

Miopatía por cloroquina

Sofía Pérez Gutiérrez¹, Juan José Borrero Martín¹, Isidoro Chinchón Lara², Carmen Vargas Lebrón³, José Luis Casado Chocan⁴, Gloria Muñoz Arias¹, Jaime Conde García¹

¹ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. jborreromt@wanadoo.es

² Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

³ Departamento de Reumatología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

⁴ Departamento de Neurología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

RESUMEN

La cloroquina es un antipalúdico de síntesis, también empleado en el tratamiento de diversas enfermedades reumatológicas y dermatológicas. Entre sus efectos secundarios, asociados a uso prolongado, destacan retinopatía, miopatía y cardiomiopatía.

Describimos el caso de una mujer de 60 años diagnosticada de artritis reumatoide hace 8 años y tratada desde entonces con cloroquina, que presentó signos de insuficiencia cardíaca congestiva y una tetraparesia de predominio proximal. Se practicó biopsia de músculo esquelético que puso de manifiesto la existencia de una miopatía necrosante-vacuolar, observándose en el estudio ultraestructural fibras musculares muy alteradas con presencia de perfiles curvilíneos como los que se describen en la miopatía causada por cloroquina.

Palabras clave: Cloroquina, miopatía, artritis reumatoide.

Chloroquine myopathy

SUMMARY

Chloroquine is an agent used in the treatment of malaria and of several rheumatological and dermatologic disorders. Toxicity is associated with long-term use, including retinopathy, myo- and cardiomyopathy. We describe the case of a 60-year-old woman with longstanding (eight years) rheumatoid arthritis, treated with chloroquine, who developed a congestive heart failure and a proximal tetraparesia. A skeletal muscle biopsy was performed, showing a vacuolar and necrotizing myopathy and at ultrastructural examination severely altered myofibers with curvilinear bodies, consistent with chloroquine toxicity.

Key words: Chloroquine, myopathy, rheumatoid arthritis.

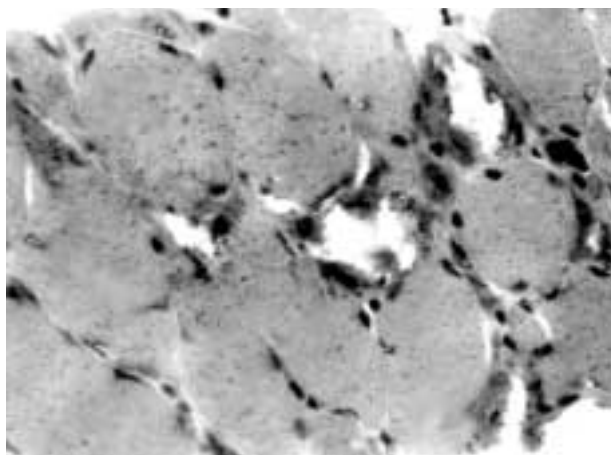


Fig. 1: Cortes en congelación de la biopsia de músculo esquelético, en la se observan fibras musculares con vacuolas de tamaño variable y con un ribete periférico basofílico (vacuolas ribeteadas). HE x400.

INTRODUCCIÓN

La cloroquina es un antipalúdico de síntesis que se emplea desde los años 50 fundamentalmente en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas y también en algunas dermatológicas como el lupus y la dermatomiositis (1).

Se han descrito múltiples efectos secundarios asociados al uso de este tipo de fármacos, entre los que se incluyen retinopatía, efectos cardiotóxicos (2,3) y neuromiopatía, esta última se suele manifestar como un síndrome miasteniforme o como

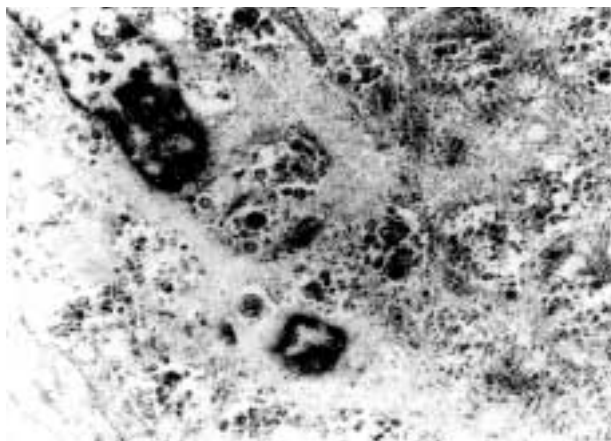


Fig. 2: Citoplasma de una fibra muscular esquelética en el que vemos cúmulos de material osmiófilo incidentalmente espiroideos, jalonados o no de membrana. ME x15600.

una debilidad proximal progresiva (4), que habitualmente se resuelve tras la retirada del fármaco.

La cloroquina produce una miopatía necrosante-vacuolar, en la que se describen a nivel ultraestructural los llamados «cuerpos o perfiles curvilíneos» (5).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 60 años que fue diagnosticada hace 8 años de artritis reumatoide y tratada desde entonces con cloroquina, sales de oro y AINES. En el año 1996 se le colocó marcapasos definitivo por trastorno de la conducción y síncope con asistolia, y desde entonces acudió en repetidas ocasiones a nuestro hospital presentando cuadros de disnea, fallo cardíaco y finalmente por tetraparesia de predominio proximal y en miembros inferiores. El electrocardiograma mostró alteraciones compatibles con un proceso miopático generalizado, por lo que se realizó una biopsia de músculo esquelético (cuadriceps). El estudio de microscopía óptica del tejido muscular procesado en parafina puso de manifiesto una miopatía necrosante-vacuolar. En los cortes de congelación teñidos con Hematoxilina-Eosina (fig. 1) se observaron vacuolas de tamaño variable, con un ribete periférico basofílico, de coloración rojiza con la técnica de Tricrómico modificado de Gomori y PAS positivas. El estudio histoenzimático mostró una atrofia selectiva de fibras tipo II, tanto aislada como en pequeños grupos.

El estudio ultraestructural puso de manifiesto algunas fibras musculares extremadamente alteradas, con cúmulos de material osmiófilo, estructuras espiroideas mixtas (fig. 2) y perfiles curvilíneos en lisosomas y fuera de ellos (fig. 3).

Con todos estos hallazgos se emitió el diagnóstico de miopatía por cloroquina y se procedió a la retirada del fármaco, a pesar de lo cual la paciente falleció por fallo cardíaco severo.

DISCUSIÓN

La miopatía inducida por fármacos es relativamente frecuente y en la misma se han impli-

cado gran cantidad de sustancias. La cloroquina puede actuar como una neuromiotoxina afectando a nervios y músculos esquelético y cardíaco, además de otros órganos y tejidos, como la retina.

Las complicaciones cardíacas son excepcionales y dentro de su rareza son más frecuentes los trastornos de la conducción, apareciendo en un menor número de pacientes una miocardiopatía con fallo cardíaco congestivo.

La afectación muscular puede producirse como síndrome miasteniforme, probablemente debido al desarrollo de anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (6), o bien como miopatía, en cuyo caso provoca debilidad muscular simétrica de predominio proximal, a veces sutil y de difícil diagnóstico, no estando las enzimas musculares habitualmente elevadas, tal como sucedía en nuestro caso. El estudio electromiográfico es indicativo de la entidad, mostrando un patrón de afectación miopática similar al de nuestra paciente, y apareciendo con frecuencia fibrilaciones y miotonía. No parecen factores importantes en su desarrollo ni la duración del tratamiento ni la dosis total acumulada, pudiendo aparecer los primeros síntomas a escasos meses del inicio del tratamiento (3), siendo además característica la mejoría clínica con la retirada del fármaco.

El diagnóstico debe confirmarse con la biopsia muscular, que mostrará en la microscopía óptica una miopatía vacuolar y en el estudio ultraestructural los típicos cuerpos curvilíneos. La biopsia muscular es diagnóstica en aproximadamente dos tercios de los pacientes, siendo más frecuente la presencia de vacuolas en los casos con sintomatología de más de seis meses de evolución (7). Las vacuolas contienen un material heterogéneo que incluye fragmentos de membrana, cuerpos lipídicos, mielina y glucógeno.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las miopatías necrosantes descritas en las enfermedades del colágeno (como lupus y dermatomiositis) y con otras miopatías tóxicas (por esteroides, colchicina y vincristina) (5).

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco, aunque la regresión de la sintomatología una vez retirado éste, es inconstante e incomple-

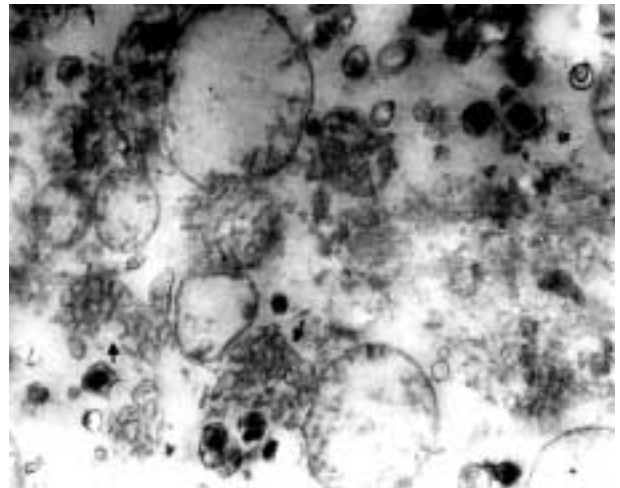


Fig. 3: Cuerpos osmiódensos y perfiles curvilíneos (flechas), característicos de la miopatía por cloroquina. ME x18800.

ta, existiendo casos en la literatura de muerte aún después de un diagnóstico correcto y consiguiente retirada del fármaco (2,3), debido a fallo cardíaco intratable, de un modo similar al caso que describimos.

El mecanismo de toxicidad de la cloroquina se debe a la acumulación de fosfolípidos y residuos glicosílicos, dando lugar a la formación de los citados cuerpos curvilíneos y estructuras mieloides. Se han propuesto dos mecanismos principales por los cuales se produce éste depósito. El primero es que la cloroquina se acumula en los lisosomas causando un incremento de pH intralisosomal, inhibiendo de esta forma la actividad de muchas hidrolasas lisosomales. El segundo mecanismo es que la cloroquina se une directamente a ciertas enzimas lisosomales bloqueando la degradación de los fosfolípidos de la membrana celular, volviéndolos no degradables o alterando su recirculación. Por otra parte se ha demostrado mediante microscopía inmunoelectrónica la presencia de depósitos de proteína tau en las vacuolas ribeteadas de la miopatía por cloroquina, postulándose un defecto en su degradación en el compartimento lisosomal del músculo, similar a la que se produciría en la enfermedad de Alzheimer con el precursor de la proteína beta-amiloide, originándose así los filamentos helicoidales propios de esta entidad (8-10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1231-3.
2. Iglesias Cubero G, Rodríguez Reguero JJ, Rojo Ortega JM. Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. *Br Heart J* 1993; 69: 451-2.
3. Veinot JP, Mai KT, Zarychanski R. Chloroquine related cardiac toxicity. *J Rheumatol* 1998; 25: 1221-5.
4. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2000; 27: 2927-31.
5. Nucci A, Queiroz LS, Samara AM. Chloroquine neuromyopathy. *Clin Neuropathol* 1996; 15: 256-8.
6. Rabuñal Rey R, Sánchez Andrade A, Navarro Fernández-Balbuena C. Miotoxicidad por cloroquina: a propósito de un caso. *Med Clin* 1997; 109: 277-8.
7. Richards AJ. Hydroxychloroquine myopathy. *J Rh* 1998; 25: 1642-3.
8. Murakami N, Oyama F, Gu Y, Mc Lennan IS, Nonaka I, Yhara Y. Accumulation of tau in autophagic vacuoles in chloroquine myopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 664-73.
9. Oyama F, Murakami N, Ihara Y. Chloroquine myopathy suggest that tau is degraded in lysosomes: Implication for the formation of pareid helical filaments in Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 1998; 31: 1-8.
10. Urmoneit B, Prikulis I, Wihl G, et al. Cerebrovascular smooth muscle cells internalize Alzheimer amyloid beta protein via a lipoprotein pathway: implications for cerebral amyloid angiopathy. *Lab Invest* 1997; 77: 157-66.