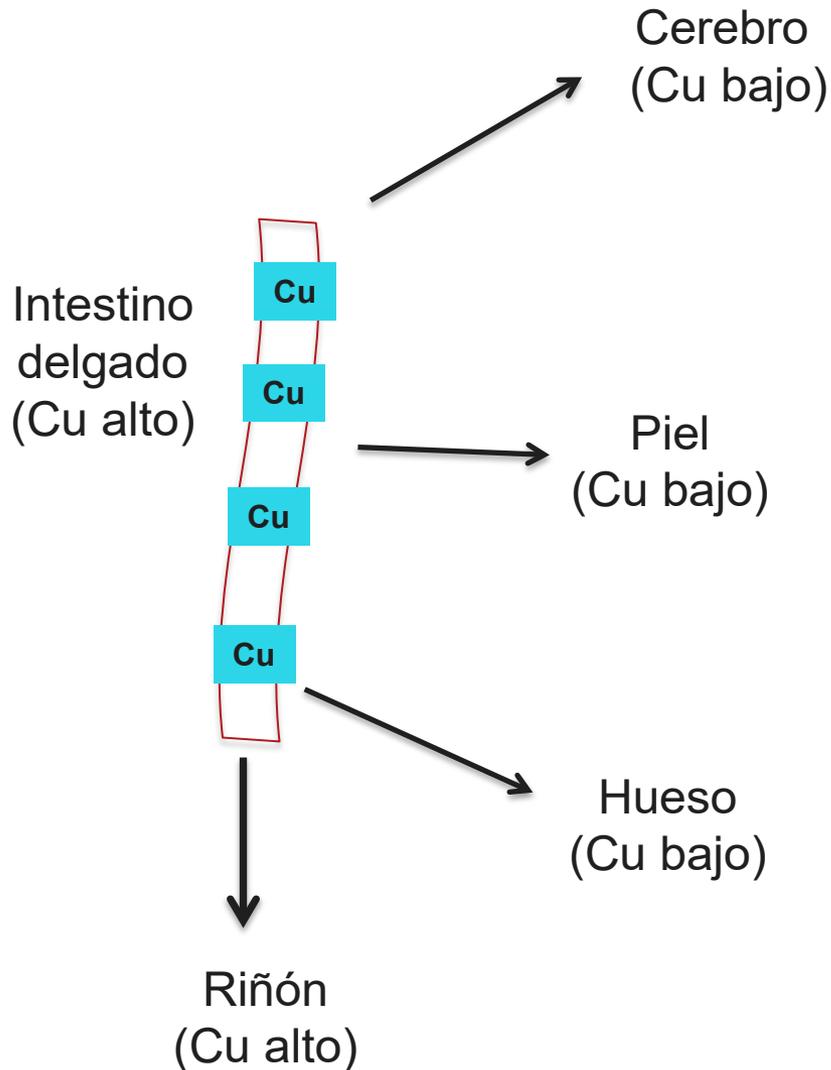
# Enfermedad de Menkes

- Defecto patológico recesivo vinculado al X en ATP7A(Xq21.1)
- Los dominios de la terminal N de la proteína ATP7A, y de ATP7B, se unen específicamente al cobre y sirven como sensores de la concentración de cobre intracelular.
- ATP7A se expresa en todos los tejidos menos el hígado.
- Se ubica en la red trans-Golgi y se mueve entre las ubicaciones del trans-Golgi y de la membrana de plasma, respondiendo a condiciones basales o condiciones de exceso de cobre, respectivamente.



# Patogénesis y rasgos clínicos





- Desmielinización
- Pérdida de neuronas en hemisferios cerebrales, cerebelo y tracto espinocerebeloso

- Rostro querúbico
- Cabello áspero despigmentado, como lana de acero
- Cabello frágil y quebradizo



- Huesos wormianos en las suturas lambdoidea y sagital
- Ensanchamiento o concavidad en el extremo anterior de las costillas
- Formación de espolones laterales o mediales en las metáfisis proximales o distales del femur o húmero

## Parámetros bioquímicos en la enfermedad de Menkes

- Disminución de cobre y ceruloplasmina en suero después de las primeras 6 semanas de vida.
- Disminución marcada de cobre hepático; puede aumentarse la excreción de cobre en la orina.
- Dihidroxifenilalanina (DOPA) y ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) elevados con disminución de norepinefrina o epinefrina y sus metabolitos.
- Dopamina-beta-hidroxilasa defectuosa ocasiona aumento de las proporciones de AHV/AVM (ácido homovanílico/ácido vanilmandélico) en la orina.
- Aumento de la excreción de  $\beta$ 2-microglobulina en la orina.



# Análisis de mutaciones y tratamiento

- Mutaciones diversas en *ATP7A* (0-15% de actividad residual).
- Administración de histidinato de cobre lo más pronto posible después del nacimiento.
- A falta de diagnóstico y tratamiento tempranos, el pronóstico es malo.



# Síndrome del cuerno occipital

- Variante alélica más leve de la enfermedad de Menkes.
- Fugas en el sitio de empalme o mutaciones hipomórficas con cambio de sentido en *ATP7A*.
- Se da el transporte de cobre mediado por *ATP7A* pero se salta el sistema nervioso central.
- Se observan síntomas de disautonomía relacionados con deficiencia de dopamina-beta-hidroxilasa y tejido conjuntivo.



## Cirrosis infantil de la India (CII)

- Se limita al subcontinente Indio.
- Ingestión de un exceso de cobre y latón por comer en vasijas hechas de dichos materiales, aunada a predisposición genética.
- Aumento de cobre en hígado, orina y suero, junto con cirrosis hepática de avance acelerado.
- Actualmente su incidencia es muy escasa.

## Toxicosis cúprica idiopática (enfermedad semejante a la CII)

- Trastorno poco común debido a defecto genético no identificado o a exposición excesiva a cobre ambiental (agua contaminada de manantial en cirrosis infantil endémica tirolesa).
- Dentro de dos años el niño desarrolla cirrosis progresiva grave sin enfermedad neurológica.

# Futuros caminos

- Valoración de neonatos para la oportuna detección y tratamiento de pacientes con enfermedad de Menkes y síndrome del cuerno occipital.
- Terapia génica mediada por adenovirus.
- Terapia génica dirigida al hígado para la enfermedad de Wilson.

# 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. *Neurol Clin* [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>

# Transparencia / Conflictos de interés potenciales

*Al presentar la Cápsula, la presentadora llenó el formato de transparencia para Química Clínica. Declaraciones y/o conflictos de interés potenciales:*

- **Empleo o liderazgo:** Sin declaraciones
- **Rol de consultor o asesor:** Sin declaraciones
- **Participación accionaria:** Sin declaraciones
- **Honorarios:** Sin declaraciones
- **Financiamiento de investigación:** Sin declaraciones
- **Testimonios periciales:** Sin declaraciones
- **Patentes:** Sin declaraciones



Thank you for participating in this  
*Clinical Chemistry* Trainee Council  
Pearl of Laboratory Medicine.

Find our upcoming Pearls and other  
Trainee Council information at  
[www.traineecouncil.org](http://www.traineecouncil.org)

Download the free *Clinical Chemistry* app  
on iTunes today for additional content!

Follow us:

