

## Penicillamina - M01CC01

Antireumatico. Chelante dei metalli pesanti. Brevettato nel 1956.

### Revisioni di segnalazioni di casi

- Endres (1981): 85 gravidanze esposte: 2 nati con cutis laxa (Mjølnerod et al 1971; Solomon et al 1977).
- Rosa (1986): 5 nati esposti nel 1° trimestre di gravidanza, con cutis laxa (Endres 1981, Linares et al 1979, Beck et al 1981, Harpey et al 1983), altri 4 nati con difetti congeniti ma non cutis laxa segnalati alla FDA (Gal e Ravenel 1984) (idrocefalo; paralisi cerebrale con cecità e piede torto bilaterale; artrogriposi con idrocefalo ed emorragia interventricolare; sindattilia).

### Segnalazioni di casi

- Laver e Farley (1971): 1 nato esposto nel primo trimestre di gravidanza con cutis laxa.
- Fukuda et al (1977), Gregory e Mansell (1983), Morimoto et al (1986), Avramovi et al (1992), Pilishegyi et al (1993), Messner et al (1998), Hlinst'ak et al (1999), Furman et al (2001): 19 nati sani esposti nel 1° trimestre.
- Martinez-Frias et al (1998): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con LPS.
- Pinter et al (2004): 1 nato con cutis laxa reversibile, micrognatia, artrogriposi, agenesia del corpo calloso, probabile cecità corticale, ritardo di sviluppo, esposto a penicillamina per tutta la gravidanza per morbo di Wilson materno

### Studi di coorte senza controlli

- Lyle (1978): 27 esposizioni in gravidanza: 8 nell'ultimo periodo; 19 esposizioni nel 1° trimestre: 1 nato con DIV non attribuibile al farmaco.
- Sanjib Sinha et al (2004): 15 gravidanze esposte a penicillamina per morbo di Wilson materno: 7 nati sani, 2 nati morti, 4 aborti spontanei, 2 IVG.
- 

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Tarnacka et al (2000): 46 gravidanze in donne affette da morbo di Wilson. Esposti: 15; controlli: 31. Abortività spontanea (4) 26,6% nelle esposte vs (8) 26% nei controlli. Nessun nato esposto con difetto congenito vs 3 difetti cardiovascolari nei controlli.

**Effetti fetoneonatali:** numerose segnalazioni di nati sani (116) esposti dopo il 1° trimestre (Laver e Farley 1971, Scheinberg e Sternlieb 1975, Lyle 1978, Roubenoff et al 1988, Dupont et al 1990, Chin 1991).

**Scheda tecnica:** "La sicurezza dell'uso del *farmaco* durante la gravidanza non è ancora stata stabilita. Numerose gravidanze sono state portate a termine con successo in pazienti con malattia di Wilson, senza effetti sfavorevoli a carico del feto".

**Conclusioni:** La teratogenicità della penicillamina è provata seppure basata su segnalazioni di casistica, è suffragata anche dalla specificità del danno fetale e dalla analogia con quanto osservato negli animali di laboratorio. Su più di 200 esposizioni sono stati segnalati 7 nati con cutis laxa, in alcuni casi reversibile.

### Bibliografia

- Avramović D, Gligorović S, Jovanović-Tajfl S, Kastratović B. Wilson's disease and pregnancy. *Srp Arh Celok Lek* 1992;120:306-308.
- Beck RB et al. Ultrastructural Findings in fetal Penicillamine syndrome. Presentation and abstract March of Dimes 14th Annual Birth Defects Conference, San Diego CA 1981;6:16.
- Chin RK. Pregnancy and Wilson's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 488-489.
- Dupont P, Irion O, Beguin F. Pregnancy in a patient with treated Wilson's disease: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 1527-1528.
- Endres W. D-Penicillamine in pregnancy. To ban or not to ban? *Klin-Wochenshr* 1981; 59:535-537.
- Fukuda K, Ishii A, Matsue Y, Funaki K, et al. Pregnancy and delivery in penicillamine treated patients with Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1977;123:279-285.

- Furman B, Bashiri A, Wiznitzer A, Erez O, et al. Wilson's disease in pregnancy: five successful consecutive pregnancies of the same woman. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:232-234.
- Gal P, Ravenel SD. Congenital contractures and hydrocephalus with Penicillamine and maternal hypotension. *J Clin Dysmorphol* 1984;2:9-12.
- Gregory MC, Mansell MA. Pregnancy and cystinuria. *Lancet* 1983;2:1158-1160.
- Harpey JP, Jaudon MC, Clavel JP, Galli A et al. Cutis laxa and low serum zinc after antenatal exposure to penicillamine. *Lancet* 1983;2:858.
- Hlinst'ak K, Borovsky M, Hlinst'akova S. Pregnancy, labor and early puerperium in a patient with Wilson's disease. *Ceska Gynekol* 1999;64(3):198-200.
- Laver M, Fairley KF. D-Penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet* 1971;1:1019-1020.
- Linares A, Zarranz JJ, Rodriguez-Alarcon J, Diaz-Perez JL. Reversible cutis laxa due to maternal d-Penicillamine treatment. *Lancet* 1979;2:43.
- Lyle WH. Penicillamine in pregnancy. *Lancet* 1978;1:606-607.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto. Oral contraceptives and estrogen combinations (excluding progestogens) during the first trimester-clearly increased the risk of overall birth defects. *Teratology* 1998;58:29.
- Messner U, Günter HH, Niesert S. Wilson disease and pregnancy. Review of the literature and case report. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998;202:77-79.
- Mjolnerod Ok, Rasmussen K, Dommerud SA, Gjeruldsen ST. Congenital connective-tissue defects probably due to d-Penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet* 1971; 1:673-675.
- Morimoto I, Ninomiya H, Komatsu K, Satho M. Pregnancy and penicillamine treatment in a patient with Wilson's disease. *Jpn J Med* 1986;25:59-62.
- Pilishegyi J, Lacza T, Kazy Z, Czeizel E. Genetic counseling and successful pregnancy in patient with Wilson disease. *Orv Hetil* 1993;134:1813-1816.
- Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genetics* 2004;128A:294-298.
- Rosa FW. Teratogen update: Penicillamine. *Teratology* 1986;33:127-131.
- Roubenoff R, Hoyt J, Petri M et al. Effects of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:88-110.
- Sanjib Sinha, Taly AB, Prashanth LK et al. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurolog Sci* 2004;217:37-40.
- Scheiberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in Penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1975;293:1300-1303.
- Solomon L, Abrams G, Dinner M, Berman L. Neonatal abnormalities associated with d-Penicillamine treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1977;296:54-55.
- Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, Czlonkowska A. Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000;101(6):395-398.

Aggiornato  
 Ottobre 2005  
 Roubenoff 1988  
 Pinter 2004  
 Sanjib 2004