

Hiperpigmentación mucocutánea inducida por hidroxiclоро- quina en un paciente con lupus eritematoso sistémico

Mucocutaneous Hyperpigmentation Induced by Hydroxychloroquine in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Laura Guadalupe Medina Andrade,¹ Diego Olin Pérez Rojas,¹ Guillermo Ramos Rodríguez² y Fernando López Vázquez³

¹ Médico residente de Dermatología.

² Médico adscrito al Servicio de Anatomía Patológica.

³ Médico adscrito al Servicio de Dermatología.

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

RESUMEN

La hiperpigmentación por cloroquina es un efecto adverso bien conocido por el consumo de este fármaco, la cual se presenta algunos meses después de iniciar el tratamiento y afecta la piel y las mucosas. Sin embargo, este efecto adverso se ha descrito con menos frecuencia en pacientes a los que se les prescribe hidroxiclороquina, aunque son pocos los casos reportados en la literatura. En este estudio presentamos el caso de una mujer de 58 años con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con hidroxiclороquina, a quien se diagnosticó con hiperpigmentación mucocutánea.

PALABRAS CLAVE: hiperpigmentación, hidroxiclороquina, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

Chloroquine-induced hyperpigmentation is a well-known side effect of this drug, it affects skin and mucous a few months after initiating treatment. This side effect has been described rarely with hydroxychloroquine, with only a few case reports. We present a 58-year-old female with systemic lupus erythematosus and mucocutaneous hyperpigmentation induced by hydroxychloroquine.

KEYWORDS: hyperpigmentation, hydroxychloroquine, systemic lupus erythematosus.

Introducción

Los antimaláricos son extensamente usados en medicina. Durante la segunda Guerra Mundial, la cloroquina se convirtió en un fármaco popular para la prevención y tratamiento de la malaria. Su derivado, la hidroxiclороquina, fue desarrollada en la década de 1950, y en la actualidad se utiliza también para el tratamiento de padecimientos dermatológicos como lupus eritematoso sistémico, porfiria cutánea tarda, sarcoidosis cutánea, dermatomiositis, liquen plano y fotodermatitis, entre otras.^{1,2}

Los efectos adversos más comunes y usualmente de moderada intensidad, son síntomas gastrointestinales, cefalea, cambios electroencefalográficos, defectos visuales, fotosensibilidad, urticaria y erupciones.¹ La hiperpigmentación posterior a la toma de este fármaco es un efecto adverso bien conocido,^{2,3} más de 25% de los pacientes caucásicos que reciben antimaláricos como cloroquina,

quinacrina o amodiaquina por al menos cuatro meses desarrollan hiperpigmentación;⁴⁻⁶ sin embargo, la hiperpigmentación secundaria a consumo de hidroxiclороquina es poco común y existen muy pocos casos publicados,⁷⁻¹¹ es posible que esto se deba a que este fármaco posee dos tercios del efecto de la cloroquina.³

Presentamos el caso de una paciente con lupus eritematoso sistémico con tratamiento con hidroxiclороquina, que desarrolló hiperpigmentación en la piel y las mucosas.

Caso clínico

Mujer de 58 años, originaria y residente de la Ciudad de México, con antecedente de hipertensión arterial sistémica y diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de cuatro años, sin reactivaciones recientes. Dijo que no tiene otros antecedentes personales relevantes y contaba con estudios paraclínicos dentro de parámetros normales.

CORRESPONDENCIA

Diego Olin Pérez Rojas ■ diegoolinperezrojas@gmail.com ■ Tel. 5322-2664, ext. 89369
Av. Universidad 1321, Col. Florida, Alcaldía Álvaro Obregón, C.P. 01030, Ciudad de México

La paciente acudió a consulta, referida por el Servicio de Reumatología, porque presentaba hiperpigmentación difusa en la cara, la mucosa oral, el cuello y la espalda de un año de evolución, asintomática, la cual inició cuatro meses después del tratamiento con hidroxicloroquina 200 mg/día por vía oral.

Durante la exploración física se observó dermatosis diseminada, bilateral y con tendencia a la simetría en la cara, los labios, la mucosa oral, el tronco posterior en la región interescapular y en las palmas (figuras 1 y 2) caracterizada por máculas confluentes de gran tamaño que ocasionan hiperpigmentación difusa azul-grisácea.

Con la sospecha diagnóstica de hiperpigmentación mucocutánea secundaria a uso de hidroxicloroquina, se decidió tomar una biopsia de piel por sacabocado. El estudio histopatológico (figura 3A) reportó espongiosis discreta, infiltrado inflamatorio perivascular linfocitario en dermis superficial, la presencia de abundantes melanófagos y depósito intersticial y perivascular de pigmento melánico, el cual se evidenció con la tinción de Fontana Masson (figura 3B). Los hallazgos reportados fueron compatibles con hiperpigmentación por fármacos.

Con lo anterior se realizó el diagnóstico clínico-patológico de hiperpigmentación por hidroxicloroquina.

Se indicó suspender la ingesta del fármaco, y se sustituyó por azatioprina; se envió a la paciente a valoración oftalmológica, la cual no reveló alteraciones. La paciente mostró disminución leve, lenta y progresiva de la dermatosis.

Discusión

El primer caso que describió la hiperpigmentación secundaria por consumo de hidroxicloroquina se publicó en 1992,¹² desde entonces, se ha reportado la afección en diversas localizaciones del cuerpo.



Figura 1. A) Hiperpigmentación difusa de color azul-grisácea en la cara. B. Fotografía de la paciente después del tratamiento con hidroxicloroquina.



Figura 2. A) Hiperpigmentación azul-grisácea en la lengua, B) en la región interescapular, y C) en las palmas.

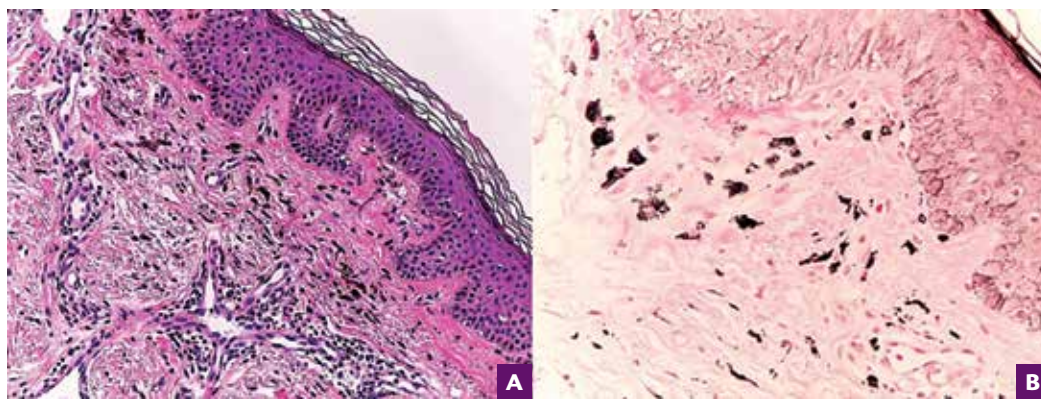


Figura 3. A) Estudio histopatológico en donde se observa leve infiltrado inflamatorio perivascular de linfocitos y numerosos melanófagos en la dermis (H&E 20x). B) Acercamiento (Fontana Masson 40x).

Se ha descrito que la afección secundaria a hidroxiclороquina tiende a ser más localizada y menos intensa que con otros fármacos antimaláricos, y que la ubicación más frecuente en la cara, el cuello y las piernas. Esta dermatosis se presenta entre siete y 36 meses (mediana de nueve meses) después de iniciar el tratamiento con dosis diarias de 200 hasta 400 mg.^{6,8,11-22} También puede haber daño a la mucosa oral, así como al lecho ungüeoal.⁶ En el caso de nuestra paciente, la hiperpigmentación apareció cuatro meses posterior al inicio del tratamiento y ésta involucró piel y mucosas.

Los mecanismos responsables de la mayoría de las hiperpigmentaciones inducidas por fármacos son tres: acumulación de melanina, acumulación de la sustancia y síntesis de pigmentos especiales;⁶ igualmente se han descrito reacciones fototóxicas y fotoalérgicas asociadas a hidroxiclороquina con dosis mínima eritematosa disminuida,²³ lo que apoya la teoría de una pigmentación desencadenada por fármacos fotoinducida.⁷ En el caso de la hidroxiclороquina existe discusión acerca de si el pigmento se trata de melanina^{7,11,18,21,24,25} o de hemosiderina,^{17,20} así como el mecanismo exacto de producción de dicha hiperpigmentación;²⁶ sin embargo, se propone que la hidroxiclороquina estimula de manera directa los melanocitos²⁵ y que el antimalárico se une a la melanina, lo que histológicamente se detecta como gránulos de ambas sustancias formando un complejo.²⁷

Algunos autores mencionan que el efecto adverso de la hiperpigmentación asociada al consumo de hidroxiclороquina es poco probable en dosis menores a la máxima recomendada de 6.5 mg/kg de peso ideal al día,² otros mencionan que no hay factor predictor conocido de quién desarrollará la hiperpigmentación;⁵ en nuestra paciente se calculó una dosis de 3.6 mg/kg de peso ideal al día.

Los diagnósticos diferenciales a tomar en cuenta ante la sospecha de hiperpigmentación cutánea secundaria a hidroxiclороquina incluyen melasma, eritema discrómico perstans, enfermedad de Addison, hemocromatosis, hipertiroidismo, deficiencia de vitamina B12,⁷ consumo de metales pesados, uso de sulfadiazina de plata y posterior fotoexposición, hiperpigmentación inducida por fármacos como benzodiazepinas, hormonas, amiodarona, zidovudina, agentes quimioterapéuticos (bleomicina, doxorubicina, 5-fluorouracilo, ciclosporina) y tetraciclina, entre otros.²⁷⁻²⁸ En el caso de nuestra paciente se descartaron los diagnósticos diferenciales previamente mencionados.

El tratamiento consiste en suspender la hidroxiclороquina, lo que lleva a un decremento espontáneo gradual de la hiperpigmentación,^{16,17,29} esto ocurre en un rango de

dos y 36 meses.^{2,6,21} La relación entre hiperpigmentación por hidroxiclороquina y toxicidad ocular no es clara,¹⁰ sin embargo se recomienda un seguimiento oftalmológico cuidadoso para valorar retinopatía.^{11,29}

Conclusión

La hiperpigmentación cutánea puede presentarse de forma generalizada o localizada y es posible que se deba a múltiples causas. Cuando se prescribe hidroxiclороquina es necesario considerar la posibilidad remota de hiperpigmentación cutánea que parece ser dosis dependiente; se debe tomar en cuenta la suspensión del fármaco en caso de aparición de este efecto. Además del examen oftalmológico periódico, se debe realizar un planteamiento diagnóstico de la dermatosis, considerando las múltiples causas de hiperpigmentación mucocutánea, y ofrecer un seguimiento dermatológico a los pacientes que la presentan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P *et al*, Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Ann Rheum Dis* 2010; 69:20-8.
2. Ochsendorf F, Use of antimalarials in dermatology, *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8:829-45.
3. Tenenbaum L y Tuffanelli D, Antimalarial agents. Chloroquine, hydroxychloroquine, and quinaquine, *Arch Dermatol* 1980; 116:587-91.
4. Hendrix J y Greer K, Cutaneous hyperpigmentation caused by systemic drugs, *Int J Dermatol* 1992; 31:458-66.
5. Dereure O, Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment, *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:253-62.
6. Melikoglu MA, Melikoglu M, Gurbuz U *et al*, Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation: a case report, *J Clin Pharm Ther* 2008; 33:699-701.
7. Kasper R, Flueckinger B, Gobbi S *et al*, Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation, *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12(2):158-61.
8. Jallouli M, Frances C, Piette J *et al*, Hydroxychloroquine-induced pigmentation in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study, *JAMA Dermatol* 2013; 149: 935-40.
9. Skare T, Ribeiro C, Souza F *et al*, Antimalarial cutaneous side effects: a study in 209 users, *Cutan Ocul Toxicol* 2011; 30:45-9.
10. Mir A, Booyd K, Meehan S *et al*, Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation, *Dermatol Online J* 2013; 19(12):20723.
11. Kalampalikis A, Goetze S y Elsner P, Isolated hyperpigmentation of the oral mucosa due to hydroxychloroquine, *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10:921-2.
12. Veraldi S, Schianchi-Veraldi R y Scarabelli G, Pigmentation of the gums following hydroxychloroquine therapy, *Cutis* 1992; 49:281-2.
13. True D, Bryant L, Harris M *et al*, Clinical images: hydroxychloroquine associated mucocutaneous hyperpigmentation, *Arthritis Rheum* 2002; 46(6):1698.
14. Millard T, Kirk A y Ratnavel R, Cutaneous hyperpigmentation during therapy with hydroxychloroquine, *Clin Exp Dermatol* 2004; 29(1):92-3.
15. Reynaert S, Setterfield J y Black M, Hydroxychloroquine-induced pigmentation in two patients with systemic lupus erythematosus, *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20(4):487-8.
16. Amichai B, Gat A y Grunwald M, Cutaneous hyperpigmentation during therapy with hydroxychloroquine, *J Clin Rheumatol* 2007; 13:113.

17. Rood MJ, Vermeer MH y Huizinga TW, Hyperpigmentation of the skin due to hydroxychloroquine, *Scand J Rheumatol* 2008; 37:158.
18. Puri PK, Lountzis NI, Tyler W *et al*, Hydroxychloroquine induced hyperpigmentation: the staining pattern, *J Cutan Pathol* 2008; 35: 1134-7.
19. Morrison L, Nordlund J y Heffernan M, Persistent cutaneous hyperpigmentation due to hydroxychloroquine one year after therapy discontinuation, *Dermatol Online J* 2009; 15(12):15.
20. Kalabalikis D, Patsatsi A, Trakatelli MG *et al*, Hyperpigmented forearms and nail: a quiz, *Acta Derm Venereol* 2010; 90:657-9.
21. Cho E, Kim B, Park E *et al*, Hydroxychloroquine induced hyperpigmentation, *J Dermatol* 2012; 39:859-60.
22. Jallouli M, Leroux G, Halabi-Tawil M *et al*, Skin pigmentation in a patient with systemic lupus erythematosus, *Rev Med Interne* 2010; 31(8):566-7.
23. Lisi P, Assalve D y Hansel K, Phototoxic and photoallergic dermatitis caused by hydroxychloroquine, *Contact Dermatitis* 2004; 50:255-6.
24. Lerman M, Karimbux N, Guze K *et al*, Pigmentation of the hard palate, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107:8-12.
25. Savage N, Barber M y Adakins K, Pigmentary changes in rat oral mucosa following antimalarial therapy, *J Oral Pathol* 1986; 15:468-71.
26. Lippard V y Kauer G, Pigmentation of the palate and subungual tissues associated with suppressive quinacrine hydrochloride therapy, *Am J Trop Med Hyg* 1945; 25:469-71.
27. Kleinegger C, Hammond H y Finkelstein M, Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90:189-94.
28. Mattsson U, Halbritter S, Mörner S *et al*, Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111: 12-6.
29. Tracy C, Blakey B, Parker G *et al*, Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation, *J Clin Rheumatol* 2013; 19:292.