

Proteinuria masiva por nefropatía por cambios mínimos secundaria a tratamiento con D-penicilamina en un paciente con enfermedad de Wilson hepática. A propósito de un caso



Massive proteinuria for minimal change nephropathy secondary to treatment with D-penicillamine in a patient with Wilson's disease. Case report

La enfermedad de Wilson (EW) tiene una prevalencia de 142 casos por millón de individuos¹. Presenta un patrón de herencia autosómica recesiva con la existencia de más de 500 mutaciones diferentes en el gen ATP7B (cromosoma 13). Este codifica una metaloproteasa de transporte que va a desembocar en el déficit de la proteína que interviene en el transporte intrahepatocitario del cobre, hecho que impide que el cobre sea excretado al canalículo biliar y la incorporación del cobre a la apoceruloplasmina, quedando reducida la concentración plasmática de ceruloplasmina². Cursa desde estadios asintomáticos, hasta manifestaciones hepáticas, oculares y/o neurológicas. Algunas opciones terapéuticas disponibles son: D-penicilamina, trientina y sales de cinc. Con la terapia con D-penicilamina se han descrito casos de afectación renal, siendo la causa normalmente más frecuente el desarrollo de una glomerulonefritis membranosa.

Presentamos el caso de un paciente con una proteinuria masiva en el contexto de un síndrome nefrótico por nefropatía de cambios mínimos secundaria al tratamiento con D-penicilamina.

Se trata de un paciente de 50 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Wilson hepática en tratamiento con D-penicilamina 1g/24h, con función hepática estable. A los 3 años del diagnóstico y dicho tratamiento, se remite a consulta de nefrología por constatarse signos sugerentes de síndrome nefrótico por edematización generalizada, hipoalbuminemia, dislipemia y proteinuria de 30g/24h. Función renal en todo momento normal. Se decide el ingreso para iniciar tratamiento deplectivo con diuréticos de asa intravenosos, suspensión de D-penicilamina, y se realiza biopsia renal, donde se describen lesiones típicas de nefropatía por cambios mínimos (edema podocitario, glomérulos preservados y fusión podocitaria observada por microscopía electrónica), excluyendo del diagnóstico diferencial, las nefropatías IgG, C1q y focal y segmentaria). Tras dicho diagnóstico se continúa con la suspensión de D-penicilamina, se pauta acetato de cinc, un comprimido cada 8h, tratamiento antitrombótico con bemiparina y diuréticos orales, remitiendo el síndrome nefrótico, alcanzando una proteinuria de 243mg/24h, manteniendo una función renal normal y el resto de parámetros analíticos sin cambios tras la introducción del cinc y sin alteraciones en la función hepática previa a este cambio (GOT 79 U/L, GPT 191 U/L, GGT 220 U/L, FA 137 U/L, ceruloplasmina y cobre en orina, normales).

La D-penicilamina es usada en enfermedades como la artritis reumatoide, colangitis biliar primaria y enfermedad de Wilson, entre otras. Algunos de sus efectos secundarios son, artralgiás, alteraciones cutáneas, hipogeusia, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica o aplásica, fenómenos *lupus-like* y, en ocasiones, afectación renal^{3,4}. La nefropatía membranosa es la afectación renal más frecuente descrita en relación con D-penicilamina. No obstante, se han descrito también casos con glomerulonefritis con semilunas, glomerulonefritis focal, vasculitis ANCA+ y ANA+ que pueden ir acompañadas de un síndrome nefrótico completo o incompleto, pero hasta lo descrito, sin proteinuria masiva y algunos casos de nefropatía por cambios mínimos⁵.

El mecanismo de acción de la D-penicilamina no es bien conocido. Existe la hipótesis de que pudiera modificar la respuesta inmune inhibiendo la transformación linfoblástica inducida por mitógenos y descendiendo la producción de inmunoglobulinas por linfocitos estimulados. Las complicaciones que origina el fármaco podrían deberse a una modificación de autoantígenos debido a la presencia en la molécula de un grupo tiol altamente reactivo o a una interferencia con la respuesta de los linfocitos Th17. Se ha descrito que puede inhibir la actividad de los linfocitos *T helper* y esto podría explicar su eficacia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. En definitiva, es posible que la D-penicilamina pueda interferir con algún mecanismo inmunitario regulador y este hecho pueda predisponer a algunos pacientes a desarrollar nefropatía por cambios mínimos.

Lo novedoso de nuestro caso fue el inicio de una nefropatía de cambios mínimos en lugar de una nefropatía membranosa que es la afectación más frecuente y, además, la intensa proteinuria con la que esta cursó, secundaria al tratamiento con D-penicilamina.

En conclusión, consideramos que es imprescindible revisar la función renal y la proteinuria en los pacientes que estén en tratamiento crónico con D-penicilamina y suspender el fármaco ante la aparición de síndrome nefrótico, ya que parece existir una posible asociación entre la D-penicilamina y la nefropatía por cambios mínimos (en nuestro caso), pues al suspender el fármaco remitió el síndrome nefrótico y la enfermedad.

Bibliografía

- Lo C, Bandmann O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease. En: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2017. p. 7-17 [consultado 23 Abr 2018] Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636256000021>
- Bruguera M. Enfermedad de Wilson. Gastroenterol Hepatol. 2006;29:29-33.
- Howard-Lock HE, Lock CJ, Mewa A, Kean WF. D-penicillamine: Chemistry and clinical use in rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum. 1986;15:261-81.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 1996.
- González C, Romero R, Requesens C, Nogues R, Oliver A, Carreras M, et al. Síndrome nefrótico a lesiones mínimas, secundario a tratamiento con penicilamina. Rev Clin Esp. 1982;164:207-9.

Elena Borrego García^{a,*}, Elena Hernández García^a,
Mercedes Caba Molina^b
y Antonio María Navas-Parejo Casado^a

^a *Servicio de Nefrología, Hospital San Cecilio, Granada, España*

^b *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Cecilio, Granada, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eborregogarcia@gmail.com
(E. Borrego García).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.09.007>

0210-5705/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.