



Invenio

Universidad del Centro Educativo Latinoamericano

seciud@ucel.edu.ar

ISSN (Versión impresa): 0329-3475

ARGENTINA

2006

Raúl Alberto Pontón

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN: TRASTORNOS DEL
METABOLISMO DEL COBRE

Invenio, junio, año/vol. 9, número 016

Universidad del Centro Educativo Latinoamericano

Rosario, Argentina

pp. 131-151

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN: TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL COBRE

Raúl Alberto Pontón*

RESUMEN: En esta revisión bibliográfica se tratan algunos de los trastornos del metabolismo del cobre, ya sea de causa genética o ambiental. El gran progreso logrado en el conocimiento del metabolismo del cobre en las últimas décadas, ha permitido un tratamiento efectivo de algunos de estos trastornos con una base fisiopatológica y racional y un estímulo a la investigación para resolver los problemas pendientes.

Palabras claves: metabolismo del cobre – ceruloplasmina – metalotioneínas – herencia autosómica recesiva – herencia ligada a X

ABSTRACT: *Nutrition Related Diseases: Copper Metabolic Disorders*

In this bibliographic review some of copper metabolic disorders, whether genetic or environmental, are discussed. In the last decades the great advances in the research of copper metabolism has allowed on a physiopathological and RACIONAL basis an effective treatment of some of these disorders, and has constituted a stimulus for research engaged in solving pending problems.

Key words: copper metabolism – Ceruloplasmin – Metallothioneins – autosomal recessive inheritance – linked inheritance

Enfermedad de Wilson: degeneración hepatolenticular (WND)

Introducción

La Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular) es un proceso autosómico recesivo, caracterizado por un depósito intracelular anormal de cobre (Cu) en las células hepáticas, que tiene como consecuencia la producción de lesiones degenerativas en el hígado, cerebro y otros tejidos.

El diagnóstico de la Enfermedad de Wilson en pacientes que presentan algún tipo de enfermedad hepática, posibilita el tratamiento precoz de la misma, ya que actualmente se dispone de tratamiento eficaz, y el consejo genético permite el diagnóstico presintomático de la enfermedad y el tratamiento oportuno.

La Enfermedad de Wilson sin tratamiento es mortal.

La enfermedad es causada por una mutación en el gen ATP7B, situado en el locus 13q14.3-q21.1.

*. *Raúl Alberto Pontón* es Médico Pediatra, graduado en la Universidad Nacional del Litoral. Se desempeña como profesor titular de las cátedras de Nutrición Infantil y de Fisiopatología y Dietoterapia Infantil, de la carrera de Licenciatura en Nutrición, en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. E-mail: raulponton@arnet.com.ar

Historia

Los primeros casos descritos bajo diferentes nombres y formas clínicas, fueron relatados por Westphal en 1883 y Gowers en 1906, luego en el año 1912 S.A. Kinnier Wilson unificó el cuadro describiéndolo como una degeneración familiar progresiva del núcleo lenticular, asociada a cirrosis hepática. En 1902 Kayser describió el signo casi patognomónico de la enfermedad, que sin embargo no se relacionó inicialmente con la misma. Mandelrote relacionó esta enfermedad con anomalías en el metabolismo del cobre, por la elevada excreción urinaria de este elemento (Amorin Diaz). Walshe (1996) dió una revisión del trasfondo histórico del tratamiento de la enfermedad de Wilson, comenzando con BAL (British antilewisite), el cual tenía problemas prácticos, y continuando con el agente quelante EDTA con resultados decepcionantes y finalmente con penicilamina (Walshe, 1956). Entonces, casi de la noche a la mañana, la Enfermedad de Wilson se convirtió en uno de los pocos errores congénitos del metabolismo que tenía un tratamiento efectivo. Tan exitoso fue este tratamiento con D-penicilamina, que el hecho de que las sales de zinc pudieran interferir en la absorción del cobre y pudieran ser una terapéutica de valor pasó totalmente desapercibido. Hoogenrad y van der Hamer (1983) describieron el uso de las sales de zinc. El tercer agente “decuperante”, desarrollado en la década del 70, fue la trietilenetetramina como dihidrocloruro (Trientine). Walshe (1996) afirmó que un mayor y tal vez inesperado problema cuando se inicia el tratamiento es dar un razonable pronóstico de seguridad. Esto puede ser relacionado con el gran número de mutaciones diferentes y componentes héterocigotas, resultando en una variada presentación de formas clínicas y diferentes respuestas al tratamiento. Esto promueve la cuestión de si el deterioro inicial visto en algunos pacientes después de comenzar el tratamiento, puede ser debido a los radicales libres liberados en exceso, que no cuentan con la capacidad de ser removidos por el organismo. El sugirió que la administración simultánea de barredores (*scavengers*) de radicales libres, como el alfatocoferol, podría ayudar a resolver el problema.

Se estima que la prevalencia mundial de la Enfermedad de Wilson es de 30 por millón, con una frecuencia del gen de 0,56% y una frecuencia de portadores de 1 en 90. Una alta prevalencia existe en Cerdeña, donde son identificados 10 a 12 casos nuevos por año (Figus y otros,1995) y también en otros países de la cuenca mediterránea.

Patogenia

Normalmente el cobre absorbido a través de la mucosa intestinal, es transferido mediante la histidina-cobre directamente al hígado, mientras permanece transitoriamente unido a la albúmina en la sangre portal en forma de depósito (Danks,1988). Excepto en la sangre portal, el cobre se encuentra en su mayor proporción (90%) unido a la céruloplasmina plasmática (Henkin y colabs,1973), mientras la céruloplasmina y numerosas metalotioneínas ligan el cobre cuando es transportado entre las células, en el interior de éstas y a los sitios de síntesis enzimática (Danks,1988).

Durante la vida fetal el hígado contiene gran cantidad de cobre y de proteínas sulfu-
radas (metalotioneínas) fijadoras del cobre, mientras que los niveles séricos de céruloplas-
mina y cobre son bajos (la mayor parte del cobre sérico se encuentra en la céruloplasmina).
Las bajas concentraciones séricas de cobre al nacer, son probablemente el resultado de la
limitada capacidad del feto para sintetizar céruloplasmina (Fomon y colabs, 1996). Durante
la lactancia la concentración sérica de céruloplasmina aumenta en proporción al incremento
de la concentración sérica del cobre (Henquin y colbs, 1973; Salmenperä y colabs, 1986/1989).

En la Enfermedad de Wilson, existe una alteración en la incorporación del cobre a
la céruloplasmina, lo que conduce a una acumulación difusa del mismo en el citosol de las
células hepáticas, cuando estos depósitos celulares son superados el cobre se distribuye en
otros tejidos.

Los cambios producidos en los ganglios basales del cerebro, y en las células hepá-
ticas como consecuencia de la acumulación de cobre, conducen a diversas manifestacio-
nes neurológicas y cirrosis.

El cobre es un potente inhibidor enzimático, sobre la piruvato-oxidasa cerebral y
las ATPasas de las membranas celulares, provocando disminución en el contenido celular
de ATP, fosfocreatina y potasio y alterando de esta forma los potenciales de membrana;
también inhibe la vía de la glucólisis y las ATPasas de las membranas microsomales.
(Balistreri, 1992).

Es posible que la mutación del gen controlador en la enfermedad de Wilson mantenga
el patrón fetal en el manejo del cobre (Balistreri, 1992).

Shokeir y Shreffler (1969) sostienen la hipótesis de que una de las funciones de la
céruloplasmina es transferir cobre hacia las enzimas que lo contienen, como la citocromo-
oxidasa. Esta hipótesis tiene sustento en la acentuada reducción de la actividad de la cito-
cromo-oxidasa en la Enfermedad de Wilson, y en la moderada reducción de la misma en
las hétérocigotas.

Kooy y otros (1993) determinaron que el locus de la enfermedad de Wilson está
situado en la unión de las bandas q14.3 y q21.1 del cromosoma 13.

Manifestaciones clínicas

El anillo de Kayser-Fleischer se observa en la periferia de la córnea, como un anillo
oscuro que representaría depósitos de cobre por debajo de la membrana de Descemet, que
puede faltar en enfermos jóvenes que solo presentan hepatopatía, aunque siempre está
presente en enfermos con manifestaciones neurológicas. (Balistreri, 1992).

Una coloración azul en las lúnulas de las uñas de los dedos fue descrita por Bearn
y McKusick en 1958, y tendrían el mismo significado que el anillo de Kaiser-Fleischer.

En los enfermos más jóvenes, las manifestaciones son las de una enfermedad
hepática que puede adoptar diversas formas, desde una hepatomegalia asintomática (con
o sin esplenomegalia), una hepatitis prolongada o crónica, o la de un fallo hepático agudo
fulminante, finalmente la evolución puede ser la de una cirrosis criptogenética con ascitis,
várices esofágicas y hemorragias digestivas. (Balistreri, 1992).

Las alteraciones neurológicas y psiquiátricas, suelen aparecer después de la segunda década de la vida en la evolución natural de la enfermedad, y consisten en temblores intencionales que al principio pueden ser unilaterales, luego se van haciendo cada vez más amplios y generalizados (temblor aleteante: *flapping tremor*), sumiendo al enfermo en una discapacidad progresiva, aparecen luego disartria, distonía, coreoatetosis y rigidez. Un signo de afectación progresivo es el babeo y la sonrisa fija debida a la retracción del labio superior. Sin ningún tratamiento la evolución natural de la enfermedad lleva a que el enfermo quede postrado y muera en coma a los pocos años (Haslam, 1992)

También se asocia a esta enfermedad, la presencia de hipercalcemia y nefrocalcinosis, como fué descrito por Litin y otros (1959). Wiebers y cols (1979) observaron cálculos renales en 7 de 54 pacientes con enfermedad de Wilson, que serían debidos a defectos en la reabsorción tubular del calcio, según Azizi y cols (1989).

Hoppe y otros (1993) relataron el caso de un varón de 17 años, con una historia de 6 años de hipercalcemia, nefrocalcinosis y nefrolitiasis, en quien fue diagnosticada finalmente una enfermedad de Wilson.

De un estudio de 28 familias canadienses, Cox y colaboradores (1972) concluyeron que había al menos tres formas de Enfermedad de Wilson. En una forma atípica rara, los heterocigotas tenían alrededor del 50% de los niveles normales de céruloplasmina. Este gen puede haber provenido de familias germano-mennonitas. En dos formas típicas heterocigotas había niveles de céruloplasmina normales, si bien ellas pudieron ser identificadas por el descenso en la recuperación de cobre radiactivo en suero y céruloplasmina. Los autores denominaron a las formas típicas como tipo eslavo y tipo juvenil. El tipo eslavo tenía una edad de aparición tardía y predominantemente manifestaciones neurológicas. El tipo juvenil predominaba en grupos de Europa Occidental y algunos otros grupos étnicos, y comenzaba generalmente antes de los 16 años con manifestaciones hepáticas.

Ross y otros (1985) describieron un paciente en quien habían encontrado hepatosplenomegalia a la edad de 51 años, desarrolló temblor en la mano a los 52 y fue teniendo dificultades con la destreza manual a los 55. El diagnóstico de Enfermedad de Wilson fue hecho a los 58 años sobre la base de estudios del cobre sérico, urinario y hepático y a la histología del hígado, y a pesar de la ausencia de anillo de Kayser-Fleischer.

La Enfermedad de Wilson no se considera generalmente en pacientes de más de 30 años de edad que presentan enfermedad hepática sin signos neurológicos.

Danks y otros (1990) relataron 4 casos semejantes: 2 hombres, de 43 y 48 años de edad, y 2 mujeres, de 44 y 58. La mujer de 58 años había estado enferma por solo una semana y murió en 36 horas de fallo hepatorenal agudo. Una hermana había muerto de cirrosis y fallo hepático a los 28 años. El consumo de alcohol fue mínimo o estuvo completamente ausente en todos ellos y no se conocieron casos de hepatitis virales, ni fueron detectados autoanticuerpos.

Starosta-Rubinstein y colaboradores. (1987) relacionaron las manifestaciones clínicas con los signos encontrados en la resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro. Van Wassenaer-van Hall y otros (1995) también usaron RMN craneal para sus pacientes con Enfermedad de Wilson. Si bien la mayoría de sus imágenes mostraron anomalías de

los ganglios basales con atrofia cerebral generalizada, también notaron sutiles anormalidades en la sustancia blanca de algunos pacientes, particularmente en los haces dentado-rubro-talámicos, pontocerebelares y córticoespinales.

Kuan (1987) demostró manifestaciones de afectación miocárdica en Enfermedad de Wilson.

La presencia de condrocalcinosis y osteoartritis en Enfermedad de Wilson puede ser debida a la acumulación de cobre, en forma semejante a la acumulación de hierro en la artropatía de la hemocromatosis (Menerey, 1988).

Ferlan-Marolt y Stepec(1999) relatan desde Eslovenia el caso de una mujer de 24 años con una hepatitis fulminante por Enfermedad de Wilson, que fue acompañada por anemia hemolítica y la condujo a la muerte en pocas semanas. No presentó anillo de Kayser-Fleischer, ni síntomas neurológicos, hasta que desarrolló el flapping tremor del fallo hepático en los últimos días de vida.

Un estudio realizado por Gu y colaboradores (2000) en la función mitocondrial y en la actividad de la aconitasa en tejido hepático procedente de enfermos de Wilson, comparada con controles de tejido hepático de sujetos sanos, reveló una severa disfunción en el material procedente de pacientes de Enfermedad de Wilson. La actividad enzimática había decrecido como sigue: complejo I del 62%, complejos II+III del 52%, complejo IV del 33%, y aconitasa del 71%. Estos resultados no fueron debidos al tratamiento con penicilamina, ni colestasis, ni baja actividad de síntesis hepatocelular. Gu y colaboradores establecieron que la patente de los defectos enzimáticos sugiere que la formación de radicales libres y el consiguiente daño oxidativo, probablemente mediado por la acumulación mitocondrial de cobre, son factores importantes en la patogénesis de la Enfermedad de Wilson, y estos resultados proveen una base racional para el uso de antioxidantes en el tratamiento.

Tanto la Enfermedad de Wilson como la hemocromatosis, se caracterizan por la excesiva acumulación de cobre y hierro respectivamente, producen stress oxidativo y aumentan el riesgo de cáncer hepático. La presencia de alelos mutantes del gen supresor de tumores (GST) p53, puede ser un marcador biológico de daños producido por radicales libres de oxígeno y permitiría identificar el riesgo aumentado de cáncer. Hussain y otros (2000), determinaron la frecuencia de alelos mutantes de p53 en tejido hepático no tumoral de pacientes de Enfermedad de Wilson y hemocromatosis. Cuando compararon con controles normales, encontraron una alta frecuencia de transmutaciones de G:C a T:A en el codón 249 y de C:G a A:T y C:G a T:A en el codón 250 de tejido hepático de pacientes con Enfermedad de Wilson y una alta frecuencia de transmutaciones de G:C a T:A en el codón 249 de casos de hemocromatosis. Un 60% de los pacientes de Enfermedad de Wilson, y un 28% de los que tenían hemocromatosis, presentaron una alta expresión de óxido nítrico sintetasa inducible en el hígado, lo cual sugiere al óxido nítrico como fuente importante de stress oxidativo. Estos resultados son compatibles con la hipótesis de que la generación de especies de oxígeno-nitrógeno y de aldehidos no-saturados por la peroxidación lipídica, debidas a la sobrecarga de hierro y de cobre en la hemocromatosis y en la Enfermedad de Wilson, causan mutaciones en el gen supresor p53.

Li y otros(1991), encontraron evidencias morfológicas y bioquímicas que sugieren que la rata Long-Evans-Cinnamon (LEC), es un auténtico modelo animal de la enfermedad de Wilson. La toxicosis cúprica canina, un desorden autosómico recesivo, que se da en la raza Bedlington Terrier, se piensa que también es un modelo adecuado de la Enfermedad de Wilson.

En la rata LEC se desarrolla hepatitis aguda, alrededor de los 4 meses después del nacimiento, con signos clínicos similares a aquellos vistos en hepatitis fulminantes humanas, que algunas veces son la forma de comienzo de la Enfermedad de Wilson. Sobrevivientes de este ataque a menudo fatal, continúan sufriendo de hepatitis crónica, y usualmente desarrollan carcinoma hepatocelular a la edad de 12 meses. El cobre está anormalmente alto en el hígado de LEC, y la hepatitis puede ser prevenida por agentes quelantes del cobre como la D-penicilamina.

Terada y otros(1998) introdujeron ATP7BcDNA (clonado) en ratas LEC, usando adenovirus recombinante mediante liberación genética. El gen ATP7B codifica la síntesis de la proteína P de la ATPasa transportadora del cobre. Por estudios de inmunofluorescencia revelaron la expresión transgénica en el hígado y su localización en el aparato de Golgi. Además de esto, desde que la síntesis de holocéruoplasmina es perturbada en la rata LEC, los niveles plasmáticos de holocéruoplasmina y su actividad como oxidasa y como limitadora del cobre plasmático fue evaluada en las ratas LEC que recibieron ATP7BcDNA y de esta forma la función de la proteína P de la ATPasa. Terada y colaboradores (1998) concluyeron que la proteína ATP7B introducida, puede funcionar en el transporte de cobre acoplada con la síntesis de céruoplasmina y que el aparato de Golgi es probablemente el sitio para que la ATP7B manifieste su función.

Diagnóstico

Chowrimootoo y colaboradores (1998) hicieron el diagnóstico neonatal de la Enfermedad de Wilson midiendo isoformas de céruoplasmina, en sangre del cordón umbilical, y en sangre venosa de adultos sanos y de pacientes de Enfermedad de Wilson. Los niveles totales de céruoplasmina estaban reducidos en todos los especímenes neonatales. La isoforma plasmática asimismo, estaba significativamente reducida o ausente solamente en los pacientes con Enfermedad de Wilson, mientras que la isoforma biliar estaba reducida en neonatos sanos y en pacientes con Wilson. Los autores comentan que la medida de isoformas de céruoplasmina, puede permitir el diagnóstico neonatal en esta condición, antes de que puedan ocurrir daños sustanciales de los tejidos.

Gow y colaboradores (2000) relataron su amplia experiencia de 30 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Wilson, vistos en 2 centros australianos entre 1971 y 1998. Veintidós pacientes se presentaron con enfermedad crónica, el rango de edades fue de 7 a 58 años. Solo 14 de estos pacientes (64%) presentaron anillo de Kayser-Fleischer, 5 de los cuales tenían concentraciones de céruoplasmina bajas y excreción urinaria de cobre normal, 2 tenían niveles de céruoplasmina normales y alta excreción urinaria de cobre, y 7 tenían la clásica combinación de niveles bajos de céruoplasmina sérica y alto cobre urinario.

Ocho pacientes se presentaron con fallo hepático fulminante, con un rango de edades de 11 a 54 años, solo 6 de ellos tenían anillo de Kayser-Fleischer, 7 tenían cériuloplasmina sérica baja, y 4 de ellos tenían elevado el cobre urinario. Los otros estaban anúricos. El examen del hígado de estos 8 pacientes, tanto de las autopsias o del material obtenido después del trasplante, mostró cirrosis y elevado contenido de cobre. Los autores comentaron que el diagnóstico de la Enfermedad de Wilson dependió de la evaluación de las evidencias clínicas y de laboratorio de metabolismo anormal del cobre, y no de signos confiables aislados. Además los autores sugirieron que la Enfermedad de Wilson debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente y en cualquier edad, que presente inusuales anomalías hepáticas o neurológicas.

Tratamiento

Sokol y colaboradores.(1985) trataron con éxito una adolescente de 13 años con Enfermedad de Wilson fulminante con trasplante ortotópico de hígado. Polson y colaboradores (1987) relataron 2 casos que tuvieron dramática mejoría en la función neurológica, 3 ó 4 meses después de trasplante hepático ortotópico. Por otra parte Guarino y colaboradores. (1995) publicaron el caso de un hombre tratado con trasplante hepático ortotópico, que desarrolló en el postoperatorio mielínolisis del tronco encefálico y desarrolló nuevos signos extrapiramidales 19 meses después del trasplante.

Es necesario restringir el ingreso de cobre a menos de 1mg/día, por lo tanto se deben evitar alimentos como hígado, mariscos, nueces, otras frutas secas, y chocolates. Si el contenido de cobre en el agua es mayor de 0.1 mg/litro es necesario desmineralizar la misma (Balistreri,1992).

La Enfermedad de Wilson es tratada con eficacia con alguna de estas 3 drogas: D-penicilamina, trientine o acetato de zinc (Brewer y colaboradores,1987). En 1994 Brewer y colaboradores. relataron el tratamiento exitoso con acetato de zinc de 13 pacientes presintomáticos, identificados a través de *screening* en hermanos. Los niveles de cobre hepático en respuesta a algunos años de terapia con zinc, pudieron permanecer iguales o bajar, o subir solo transitoriamente. Esto refleja la inducción por el zinc de la metalotioneina hepática, la cual secuestra el cobre en un pool no tóxico. Los niveles hepáticos de cobre no necesitan ser medidos para manejar la terapia. La función hepática es bien preservada por la terapia con zinc, y los autores no observaron ninguna toxicidad en estos 13 pacientes. Además Brewer relató que ningún paciente desarrolló síntomas relacionados con la Enfermedad de Wilson.

Devesa y colaboradores (1995), relataron un embarazo sin inconvenientes, con el nacimiento de un recién nacido saludable en una mujer con Wilson que había sido tratada con el quelante del cobre trientine (trietilentetramina dihidrocloruro), porque había desarrollado nefrosis cuando fue tratada con D-penicilamina.

Hartard y Kunze (1994) relataron un embarazo exitoso en una paciente con Enfermedad de Wilson, tratada con D-penicilamina y sulfato de zinc, desde 3 años antes y durante el embarazo.

El tratamiento de pacientes con Enfermedad de Wilson que presentan manifestaciones neurológicas, es dificultoso porque la D-penicilamina a menudo provoca empeoramiento de su estado neurológico, y el zinc tiene baja actividad en estos pacientes. Brewer y colaboradores (2003) elaboraron un estudio abierto sobre 55 pacientes, no tratados previamente, con Enfermedad de Wilson neurológica y les administraron tetratiomolibdato, variando desde 120 a 410 mg. diarios por 8 semanas y luego siguieron por 3 años más. Solo 2 pacientes mostraron deterioro neurológico, comparados con un 50% estimado en pacientes tratados con D-penicilamina. Cinco de los 22 pacientes más nuevos, presentaron depresión de la médula ósea y 3 tenían elevación de las transaminasas. Estas cifras fueron más altas que en los primeros 33 pacientes y parecen haber sido debidas al aumento más rápido de la dosis. Los autores concluyeron que el tetratiomolibdato muestra excelente eficacia en pacientes con Enfermedad de Wilson con manifestaciones neurológicas. Con elevaciones rápidas de la dosis, pueden ocurrir efectos adversos como depresión medular y elevación de las transaminasas.

Enfermedad de Menkes (MK, MNK)

Enfermedad del pelo ensortijado (Kinky hair disease)

Enfermedad del pelo acerado (Steely hair disease)

Enfermedad del transporte de cobre (Copper transport disease)

Introducción

Esta es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de herencia recesiva ligada al sexo, causada por mutación del gen que codifica el polipéptido alfa ATPasa transportadora de cobre (Cu²⁺⁺). El síndrome del cuerno occipital (*occipital horn syndrome*) es causado por mutación en el mismo gen. Este gen está situado en el locus q12-q13 del cromosoma X.

Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Menkes y colaboradores (1962), en una familia de origen irlandés radicada en EEUU, como un trastorno recesivo ligado a X, y que estaba caracterizado por retardo en el desarrollo, cabello característico y degeneración focal cerebral y cerebelar. Los síntomas comenzaron al mes o a los 2 meses de vida y consistieron en hipotermia, hipotonía y convulsiones mioclónicas generalizadas con rápido progreso hacia la descerebración. Cinco varones fueron afectados, pero el gen pudo ser identificado por deducción a través de 4 generaciones. El fallo en el desarrollo llevó a los niños afectados a la atención médica a la edad de pocas semanas y la muerte ocurrió en el primer o segundo año de vida. El cabello era ralo y blanco y microscópicamente se mostraba retorcido (*pili torti*), variando de diámetro y con frecuentes fracturas a intervalos regulares a lo largo del tallo (*trichorrhexis nodosa*). Investigaciones bioquímicas exhaustivas mostraron como única anomalía consistente elevados niveles de glutamato.

Estos niños presentan una facies característica con mejillas mofletudas y sonrosadas. Son manifiestas las dificultades para la alimentación, relacionadas con el retardo del crecimiento, y son manifestaciones constantes la atrofia óptica y el retardo mental intenso.

El término “enfermedad del pelo ensortijado” (*kinky hair disease*), provee una designación útil para la detección de nuevos casos, desde que el cabello característico es un signo de fácil recuerdo, por el cual los médicos pueden ser alertados de esta condición (O’Brien, 1968).

Han sido descritos cambios en las metafisis de los huesos largos y tortuosidad en las arterias cerebrales (arterias en tirabuzón), y también fueron observadas estenosis y obstrucciones arteriales por Danks y colaboradores (1971). Ellos también observaron meta-cromasia con azul de toluidina en fibroblastos cultivados de estos pacientes.

Las alteraciones neuropatológicas consisten además de los defectos en la íntima de los vasos cerebrales, en degeneración focal de la sustancia gris y alteraciones intensas en el cerebelo, con desaparición del estrato granuloso interno y necrosis de las células de Purkinje (Haslam, 1992).

Goka y otros (1976) encontraron que fibroblastos cultivados de pacientes con Enfermedad de Menkes, tenían una concentración de cobre 5 veces mayor que la normal.

Gerard-Blanluet y otros (2004), describieron la presencia de cuernos occipitales en un caso clásico de Enfermedad de Menkes, causado por delección 8bp en el gen ATP7A. Ellos puntualizaron que “cuerno occipital” se refiere a una calcificación en forma de cuña, producida a nivel de la inserción de los músculos trapecio y esterno-cleido-mastoideo en el hueso occipital. Ellos sugieren que la presencia de tracción voluntaria sostenida en estos tendones hiperlaxos (en la Enfermedad de Menkes) unidos al cráneo, puede haber provocado microrrupturas, con calcificación como forma aberrante de reparación de las mismas. Gerard-Blanluet sugieren que la tracción voluntaria de estos importantes músculos de la estática humana, necesarios para el control voluntario sostenido de la cabeza, necesitan una supervivencia larga para el desarrollo de dicha calcificación en pacientes con Enfermedad de Menkes.

Danks y colaboradores (1972) presentaron evidencias de un defecto en la absorción intestinal de cobre. La deficiencia de cobre en animales conduce a cambios en el tejido conectivo, porque es interferida la formación de enlaces cruzados derivados de la lisina, para la formación de elastina y colágeno, pues la aminooxidasa responsable de la modificación inicial de la lisina, es una enzima cobredendiente. Esto puede explicar las anomalías arteriales. Los sorprendentes cambios en el cabello son probablemente resultado de la defectuosa formación de uniones disulfuro en la queratina, desde que este proceso es cobredendiente, y la deficiencia de cobre en las ovejas también conduce a la formación de lana con uniones cruzadas defectuosas (Collie y colaboradores, 1980). Menkes había enviado cabello de sus pacientes originales a la Australian Wool Commission, pero en esa época la Comisión no pudo identificar el problema (Menkes, 1972).

Peltonen y colaboradores (1983) encontraron muchas anormalidades similares del metabolismo del cobre y el colágeno en fibroblastos cultivados de 13 pacientes con Enfermedad de Menkes y 2 pacientes de síndrome de Ehlers-Danlos tipo IX. En ambos

trastornos los fibroblastos tienen un marcado incremento en el contenido de cobre y la velocidad de incorporación de Cu 64 en la metalotioneína o en la proteína semejante a la metalotioneína, como previamente se había establecido para las células de Enfermedad de Menkes. Tinciones histoquímicas, mostraron que el cobre estaba distribuido uniformemente a través del citoplasma en ambos tipos de células, esta distribución era consistente con acumulación en las metalotioneínas. Ambos tipos de células mostraron muy baja actividad de la lisil-oxidasa y aumentada extractabilidad del colágeno de nueva formación, pero no había anormalidades en la viabilidad celular, velocidad de duplicación, actividad de la prolil 4-hidroxilasa o en la velocidad de síntesis del colágeno. Especímenes de biopsia de piel de un paciente con síndrome de Ehlers-Danlos tipo IX, mostraron las mismas anormalidades en la actividad de la lisil-oxidasa y en la extractibilidad del colágeno. Fibroblastos de la madre de este paciente mostraron un aumento en la incorporación de Cu 64. Estas similitudes en los signos bioquímicos del síndrome de Ehlers-Danlos tipo IX y en la enfermedad de Menkes podrían indicar alelismo.

Menkes(1988), hizo una útil revisión, en la cual alistó 6 cuproenzimas, 5 de las cuales podían relacionarse con manifestaciones de este trastorno: tirosinasa por la depigmentación del cabello y palidez de la piel, lisil-oxidasa por el deshilachamiento y hendiduras en la íntima arterial (defectos en enlaces cruzados de la elastina y el colágeno), mono-amino-oxidasa por el pelo ensortijado, citocromo-c-oxidasa por la hipotermia y ascorbato-oxidasa por la desmineralización esquelética. La dopamina-beta-hidroxilasa es también una cuproenzima, cuyo rol en el fenotipo de la enfermedad del cabello ensortijado no ha sido aclarado aún.

Tres grupos independientes, en San Francisco (Vulpe y otros,1993), Oxford (Chelly y otros,1993), y Michigan (Mercer y otros,1993), clonaron un gen candidato para la Enfermedad de Menkes (MNK). Por la base de datos investigada con la secuencia predicha, Vulpe y colaboradores (1993), encontraron una proteína con fuerte homología con la ATPasa tipo P, una familia de proteínas integradas a las membranas, que usan un intermediario aspartil-fosfato para el transporte de cationes a través de las membranas. La proteína tiene las características de una proteína transportadora de cobre. Experimentos con el método Northern blot (manchado norteño), mostraron que el RNA mensajero del MNK está presente en un variado tipo de células y tejidos, excepto el hígado, en el cual la expresión está reducida o ausente. Esto es consistente con la observación de que el hígado es en gran parte no afectado en la Enfermedad de Menkes y no puede acumular exceso de cobre.

La proteína MNK está localizada en la malla del aparato de Golgi (trans-Golgi network,TGN) (Petris y colaboradores,1996). Estudios con células de ovario de hamsters chinos(CHO) resistentes al cobre, realizados por Petris y colaboradores, sugieren que la proteína MNK cicla entre el TGN y la membrana citoplasmática, dependiendo de la concentración de cobre dentro de la célula. Estas células variantes tienen amplificado el gen MNK, y como consecuencia sobrexpresan la proteína MNK y por extensión elevan el eflujo de cobre. El estudio consistió en someter a los cultivos celulares a medios con distintas concentraciones de cobre, y por inmunofluorescencia los autores demostraron que la proteína MNK está localizada predominantemente en TGN en condiciones basales normales, pero

cuando las células están expuestas a un exceso de cobre, rápidamente se reubican en la membrana citoplasmática, donde su función es provocar la salida del mismo.

Una serie de ratones mutantes jaspeados puede ser homóloga de la Enfermedad de Menkes (Hunt, 1974), asimismo el hamster mutante jaspeado también probablemente lo sea (Yoon, 1973). Brophy y otros (1988) estudiaron aneurismas aórticos en el ratón manchado ("blotchy mouse"), uno de la serie de ratones jaspeados; y encontraron que los animales afectados tenían un aumento progresivo de aneurismas con la edad, alcanzando el 100% dentro de los 6 meses, la mayoría de los cuales se encontraban en la aorta ascendente, con algunos en la aorta descendente y en segmentos abdominales. Algunos animales tenían múltiples aneurismas.

Frecuencia

Danks y colaboradores (1971), sugieren que la frecuencia puede ser de 1 en 40.000 nacimientos en Melbourne, más alto de lo que previamente se pensó, porque algunos pacientes pueden morir sin ser diagnosticados.

Tonnesen y otros (1991) estimaron que la frecuencia combinada de recién nacidos con Enfermedad de Menkes en Dinamarca, Francia, Holanda, Reino Unido y Alemania Occidental en el período 1976 a 1987, fue de 1 por 298.000. Ellos estimaron la frecuencia de la mutación para la Enfermedad de Menkes en 1.96×10^{-6} , basado en el número de casos de Enfermedad de Menkes nacidos durante el período.

Diagnóstico

El estado de portador de la Enfermedad de Menkes puede ser determinado por el examen microscópico del cabello, que revela distintas alteraciones como *tricolorrexis nudosa* (fracturas en el tallo del pelo) y *pili torti* (cabello retorcido). Moore y Howell (1985), encontraron *pili torti* en todos los varones afectados y en 43% de 28 portadores obligados o mujeres de riesgo. Cuando está presente, *pili torti* puede ser considerado, según su opinión, como un indicador confiable de heterocigosidad. Los cambios en las metafisis de los huesos largos se asemejan a los del escorbuto. La oxidasa del ácido ascórbico es cobredendiente.

Tumer y otros (1994), hicieron diagnóstico prenatal en el primer trimestre del embarazo usando una prueba con DNA específico.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes han muerto entre los 6 meses y los 3 años. Sander y otros (1988), relataron un paciente que sobrevivió hasta los 13,5 años.

La administración de cobre puede ayudar a la sobrevivencia. El tratamiento con vitamina C ha sido inefectivo (De Groot y otros, 1989).

Sherwood y otros (1989) tuvieron excelentes resultados con inyecciones subcutáneas de histidinato de cobre en dos pacientes con Enfermedad de Menkes no relatados

previamente. El histidinato de cobre es probablemente la forma con la cual el cobre atraviesa la barrera hemato-encefálica (Harter y Barnea, 1988).

Tumer y otros (1996), hallaron evidencias de la eficacia del histidinato de cobre, el cual está presente en forma natural en el suero y es cuantitativamente importante en el transporte del cobre, siendo la forma en que se realiza la mayor parte de las transferencias del cobre desde el intestino al hígado (Danks, 1988). Sin embargo el histidinato de cobre parece ser inefectivo cuando se comienza a administrar luego de los primeros meses de vida.

Asimismo en dos pacientes con este trastorno, no relatados previamente, que habían nacido prematuramente, y que recibieron tratamiento con histidinato de cobre precozmente, la respuesta fue favorable (Sherwood y otros, 1989), (Sarkar y otros, 1993). A la época del relato de Tumer, estos pacientes tenían 19 y 9 años de edad y presentaban un curso clínico leve, caracterizado mayormente por anomalías del tejido conectivo parecidas al síndrome del cuerno occipital.

Christodoulou y otros (1998) describieron el curso clínico prolongado de 4 muchachos con Enfermedad de Menkes de forma clásica, 3 de los cuales con manifestaciones severas, tratados desde la temprana infancia con histidinato de cobre parenteral, a quienes siguieron durante 10 a 20 años. Como consecuencia del tratamiento precoz, sus pacientes tuvieron un desarrollo mental normal o casi normal, pero desarrollaron muchas de las más graves anomalías somáticas del llamado síndrome del cuerno occipital, incluyendo severa hipotensión ortostática en 2 de ellos; uno de los pacientes hizo una manifestación no relatada anteriormente: esplenomegalia masiva e hiperesplenismo, como consecuencia de un aneurisma de la arteria esplénica. El paciente más antiguo tenía 20 años al tiempo del relato, y la hipotensión ha sido su problema desde la edad de 14 años, en que tuvo un episodio sincopal al ponerse de pie, asociado con bradicardia; el tratamiento con atropina resultó en un enérgico incremento de la frecuencia cardíaca y una rápida recuperación clínica, no subió la presión al sumergir la mano en agua helada y siguiendo la lógica, esto sugiere que la hipotensión postural tiene base en el sistema autónomo neurovegetativo. Seguidamente fue tratado con el agonista alfa-adrenérgico midodrine, en combinación con fludrocortisona. El paciente sufrió de diarrea crónica persistente desde la infancia.

Kanumakala y otros (2002), evaluaron los cambios en la densidad mineral ósea (*bone mineral density*, BMD) después de tratamiento con pamidronato en niños con Enfermedad de Menkes. Tres niños con Enfermedad de Menkes y significativa osteoporosis, con o sin fracturas patológicas, recibieron pamidronato por un año. Tuvieron un incremento de 34 a 55%, y de 16 a 36% en el contenido mineral óseo en la columna lumbar y en la densidad ósea respectivamente. No hubo efectos adversos con el pamidronato, por lo cual los autores sugieren que es un tratamiento efectivo para la osteoporosis en niños con Enfermedad de Wilson.

Síndrome del cuerno occipital (OHS)

Cutis laxa, ligado a X

Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo cuerno occipital (antiguamente EDS IX)

Introducción

Se trata de un trastorno causado por mutación en el gen que codifica el polipéptido alfa de la ATPasa transportadora de cobre (Cu 2⁺⁺), como ocurre también en la enfermedad de Menkes. Este gen está situado en el locus q12-q13 del cromosoma X.

Manifestaciones clínicas

Lazoff y colaboradores (1975) describieron un inusual síndrome en un varón de once años y en dos tíos maternos, quienes presentaban “cuernos” óseos, situados simétricamente a cada lado del agujero occipital y apuntando hacia abajo, estos eran visibles radiológicamente. Una larga historia de frecuentes heces sueltas y uropatía obstructiva requirió en uno de los tíos una derivación ileal, y un leve retardo mental fue otro de los signos presentes. Había alguna sospecha de que el abuelo materno tenía el mismo problema, de manera que la herencia autosómica dominante de baja penetración no podía ser excluida. Este síndrome es el mismo que el Cutis laxa ligado a X.

Byers y colaboradores (1976) encontraron deficiencia de lisil-oxidasa en varones afectados en una familia con aparente Cutis laxa ligado a X. Tres varones afectados, cada uno emparentado a través de mujeres, que de niñas presentaron laxitud articular, que con el crecimiento había desaparecido. Tenían nariz aguileña y *philtrum* largo característicos del síndrome, en un caso *pectus excavatum* y *carinatum*, que fué tan severo, que requirió cirugía reparadora poco después del nacimiento. Dos primos requirieron atención médica por infecciones urinarias recurrentes, debido a múltiples divertículos de la vejiga.

MacFarlane y otros (1980), estudiaron dos parientes con un desorden ligado a X, que en general parecían caer en la categoría de Ehlers-Danlos, pero tenían algunos otros signos como: divertículos vesicales, obstrucción del cuello vesical, varicosidades marcadas, y radiológicamente presentaban cuernos occipitales, clavículas anchas y cortas, y huesos del carpo fusionados. Hall (1980) encontró que los niños estudiados por Byers y colaboradores (1976), también tenían cuernos occipitales y diarrea, signos que también estaban presentes en las familias descritas por MacFarlane. La edad en que los pacientes fueron estudiados es determinante en todo caso, de que el desorden fuera etiquetado como Cutis laxa o como síndrome de Ehlers-Danlos.

En estos casos se encontraron niveles bajos de céruloplasmina y cobre sérico, y posiblemente en forma semejante a la Enfermedad de Menkes se trate de un trastorno del metabolismo del cobre, más bien que una deficiencia primaria de lisil-oxidasa. MacFarlane sugirió la designación como Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IX.

Kuivaniemi y otros (1982), estudiaron 2 hermanos con divertículos vesicales; hernias inguinales; piel delgada, laxa e hiperextensible; y anomalías esqueléticas,

incluyendo exostosis occipitales. La actividad de la lisil-oxidasa era baja, en fibroblastos cultivados de piel, y la conversión del colágeno recientemente sintetizado en la forma insoluble estaba reducida. La concentración de cobre estaba muy aumentada en los fibroblastos de piel cultivados y disminuído en el plasma y cabello, y los niveles de céruloplasmina sérica eran bajos.

El alelismo con la Enfermedad de Menkes fue demostrado en forma definitiva por Das y colaboradores (1995), quienes encontraron hemicigosidad para una mutación de la ATPasa transportadora de cobre, que es mutante de la Enfermedad de Menkes. Uno de los ratones mutantes jaspeados, "blotchy", simbolizado MO-blo, exhibió anormalidades del tejido conectivo, reminiscentes de aquellas vistas en pacientes con síndrome del cuerno occipital (OHS), incluyendo piel floja y anormalidades óseas. En machos blotchy, las patas traseras estaban deformadas en algunas ocasiones, las vibrisas eran ensortijadas desde el nacimiento, los enlaces cruzados del colágeno de la piel y de la elastina de la aorta eran defectuosos, y era frecuente la muerte por ruptura aórtica. Das y colaboradores (1995), identificaron similares mutaciones de empalme en el DNA de los ratones blotchy y en casos de OHS. Das y colaboradores (1995) relataron 2 pacientes con OHS, el primer paciente se había presentado a la clínica genética a la edad de 14 años, para evaluación de anormalidades músculoesqueléticas y ruptura recurrente de la vejiga. En el período neonatal había tenido hipotonía leve, y en las radiografías aparecían anomalías en el contorno craneano y huesos wormianos. Había sido sometido a numerosas intervenciones ortopédicas, incluyendo osteotomías para enderezar las piernas y tratar las múltiples fracturas por compresión de las vértebras. Rupturas recurrentes de la vejiga, divertículos vesicales, cálculos vesicales e hipotonía vesical, requirieron cateterizaciones intermitentes. Al examen físico presentó dólicocefalia, orejas simples y prominentes, hendiduras palpebrales dirigidas hacia abajo (antimongoloide), ptosis palpebral bilateral, dientes amontonados, pectus carinatum, cutis laxa y músculos atrofiados. El estado neurológico, incluyendo el mental, era normal. Los niveles de céruloplasmina sérica estaban levemente disminuidos. Las radiografías mostraron osteopenia, luxación de la cabeza del radio, y típicos cuernos occipitales. La acumulación de Cu 64 en los fibroblastos fue elevada. El segundo paciente se presentó a la clínica a los 15 años, tiempo al cual ya estaba en silla de ruedas, por las deformidades osteoarticulares que presentaba (*genu valgum* y *coxa vara*). Él era mentalmente retardado. La piel tenía el aspecto de empedrado, con hiperelasticidad en los codos y no era friable. Había laxitud de las articulaciones interfalángicas y rigidez en los codos y rodillas. Las radiografías mostraban cuernos occipitales bilaterales, osteoporosis, fusiones anómalas en la muñeca, displasia del cúbito y radio, con luxación de la cabeza del radio. También se encontró un gran divertículo en la vejiga.

Que el OHS tiene otras manifestaciones además de las del tejido conectivo es sugerido por algunas peculiaridades de la personalidad. En forma parecida a la enfermedad de Menkes, la mayoría de los pacientes con OHS, tienen moderado retardo mental. Wakai y otros (1993) describieron el primer caso japonés en un hombre de 34 años, que tenía retardo mental y convulsiones desde la temprana infancia. A la época del estudio, tenía retardo mental severo y atrofia muscular generalizada, además de los signos faciales típicos,

hiperelasticidad de la piel y subluxaciones articulares. Los estudios de laboratorio demostraron bajos niveles séricos de cobre y céruloplasmina, así como mala absorción intestinal de cobre. Los estudios radiográficos mostraron exostosis occipitales, divertículos vesicales, tortuosidad de las venas periféricas y osteoporosis. La actividad de la lisil-oxidasa estaba disminuída en la piel.

En un estudio de células cultivadas de pacientes con EDS IX, Kuivaniemi y colaboradores (1985), no pudieron demostrar que fuera secretada en el medio o contenida en las células una cantidad significativa de la enzima deficiente en cobre, catalíticamente inactiva, lisil-oxidasa. Si bien la degradación rápida de la proteína enzimática mutante, no pudo ser excluida, los autores están a favor de la hipótesis de que la síntesis de lisil-oxidasa esté afectada.

Se ha sugerido en un trabajo convenido en Berlín por Beighton (1986), que este trastorno sea removido de la categoría de síndrome de Ehlers-Danlos, con el número EDS IX retirado, y clasificado en una categoría de desórdenes con cambios secundarios en el tejido conectivo, debidos a defectos en el metabolismo del cobre.

Cirrosis infantil de la India (ICC)

Síndrome SEN

Cirrosis por sobrecarga de cobre

Cirrosis tirolesa endémica infantil (ETIC)

Toxicosis cúprica idiopática

Cirrosis familiar con hipertensión pulmonar

Introducción

La cirrosis infantil de la India (síndrome SEN), constituye un proceso familiar, afectando a muchos hermanos (Chaudhuri y Chaudhuri, 1965), que predomina en sectores de clase media de la India, sobre todo en el ambiente rural, aunque también es visto en Paquistán, Sri Lanka y Burma (Mowrat, 1979). Este trastorno generalmente hace su aparición entre las edades de 6 y 18 meses y se dice que es algunas veces más frecuente en varones que en mujeres, aunque predominan los casos familiares (Srivastava, 1956).

Manifestaciones clínicas

Lefkowitz y colaboradores (1982) describieron cuatro hermanos blancos americanos, quienes murieron de cirrosis entre las edades de 4, 5 y 6 años. Letargia progresiva, distensión abdominal, ictericia y fiebre se desarrollaron 4 a 7 meses antes de la muerte. La histopatología hepática recordó muy marcádamente a la de la cirrosis infantil de la India, e incluía balonamiento hepatocelular panlobular con formación de cuerpos de Mallory, gran fibrosis pericelular, "cirrosis micronodular" y acentuados depósitos de cobre y de proteína ligada al cobre. Los niveles de cobre hepático fueron como de 40 veces lo normal,

la sobrecarga de cobre es un signo de la cirrosis infantil de la India también. Los padres aparentemente no fueron reportados, el padre era adoptado y la madre de origen escocés e irlandés, tenía un único hermano que murió a la edad de 10 años de cirrosis. Antes del relato de Lefkowitz y otros (1982) este síndrome solo había sido descrito en niños asiáticos y raramente en inmigrantes británicos en India (Tanner y otros, 1978). La historia familiar es positiva en alrededor del 30% de los casos.

Kalra y otros (1982), estudiaron las familias de 220 casos de cirrosis infantil de la India y de 70 familias de controles pareados por edad. La hipótesis de herencia autosómica recesiva, parcialmente ligada a X, y doblemente recesiva se encontró insostenible. Se encontró más plausible una herencia multifactorial. Gahl y otros (1988) puntualizaron que el uso de utensilios de latón para cocinar en las familias hindúes sugieren una fuente ambiental de la toxicidad del cobre, asimismo el 25% de frecuencia familiar apunta a una base genética también. Gahl y otros (1988) estudiaron un niño de 2 años de edad con signos de ICC, cuyos padres eran primos terceros de descendencia europea. Era normal al nacimiento, pero había tenido un pobre desarrollo durante la infancia. A los 18 meses desarrolló diabetes insípida nefrogénica, y a los 21 meses las enzimas hepáticas estaban elevadas y la biopsia mostró leve fibrosis y gránulos electrón-densos, cuyo análisis encontró sulfuro y cobre. Por 29 meses se desarrolló un fallo hepático progresivo, con una cirrosis micronodular avanzada y fueron encontrados ocasionales cuerpos de Mallory. Los hepatocitos remanentes se tiñeron fuertemente con rodamina (por el cobre) y con orceína (por la proteína ligada al cobre). El paciente murió a los 32 meses por sangrado de várices esofágicas. La enfermedad del paciente era manifiesta en fibroblastos cultivados, esto puede representar una enfermedad por almacenamiento lisosómico.

Muller y otros (1996), describieron 138 casos de Cirrosis infantil endémica tirolesa (ETIC), la cual fue clínica y patológicamente indistinguible de la Cirrosis infantil de la India (ICC) y de la Toxicosis cúprica idiopática (ICT) (Scheinberg y Sternlieb, 1996). También se asemeja a la Enfermedad de Wilson de aparición temprana. ETIC en forma semejante a la Enfermedad de Wilson, muestra herencia autosómica recesiva. En contraste con los 30 casos aislados, descritos en el resto del mundo, la alta prevalencia de ETIC en una pequeña zona occidental del Tirol, y su desaparición luego del reemplazo de los antiguos recipientes de latón, usados para la leche de vaca, por modernos envases industriales (Muller y otros, 1996) sugieren una causa ambiental en individuos genéticamente predispuestos.

Muller y otros (1999), encontraron 8 casos de cirrosis hepática infantil en 5 familias en Emsland, en una área circunscripta y predominantemente rural del norte de Alemania, en 2 casos fue definitivamente comprobado que se trataba de ICT (Toxicosis cúprica idiopática). La forma de presentación y la anatomía patológica hepática en los 6 casos adicionales eran consistentes con el diagnóstico de ICT. El pedigree de las familias afectadas reveló complejas relaciones con ocasional consanguinidad de los padres, sugestivas de herencia autosómica recesiva. Las casas de familia estaban abastecidas por pozos de agua de pH bajo que fluían a través de caños de cobre, sugiriendo la posibilidad de una exposición aumentada de cobre en los alimentos. Estos signos son consistentes con la conclusión

de que ICT se produce cuando un niño con predisposición genética es expuesto a una dieta con un aporte alto de cobre.

Como consecuencia de la hipertensión portal puede desarrollarse hipertensión pulmonar (Krowka, 1993). Handengue y otros (1991), sugieren que el daño al endotelio de los vasos pulmonares en este síndrome hepatopulmonar, puede ser causado por metabolitos no metabolizados en la sangre portal, que alcanzan la vasculatura pulmonar a través de *shunts* porto-sistémicos.

Comentario

Estas enfermedades del metabolismo del cobre difieren en forma manifiesta entre sí; algunas como la Enfermedad de Wilson (WD), la Cirrosis Familiar de la India (ICC, SEN), la Cirrosis Tirolesa Endémica Infantil (ETIC), la Toxicosis Cúprica Idiopática (ITC) y la Cirrosis Familiar con Hipertensión Pulmonar producen una intoxicación crónica por almacenamiento de cobre con semejanza a las tesaurismosis.

La causa de la Enfermedad de Wilson es genética y en las cirrosis familiares predominan los factores ambientales sobre individuos predispuestos genéticamente, siendo notable la desaparición de la ETIC luego del reemplazo de los recipientes de latón en el Tirol.

Por otra parte en las otras enfermedades descritas como la Enfermedad de Menkes (MNK) y el Síndrome del Cuerno Occipital (OHS), las manifestaciones corresponden a deficiencias en la provisión de cobre a las cuproenzimas, debidas a fallas determinadas genéticamente en el sistema de las ATPasas transportadoras de Cu^{++} .

Si bien las cirrosis familiares endémicas son frecuentes en determinadas áreas geográficas, la Enfermedad de Wilson, la de Menkes y el Síndrome del Cuerno Occipital son enfermedades muy raras, por lo que la razón de incluirlas en este trabajo es que sean mejor conocidas por los profesionales que se ocupan de la nutrición, ya que según el aforismo de los clásicos, “no existen enfermedades sino enfermos” y la historia muestra como el interés y la información, ha permitido mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos enfermos.

Recibido: 24/01/06. Aceptado: 28/02/06

BIBLIOGRAFÍA

- AMORIN DIAZ, Manuel, (Oviedo-Asturias) “Enfermedad de Wilson. Sociedad Catalana de Neurología” en [www.snc.es/cursos/demencias/wilson/enfermedad de Wilson.htm](http://www.snc.es/cursos/demencias/wilson/enfermedad%20de%20Wilson.htm).
- AZIZI, E.; ESHEL, G; ALADJEM, M. “Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease” en *Europ. J. Pediat.* 1989, n° 148, pp. 548-549.
- BALISTRERI, W. F. *Enfermedad de Wilson. Tratado de Pediatría de Nelson*. Behrman, Interamericana-McGraw-Hill. 1992, Vol. 2, pp. 1238-1239.
- BEARN, A.G.; MCKUSICK, V.A. “Azure lunulae: an unusual change in the fingernails in two patients with hepatolenticular degeneration (Wilson’s disease)” en *J.A.M.A.* 1958, n° 166, pp. 904-906.

- BEIGHTON, P. *Personal Communication*. Cape Town, South Africa, 26/09/1986.
- BREWER, G. J.; DICK, R. D.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; JOHNSON, V.; WANG, Y. "Treatment of Wilson's disease with zinc XIII: therapy with zinc in presymptomatic patients from the time of diagnosis", en *J. Lab. Clin. Med.* 1994, n°123, pp. 849-858.
- BREWER, G. J.; HEDERA, P.; KLUIN, K. J.; CARLSON, M.; ASKARI, F.; DICK, R. B.; SITTERLY, J.; FINK, J. "Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy" en *Arch. Neurol.* 2003, n° 60, pp. 379-385.
- BREWER, G. J.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; YOUNG, A. B. "The treatment of Wilson's disease" en *Semin. Neurol.* 1987, n° 7, pp. 209-220.
- BROPHY, C. M.; TILSON, J. E.; BRAVERMAN, I. M.; TILSON, M. D. *Age of onset, pattern of distribution, and histology of aneurysm development in a genetically predisposed mouse model* en *J. Vasc. Surg.* 1988, n° 8, pp. 45-48.
- BYERS, P. H.; NARAYANAN, A. S.; BORNSTEIN, P.; HALL, J. G. "An X-linked form of cutis laxa due to deficiency of lysyl-oxidase" en *Birth Defects Orig. Art. Ser.* 1976, n°12(5), pp. 293-298.
- CHAUDHURI, A.; CHAUDHURI, K. C. "The karyotype in infantile cirrhosis of the liver (Sen's syndrome)" en *Indian J. Pediat.* 1965, n° 32, pp. 209-218.
- CHELLY, J.; TUMER, Z.; TONNESEN, T.; PETTERSON, A.; ISHIKAWA-BRUSH, Y.; TOMMERUP, N.; HORN, N.; MONACO, A.P. "Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein" en *Nature Genet.* 1993, n°3, pp. 14-19.
- CHRISTODOULOU, J.; DANKS, D.M.; SARKAR, B.; BAERLOCHER, K.E.; CASEY, R.; HORN, N.; TUMER, Z.; CLARKE, J.T.R. "Early treatment of Menkes disease with parenteral cooper(sic)-histidine: long-term follow-up of four treated patients" en *Am. J. Med. Genet.* 1998, n° 76, pp. 154-164.
- CHOWRIMOOTO, G. F. E.; SCOWCROT, H.; SEYMOUR, C. A. "Caeruloplasmin isoforms in Wilson's disease in neonates" en *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1998, n° 79, pp. 198-201.
- COLLIE, W. R.; GOKA, T. J.; MOORE, C. M.; HOWELL, R. R. "Hair in Menkes disease: a comprehensive review" en BROWN, A. C.; CROUNSE, R. G.(Eds). *Hair, Trace Elements, and Human Illness*. New York, Praeger Publ., 1980, pp. 197-209.
- COX, D. W.; FRASER, F. C.; SASS-KORTSAK, A. "A genetic study of Wilson's disease: evidence for heterogeneity" en *Am. J. Hum. Genet.*, 1972, n° 24, pp. 646-666.
- DANKS, D. M.; CARTWRIGHT, E.; CAMPBELL, P. E.; MAYNE, V. "Is Menkes' syndrome a heritable disorder of connective tissue?" en (Letter) *Lancet II*, 1971, p. 1089.
- DANKS, D. M.; CAMPBELL, P. E.; STEVENS, B. J.; MAYNE, V.; CARTWRIGHT, E. "Menkes' kinky hair syndrome: an inherited defect in copper absorption with widespread effects" en *Pediatrics*, 1972, n° 50, pp. 188-201.
- DANKS, D. M. "The mild form of Menkes disease: progress report on the original case" en *Am. J. Med. Genet.*, 1988, n° 30, pp. 859-864.
- DANKS, D. M.; METZ, G.; SEWELL, R.; PREWETT, E. J. "Wilson's disease in adults with cirrhosis but no neurological abnormalities" en *Brit. Med. J.* 1990, n° 301, pp. 331-332.
- DAS, S.; LEVINSON, B.; VULPE, C.; WHITNEY, S.; GITSCHIER, J.; PACKMAN, S. "Similar splicing mutations of the Menkes/mottled copper-transporting ATPase gene in occipital horn syndrome and the blotchy mouse" en *Am. J. Hum. Genet.* 1995, n° 56, pp. 570-576.
- DE GROOT, C. J.; WIJBURG, F. A.; BARTH, P. G.; BOLHUIS, P. A.; PEELEN, W.; ABELLING, N. G. G. M.; VAN DEN HAMER, C. J. A. "Vitamin C treatment in Menkes' disease: failure to affect biochemical and clinical parameters" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 1989, n° 12 (suppl. 2), n° 389-392.
- DEVESA, R.; ALVAREZ, A.; DE LAS HERAS, G.; DE MIGUEL, J. R. "Wilson's disease treated with trientine during pregnancy" en *J. Pediat. Gastroent. Nutr.* 1995, n° 20, pp. 102-103.
- FERLANT-MAROLT, V.; STEPEC, S. "Fulminant wilsonian hepatitis unmasked by disease progression: report of a case and review of the literature" en *Dig. Dis. Sci.* 1999, n° 44, pp. 1054-1058.
- FIGUS, A.; ANGIUS, A.; LOUDIANOS, J.; BERTINI, C.; DESSI, V.; LOI, A.; DEIANA, M.; LOVICU, M.; OLLA, M.; SOLE, D.; DE VIRGILIIS, S.; LILLIU, F.; and 21 others. "Molecular pathology and haplotype analysis of Wilson's disease in Mediterranean populations" en *Am. J. Hum. Genet.* 1995, n° 57, pp. 1318-1324.
- FOMON, S. J. *Nutrición del Lactante*. Bs. As., Ed. Mosby, 1996.
- GAHL, W.; ADAMSON, M.; GOODMAN, Z.; REINER, B.; OLSON, J.; OLIVER, C.; PLOTNICK, L. "Hepatic

- copper storage resembling Indian childhood cirrhosis (ICC) in a non-Indian boy, a genetic disease (Abstract)" en *Am. J. Hum. Genet.* 1988, n° 43, A7only.
- GERARD-BLANLUET, M.; BIRK-MOLLER, L.; HORN, N.; CAUBEL, I.; GELOT, A.; BILLETTE DE VILLEMEUR, T. "Early development of occipital horns in a classical Menkes patient.(Letter)" en *Am. J. Med. Genet.* 2004, n° 130, pp. 211-213.
- GOKA, T. J.; STEVENSON, R. E.; HEFFERAN, P. M.; HOWELL, R. "Menkes' disease: a biochemical abnormality in cultured human fibroblasts" en *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1976, n° 73, pp. 604-606.
- GOW, P. J.; SMALLWOOD, R. A.; ANGUS, P. W.; SMITH, A. L.; WALL, A. J.; SEWELL, R. B. "Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades" en *Gut.* 2000, n° 46, pp. 415-419.
- GU, M.; COOPER, J. M.; BUTLER, P.; WALKER, A. P.; MISTRY, P. K.; DOOLEY, J. S.; SCHAPIRA, A. H. V. "Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease" en *Lancet*, 2000, n° 356, pp. 469-474.
- GUARINO, M.; STRACCIARI, A.; D'ALESSANDRO, R.; PAZZAGLIA, P. "No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease" en *Acta Neurol. Scand.* 1995, n° 92, pp. 405-408.
- HADENGUE, A.; BENHAYOUN, M. K.; LEBREC, D.; BENHAMOU, J. P. "Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics" en *Gastroenterology*, 1991, n° 100, pp. 520-528.
- HALL, J. G. *Personal Communication.* Seattle Wash, 1980.
- HARTARD, C.; KUNZE, K. "Pregnancy in a patient with Wilson's disease treated with D-penicillamine and zinc sulfate: a case report and review of the literature" en *Europ. Neurol.*, 1994, n° 34, pp. 337-340.
- HARTTER, D. E.; BARNEA, A. "Brain tissue accumulates (64)copper by two ligand-dependent saturable processes" en *J. Biol. Chem.* 1988, n° 263, pp. 799-805.
- HASLAM, R. H. A. *Enfermedad del pelo ensortijado. Tratado de pediatría de Nelson.* Behrman, Interamericana-McGraw-Hill, 1992, Vol. 2, p. 1855.
- HENKIN, R. I.; SCHULMAN, J. D.; SCHULMAN, C. B.; et al. "Changes in total, nondiffusible and diffusible plasma zinc and copper during infancy" en *J. Pediatr.*, 1973, n° 82, pp. 831-837.
- HOOGENRAAD, T. U.; VAN DEN HAMER, C. J. A. "Three years of continuous oral zinc therapy in 4 patients with Wilson's disease" en *Acta Neurol. Scand.* 1983, n° 67, pp. 356-364.
- HOPPE, B.; NEUHAUS, T.; SUPERTI-FURGA, A.; FORSTER, I.; LEUMANN, E. "Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease" en *Nephron*, 1993, n° 65, pp. 460-462.
- HUNT, D. M. "Primary defect in copper transport underlies mottled mutants in the mouse" en *Nature*, 1974, n° 249, pp. 852-854.
- HUSSAIN, S. P.; RAJA, K.; AMSTAD, P. A.; SAWYER, M.; TRUDEL, L. J.; WOGAN, G. N.; HOFSETH, L. J.; SHIELDS, P. G.; BILLIAR, T. R.; TRAUTWEIN, C.; HOHLER, T.; GALLE, P. R.; PHILLIPS, D. H.; MARKIN, R.; MARROGI, A. J.; HARRIS, C. C. "Increased p53 mutation load in nontumorous human liver of Wilson's disease and hemochromatosis: oxyradical overload diseases" en *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2000, n° 97, pp. 12770-12775.
- KALRA, V.; ROY, S.; GHAI, O. P.; JAIN, J. P. "Indian childhood cirrhosis, a heritable disease" *Hum. Hered.* 1982, n° 32, pp. 170-175.
- KANUMAKALA, S.; BONETH, A.; ZACHARIN, M. "Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 2002, n° 25, pp. 391-398.
- KOOY, R. F.; VAN DER VEEN, A. Y.; VERLIND, E.; HOUWEN, R. H. J.; SCHEFFER, H.; BUYS, C. H. C. M. "Physical localisation of the chromosomal marker D13S31 places the Wilson disease locus at the junction of bands q14.3 and q21.1 of chromosome 13" en *Hum. Genet.*, 1993, n° 91, pp. 504-506.
- KROWKA, M. J. "Clinical management of hepatopulmonary syndrome" en *Sem. Liver Dis.*, 1993, n° 13, pp. 414-422.
- KUAN, P. "Cardiac Wilson's disease" en *Chest.* 1987, n° 91, pp. 579-583.
- KUIVANIEMI, H.; PELTONEN, L.; PALOTIE, A.; KAITILA, I.; KIVIRIKKO, K. I. "Abnormal copper metabolism and deficient lysyl oxidase in a heritable connective tissue disorder" en *J. Clin. Invest.* 1982, n° 69, pp. 730-733.
- KUIVANIEMI, H.; PELTONEN, L.; KIVIRIKKO, K. I. "Type IX Ehlers-Danlos syndrome and Menkes syndrome: the decrease in lysyl oxidase activity is associated with a corresponding deficiency in the enzyme protein" en *Am. J. Hum. Genet.*, 1985, n° 37, pp. 798-808.

- LAZOFF, S. G.; RYBAK, J. J.; PARKER, B. R.; LUZZATTI, L. "Skeletal dysplasia, occipital horns, intestinal malabsorption, and obstructive uropathy, a new hereditary syndrome" en *Birth Defects Orig. Art. Ser.* 1975, n° XI(5), pp. 71-74.
- LEFKOWITZ, J. H.; HONIG, C. L.; KING, M. E.; HAGSTROM, J. W. C. "Hepatic copper overload and features of Indian childhood cirrhosis in an American sibship" en *New England J. Med.*, 1982, n° 307, pp. 271-277.
- LI, Y.; TOGASHI, Y.; SATO, S.; EMOTO, T.; KANG, J. H.; TAKEICHI, N.; KOBAYASHI, H.; KOJIMA, Y.; UNE, Y.; UCHINO, J. "Spontaneous hepatic copper accumulation in Long-Evans Cinnamon rats with hereditary hepatitis: a model of Wilson's disease" en *J. Clin. Invest.* 1991, n° 87, pp. 1858-1861.
- LITIN, R. B.; RANDALL, R. V.; GOLDSTEIN, N. P.; POWER, M. H.; DIESSNER, G. R. "Hypercalciuria in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease)" en *Am. J. Med. Sci.* 1959, n° 238, pp. 614-620.
- MACFARLANE, J. D.; HOLLISTER, D. W.; WEAVER, D. D.; BRANDT, K. D.; LUZZATTI, L.; BIEGEL, A. A. "A new Ehlers-Danlos syndrome with esquelal dysplasia (Abstract)" en *Am. J. Hum. Genet.*, 1980, n° 32, pp. 118A.
- MENEREY, K. A.; EIDER, W.; BREWER, G. J.; BRAUNSTEIN, E. M.; SCHUMACHER, H. R.; FOX, I. H. "The arthropathy of Wilson's disease: clinical and pathologic features" en *J. Rheum.*, 1988, n° 15, pp. 331-337.
- MENKES, J. H.; ALTER, M.; STEIGLEDER, G. K.; WEAKLEY, D. R.; SUNG, J. H. "A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal and cerebellar degeneration" en *Pediatrics*, 1962, n° 29, pp. 764-779.
- MENKES, J. H. "Kinky hair disease" en *Pediatrics*, 1972, n° 50, pp. 181-182.
- MENKES, J. H. "Kinky hair disease: twenty years later" en *Brain Dev.*, 1988, n° 10, pp. 77-79.
- MERCER, J. F. B.; LIVINGSTON, J.; HALL, B.; PAYNTER, J. A.; BEGY, C.; CHANDRASEKHARAPPA, S.; LOCKHARDT, P.; GRIMES, A.; BHAVE, M.; SIEMIENIAK, D.; GLOVER, T. W. "Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning" en *Nature Genet.*, 1993, n° 3, pp. 20-25.
- MOORE, C. M.; HOWELL, R. R. "Ectodermal manifestations in Menkes disease" en *Clin. Genet.*, 1985, n° 28, pp. 532-540.
- MOWRAT, A. P. *Liver disorders in Childhood*. London, Butterworths, 1979, pp 228-291.
- MULLER, T.; FEICHTINGER, H.; BERGER, H.; MULLER, W. "Endemic tyrolean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder" en *Lancet*, 1996, n° 347, pp. 877-880.
- MULLER, T.; SCHAFFER, H.; RODECK, B.; HAUPT, G.; KOCH, H.; BOSSE, H.; WELLING, P.; LANGE, H.; KRECH, R.; FEIST, D.; MUHLEND AHL, K. E.; BRAMSWIG, J.; FEICHTINGER, H.; MULLER, W. "Familial clustering of infantile cirrhosis in Northern Germany: a clue to the etiology of idiopathic copper toxicosis" en *J. Pediat.*, 1999, n° 135, pp. 189-196.
- O'BRIEN, J. S. *Personal Communication*. Los Angeles (Calif.), 1968.
- PELTONEN, L.; KUIVANIEMI, H.; PALOTIE, A.; HORN, N.; KAITILA, I.; KIVIRIKKO, K. I. "Alterations in copper and collagen metabolism in the Menkes syndrome and a new subtype of the Ehlers-Danlos syndrome" en *Biochemistry*, 1983, n° 22, pp. 6156-6163.
- PETRIS, M. J.; MERCER, J. F.; CULVENOR, J. G.; LOCKHARDT, P.; GLEESON, P. A.; CAMAKARIS, J. "Ligand-regulated transport of the Menkes copper P-type ATPase efflux pump from the Golgi apparatus to the plasma membrane: a novel mechanism of regulated trafficking" en *EMBO J.*, 1996, n° 15, pp. 6084-6095.
- POLSON, R. J.; ROLLES, K.; CALNE, R. Y.; WILLIAMS, R.; MARSDEN, D. "Reverse of severe neurological manifestations of Wilson's disease following orthotopic liver transplantation" en *Quart. J. Med.* 1987, n° 64, pp. 685-691.
- ROSS, M. E.; JACOBSON, I. M.; DIENSTAG, J. L.; MARTIN, J. B. "Late-onset Wilson's disease with neurological involvement in the absence of Kayser-Fleischer rings" en *Ann. Neurol.* 1985, n° 17, pp. 411-413.
- SALMEMPERA, L.; PERHEENTUPA, J.; PAKARINEN, P. et al. "Cu nutrition in infants during prolonged exclusive breast-feeding: low intake but rising serum concentrations of Cu ceruloplasmin" en *Am. J. Clin. Nutr.* 1986, n° 43, pp. 251-257.
- SANDER, C.; NIEDERHOFF, H.; HORN, N. "Life-span and Menkes kinky hair syndrome: report of a 13 year course of this disease" en *Clin. Genet.*, 1988, n° 33, pp. 228-233.
- SARKAR, B.; LIGERTAT-WALSH, K.; CLARKE, J. T. R. "Copper-histidine therapy for Menkes disease" en *J. Pediat.*, 1993, n° 123, pp. 828-830.

- SCHEINBERG, I. H.; STERNLIEB, I. "Wilson disease and idiopathic copper toxicosis" en *Am. J. Clin. Nutr.* 1996, n° 63, pp. 842S-845S.
- SHERWOOD, G.; SARKAR, B.; SASS KORSACK, A. "Copper histidinate therapy in Menkes' disease: prevention of progressive neurodegeneration" en *J. Inherit. Metab. Dis.* 1989, n° 12(suppl.2), pp. 393-396.
- SHOKEIR, M. H. K.; SHREFFLER, D. C. "Cytichrome oxidase deficiency in Wilson's disease: a suggested ceruloplasmin function" en *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1969, n° 62, pp. 867-872.
- SOKOL, R. J.; FRANCIS, P. D.; GOLD, S. H.; FORD, D. M.; LUM, G. M.; AMBRUSO, D. R. "Orthotopic liver transplantation for acute fulminant Wilson's disease" en *J. Pediat.* 1985, n° 107, pp. 549-552.
- SRIVASTAVA, J. R. "The genetic factor in infantile cirrhosis of the liver" en *Indian J. Med. Sci.* 1956, n° 10, pp. 191-197.
- STAROSTA-RUBINSTEIN, S.; YOUNG, A. B.; KLUIN, K.; HILL, G.; AISEN, A. M.; GABRIELSEN, T.; BREWER, G. J. "Clinical assesment of 31 patients with Wilson's disease: corre-lations with structural changes on magnetic resonance imaging" en *Arch. Neurol.* 1987, n° 44, pp. 365-370.
- TANNER, M. S.; PORTMANN, B.; MOWRAT, A. P. "Williams,R.:Indian childhood cirrhosis presenting in Britain with orcein-positive deposits in liver and kidney" en *Brit. Med. J.* 1978, n° 2, pp. 928- 929.
- TERADA, K.; NAKAKO, T.; YANG, X. L.; IIDA, M.; AIBA, N.; MINAMIYA, Y.; NAKAI, M.; SAKAKI, T.; MIURA, N.; SUGIYAMA, T. "Restoration of holoceruloplasmin synthesis in LEC rat after infusion of recombinant adenovirus bearing WNDcDNA" en *J. Biol. Chem.* 1098, n° 273, pp. 1815-1820.
- TONNESEN, T.; GARRET, C.; GERDES, A. M. "High (64)Cu uptake and retention values in two clinically atypical Menkes patients" en *J. Med. Genet.* 1991, n° 28, pp. 615-618.
- TUMER, Z.; HORN, N.; TONNESEN, T.; CHRISTODOULOU, J.; CLARKE, J. T. R.; SARKAR, B. "Early copper-histidine treatment for Menkes disease" (Letter) *Nature Genet.*, 1996, n° 12, pp. 11-13.
- TUMER, Z.; TONNESEN, T.; BOHMANN, J.; MARG, W.; HORN, N. "First trimester prenatal diagnosis of Menkes disease by DNA analysis" en *J. Med. Genet.*, 1994, n° 31, pp. 615-617.
- VAN WASSENAER-VAN HALL, N. H.; VAN DEN HEUVEL, A. G.; JANSEN, G. H.; HOOGENRAAD, T. U.; MALI, W. P. T. M. "Cranial MR in Wilson disease: abnormal white matter in extrapyramidal and pyramidal tracts" en *Am. J. Neuroradiol.*, 1995, n°16, pp. 2021-2027.
- VULPE, C.; LEVINSON, B.; WHITNEY, S.; PACKMAN, S.; GITSCHIER, J. "Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase" en *Nature Genet.* 1993, n° 3, pp. 7-13.
- WALSHE, J. M. "Penicillamine,a new oral therapy for Wilson's disease" en *Am. J. Med.* 1956, n° 21, pp. 487-495.
- WALSHE, J. M. "Treatment of Wilson's disease: the historical background" en *Quart. J. Med.* 1996, n° 89, pp. 553-555.
- WIEBERS, D. D.; WILSON, D. M.; MCLEOD, R. A.; GOLDSTEIN, N. P. "Renal stones in Wilson's disease" en *Am. J. Med.* 1979, n° 67, pp. 249-254.
- YOON, C. H. "Recent advances in Syrian hamster genetics" en *J. Hered.* 1973, n° 64, pp. 305-307.