

# Sindrome nefrosica da penicillamina in un caso pediatrico di Morbo di Wilson

*Nephrotic syndrome after treatment with d-penicillamine in a pediatric patient with Wilson's disease*

M. Farallo,<sup>1</sup> C. Amoruso,<sup>1</sup> C. Frattini,<sup>1</sup> G. Ardissino,<sup>2</sup> G. Nebbia<sup>1</sup>

**Key words:** *D-penicillamine, nephrotic syndrome, proteinuria, Wilson's disease, children, copper metabolism*

## Abstract

We describe a case of nephrotic syndrome (NS) after a 7 months treatment with D-penicillamine in a 14 years old girl with Wilson's disease, with a prompt regression at the discontinuation of the drug. Kidney function, proteinuria in particular, must be always monitored during the chelating therapy, and the drug must be discontinued as soon as signs of renal injury are detected.

## Riassunto

Riportiamo il caso di una ragazza di 14 anni, affetta da morbo di Wilson, che ha sviluppato, dopo 7 mesi di terapia con D-penicillamina, sindrome nefrosica (SN), prontamente regredita dopo sospensione del farmaco.

La funzionalità renale, in particolare la proteinuria, deve essere attentamente monitorata al fine di sospendere tempestivamente il farmaco ai primi segni di malattia.

## Introduzione

Il morbo di Wilson (OMIM #277900) è una malattia autosomica recessiva del metabolismo del rame, i cui sintomi sono prevalentemente legati alla tossicità di tale metallo a livello epatico e

neurologico. I farmaci fino ad oggi approvati per il trattamento sono penicillamina, trientine e sali di zinco.<sup>1</sup>

La D-penicillamina è un farmaco chelante utilizzato come terapia di prima linea, efficace ma non esente da importanti effetti collaterali.<sup>2</sup> Riportiamo il caso di una ragazza di 14 anni, affetta da morbo di Wilson, che ha sviluppato sindrome nefrosica (SN) dopo 7 mesi di terapia con D-penicillamina.

## Caso Clinico

### Presentazione

La ragazza ha presentato, all'età di 13 anni e 4 mesi, riscontro occasionale di rialzo delle transaminasi, con SGOT 206 UI/L (v.n. < 34 UI/L), SGPT 78 UI/L (v.n. < 35 UI/L) e modesta epatosplenomegalia. La funzionalità renale risultava nella norma.

L'indagine ecografica mostrava "fegato disomogeneamente iperecogeno, come per steatosi".

La paziente è stata pertanto sottoposta ad indagini diagnostiche per malattie epatiche virali, metaboliche ed autoimmuni, risultate nella norma ad eccezione della cupruria delle 24 ore, pari a 166 µg/24 ore (v.n. < 40 µg/24 ore) e della ceruloplasmina, pari a 19 mg/dL (v.n. 20-40 mg/dL).

Sottoposta la paziente a biopsia epatica, con dosaggio del rame intraepatico risultato patologico e istologia significativa, si è posta diagnosi di morbo di Wilson ed è stata iniziata terapia chelante con penicillamina, a dosaggio iniziale di 150 mg/die, progressivamente crescente fino a 900 mg/die (pari a 13,85 mg/kg/die).

Nei mesi successivi si riscontrava progressivo miglioramento della funzionalità epatica.

### Evoluzione

All'età di 14 anni e 7 mesi, dopo 7 mesi di terapia con penicillamina, si è assistito alla comparsa di astenia ed edemi declivi. Gli esami di laboratorio mostravano ipoalbuminemia (2,9 g/dL), ipercolesterolemia (colesterolo totale 338 mg/dL per v.n. < 200 mg/dL, LDL 227 mg/dL per v.n. < 130 mg/dL), creatininuria

<sup>1</sup> U.O. Pediatria 2 - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

<sup>2</sup> U.O. Nefrologia e Dialisi Pediatrica - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Dott.ssa Gabriella Nebbia,

Clinica Pediatrica De Marchi,

via Commenda 9, 20122 Milano.

Telefono e Fax: 0255032476.

gabriella.nebbia@policlinico.mi.it

0,56 g/L e proteinuria 2,23 g/L (rapporto proteinuria/creatinuria: 3,98 per v.n. < 0,2), compatibili con diagnosi di sindrome nefrosica).

Nel sospetto di tossicità da penicillamina, si procedeva alla sospensione di tale terapia.

Nei giorni seguenti si assisteva a progressivo miglioramento clinico (con scomparsa degli edemi declivi) e completa normalizzazione degli esami urinari: dopo 1 settimana proteinuria 0,13 g/L, creatinuria 0,77 g/L, rapporto proteinuria/creatinuria 0,17. Dopo 26 giorni si riscontrava albuminemia pari a 4,4 g/dL. Considerata l'evoluzione benigna, non è stato ritenuto etico sottoporre la paziente a biopsia renale.

Nella necessità di somministrare comunque un farmaco efficace sulla malattia di base, parallelamente alla sospensione del chelante, veniva iniziata terapia con acetato di zinco (50 mg per 3 volte/die), ben tollerata.

## Discussione

La malattia di Wilson è una patologia potenzialmente fatale con interessamento sistemico, per la quale è disponibile un'efficace terapia farmacologica in grado di modificarne la naturale evoluzione.<sup>2</sup> I farmaci fino ad oggi approvati per il trattamento sono i chelanti del rame (penicillamina e trientine) e i sali di zinco (solfato e acetato); i primi agiscono promuovendo l'escrezione urinaria del rame, mentre lo zinco ne riduce l'assorbimento a livello intestinale.

La D-penicillamina, introdotta nel 1956 come terapia di prima linea per la malattia di Wilson,<sup>3</sup> viene utilizzata anche per altre malattie, tra cui artrite reumatoide, sclerodermia, cistinuria e avvelenamento da metalli pesanti.<sup>1,2</sup>

Tale molecola viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. L'uptake avviene tramite legame disulfide alla membrana degli enterociti, seguito da pinocitosi.

La biodisponibilità totale del farmaco è stimata attorno al 40%-70%; una volta assorbito, l'80% circola legato alle proteine plasmatiche. Più dell'80% dell'escrezione avviene per via renale, con emivita dei metaboliti escreti dell'ordine di 1,7-7 ore.<sup>4</sup>

L'assunzione della penicillamina è associata ad un ampio spettro di effetti collaterali, tra cui epatotossicità, polimiosite, sindrome simil-lupus, alterazione del gusto, pemfigo, trombocitopenia, leucopenia, miastenia grave, neurite ottica, nefrotossicità.<sup>2</sup>

Il danno renale può manifestarsi con proteinuria isolata, sindrome nefrosica, glomerulonefrite da sindrome "lupus-like", sindrome simil-Goodpasture (vedi Tab. 1).<sup>5,6</sup>

Il primo segno della nefropatia indotta da penicillamina è generalmente la proteinuria, che in alcuni pazienti può progredire a SN.

Il primo caso di sindrome nefrosica indotta da penicillamina è stato segnalato nel 1959<sup>7</sup> e da allora tale complicità è stata più volte riportata.<sup>5</sup>

L'intervallo di tempo tra la comparsa di proteinuria e l'eventuale SN può variare da poche settimane a diversi anni. La prevalenza della proteinuria nei pazienti trattati con penicillamina varia dal 4% al 33%,<sup>8,9</sup> e il 70% o più di quelli con proteinuria persistente può sviluppare sindrome nefrosica se il trattamento con tale farmaco viene continuato.<sup>8,10</sup> Le alterazioni osservate alla biopsia renale sono simili in genere a quelle riscontrabili nella glomerulonefrite membranosa idiopatica.<sup>5</sup>

Uno dei maggiori studi sull'uso della penicillamina nel morbo di Wilson, riporta la presenza di proteinuria come effetto collaterale della terapia nel 10% dei casi, in genere dopo 1 anno di terapia.<sup>11</sup>

E' descritto che la non-sospensione del farmaco comporta lo sviluppo di sindrome nefrosica in un terzo dei pazienti che presentano proteinuria pari a 1-2 g/24 ore.<sup>12</sup>

Il più breve intervallo riportato tra l'inizio della terapia e le manifestazioni di sindrome nefrosica è di 2 settimane, in un ragazzo di 12 anni affetto da malattia di Wilson.<sup>13</sup>

Nel caso da noi descritto, l'insorgenza di sindrome nefrosica si è verificata dopo 7 mesi dall'inizio della terapia chelante.

Per quanto riguarda il meccanismo fisiopatologico relativo al danno renale indotto da D-penicillamina, l'ipotesi attualmente più verosimile rimane quella di un danno immunomediato.<sup>14</sup>

Nella malattia di Wilson è descritto un possibile interessamento renale (ematuria microscopica, proteinuria, sindrome di Fanconi, nefrolitiasi); in particolare la proteinuria è di origine tubulare, secondaria all'accumulo di rame a livello dell'epitelio del tubulo renale.<sup>2,14</sup> Tuttavia, nella paziente descritta, l'assenza di coinvolgimento renale in condizioni basali e il tipo di proteinuria rendono altamente improbabile l'attribuzione di tale quadro alla malattia di base. Inoltre, come già riportato,<sup>5</sup> lo sviluppo di sintomi a breve distanza dall'introduzione della terapia e la completa, immediata risoluzione dopo l'interruzione della stessa indicano una forte correlazione tra l'esposizione al farmaco e lo sviluppo di sindrome nefrosica.

Table 1

PATOLOGIE RENALI INDOTTE DA D-PENICILLAMINA (MODIFICATA DA DERK 2003)<sup>6</sup>

Manifestazioni cliniche	Patologia renale	Commenti
Proteinuria isolata o sindrome nefrosica	Glomerulopatia membranosa, lesioni minime o glomerulonefrite mesangioproliferativa	Fino al 20% dei pazienti: lieve alterazione della funzionalità renale, risoluzione dopo la sospensione della D-penicillamina
Sindrome simil-LES	Glomerulonefrite proliferativa diffusa con note vasculitiche	Risoluzione dopo sospensione della terapia; nei casi severi necessario trattamento steroideo
Vasculite	Vasculite necrotizzante con lesioni glomerulari minime o glomerulonefrite con crescent	Rara; nei casi severi necessario trattamento steroideo
Sindrome simil-Goodpasture	Glomerulonefrite con crescent con colorazione non lineare della membrana basale glomerulare	Sindrome nefro-polmonare rapidamente progressiva; necessaria plasmaferesi e/o trattamento immunosoppressivo

## Conclusioni

Considerata la possibile insorgenza dell'importante effetto collaterale descritto, è altamente raccomandato un accurato monitoraggio renale nei pazienti sottoposti a terapia con penicillamina, per poter evidenziare precocemente un'eventuale proteinuria e considerare la sospensione del farmaco. Si consiglia di non limitarsi all'esame delle urine standard, ma di calcolare il rapporto proteinuria/creatininuria su campione estemporaneo (non necessariamente su urine delle 24 ore).

In particolare, nel paziente affetto da morbo di Wilson, la diagnosi eventuale di sindrome nefrosica impone l'immediata interruzione del farmaco e l'inizio di un trattamento sostitutivo adeguato.

## Bibliografia

- 1 Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *Hepatology* 2008; 47:2089-2111.
- 2 Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
- 3 Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21:487-495.
- 4 Perrett D. The metabolism and pharmacology of D-penicillamine in man. *J Rheumatol Suppl* 1981; 7:41-50.
- 5 Habib GS, Saliba W, Nashashibi M, Armali Z. Penicillamine and nephrotic syndrome. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 343-348.
- 6 Derk CT, Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 2003; 30:1616-1620.
- 7 Fellers FX, Shahidi NT. The nephrotic syndrome induced by penicillamine therapy. *Am J Dis Child* 1959; 98:699.
- 8 DeSilva RN, Eastmond CJ. Management of proteinuria secondary to penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1992; 11:216-219.
- 9 Kay A. European league against rheumatism study of adverse reactions to D-penicillamine. *Br J Rheumatol* 1986; 25:193-198.
- 10 Bacon PA, Tribe CR, Mackenzie JC, Verrier Jones J, Cumming RH, Amer B. Penicillamine nephropathy in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1976; 80:661-684.
- 11 Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith LH, ed. *Major problems in internal medicine*, vol 23. Philadelphia: WB Saunders, 1984:134-149.
- 12 Taylor HG, Samanta A. Penicillamine in rheumatoid arthritis. A problem of toxicity. *Drug Saf* 1992; 7:46-53.
- 13 Siafakas CG, Jonas MM, Alexander S, Herrin J, Furuta GT. Early onset of nephrotic syndrome after treatment with D-penicillamine in a patient with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2544-2546.
- 14 Sözeri E, Feist D, Ruder H, Schärer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 307-311.