

## NEUROPATIA PELA AMIODARONA

### ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE DOIS CASOS

J. A. MACIEL Jr.\* — L. QUEIROZ \*\*

---

**RESUMO** — Dois pacientes, uma mulher de 40 anos e um homem de 75 anos, apresentavam polineurite sensitivo-motora, cujo único antecedente era o uso de amiodarona há 4 e 6 anos respectivamente. O ENMG revelou quadro neuropático tipo axonal. A biópsia do nervo sural mostrou rarefação axonal, mielínica e amielínica, bem como inclusões lamelares osmiofílicas nas células de Schwann e no endotélio venular. Com a retirada da amiodarona houve regressão da polineurite. A semelhança do que foi descrito na neuropatia pelo maleato de perhexiline e pela cloroquina, a amiodarona constitui importante fator de indução de neurolipidose medicamentosa.

#### **Amiodarone neuropathy clinico-pathological study of two cases.**

**SUMMARY** — Two patients, a 40-year-old woman and a 75-year-old man, were investigated due to a chronic polyneuritis. Amiodarone was used by them to treat refractory cardiac arrhythmia since 4 and 6 years before, respectively. The EMG study showed an axonal neuropathy. The light and electronmicroscopical study of sural nerve displayed a losse of large myelinated fibers and a marked reduction of unmyelinated axons, associated with osmiophilic lamellated inclusions in Schwann cells and endothelial venulae. The interruption of amiodarone therapy improved neuropathy. Considered together with similar reports in perhexiline neuropathy and with chloroquine induced neuropathy this would stress the importance of these new drug-induced neurolipidosis.

---

Os primeiros relatos de neuropatia pela amiodarona datam de 1974<sup>13</sup>. Face à relativa raridade desse tipo de efeito colateral da amiodarona acreditamos ser pertinente a descrição de dois pacientes que foram investigados por biópsia de nervo com exame por microscopia eletrônica.

#### **CASUÍSTICA**

No período de 1985-1986 foram examinados dois pacientes, um homem de 75 anos de idade e uma mulher de 40 anos de idade, devido à instalação de quadro polineurítico. Como único antecedente era notado o uso de cloridrato de amiodarona para tratamento de cardiopatia arritmica refratária. Os achados clínicos se encontram resumidos na tabela 1. Após avaliação clínico-neurológica, os pacientes foram submetidos a investigação laboratorial (hemograma, dosagem de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico e perfil hepático), exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) e biópsia neuromuscular com estudo ultraestrutural. Os achados clínico-patológicos estão resumidos na tabela 2.

---

Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP: \* Professor Assistente Doutor do Departamento de Neurologia; \*\* Professor Assistente Doutor do Departamento de Anatomia Patológica.

Caso/Nº	Idade /Sexo	Doença cardíaca	Dose/dia	Tempo até o início dos sintomas	Dose total até o início dos sintomas
AF/1	75/M	coronariopatia arritmica	400 mg/d 6 anos	12 meses	804 g
IGCS/2	40/F	miocardiopatia chagásica com arritmia	200-600 mg/d 4 anos	4 meses	416 g aproximadamente

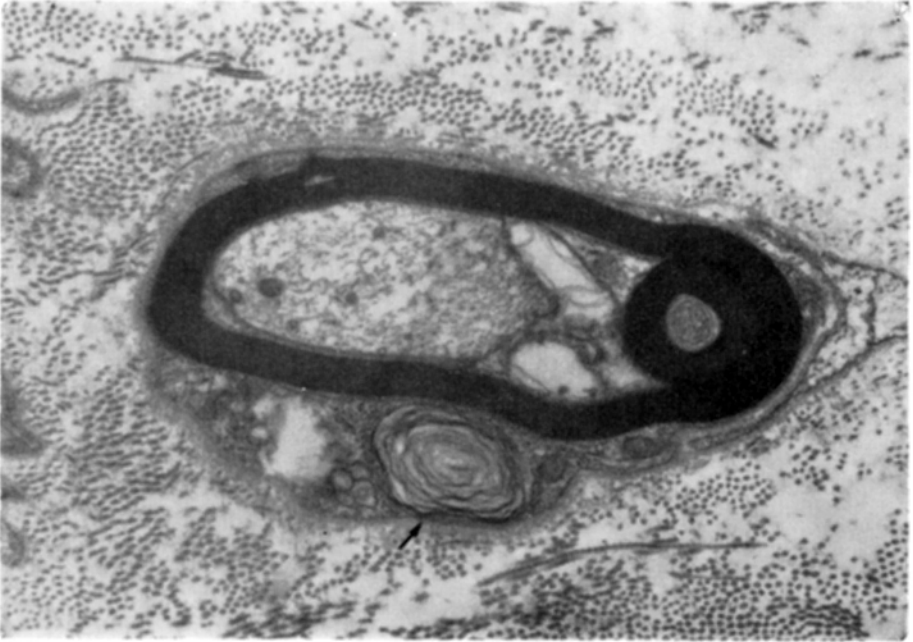
Tabela 1 — Neuropatia induzida pela amiodarona: achados clínicos.

Caso/Nº	Idade /Sexo	Parestesias	Distúrbios sensitivos objetivos	Alteração de reflexos	LCR	Biópsia
AF/1	75/M	distal em membros inferiores	4 membros predomínio distal	abolidos nos membros inferiores	NR	neuropatia axonal, depósitos lipídicos
IGCS/2	40/F	distal nos 4 membros	distal nos 4 membros	diminuição aquileu esquerdo	normal	neuropatia desmielinizante, depósitos lipídicos

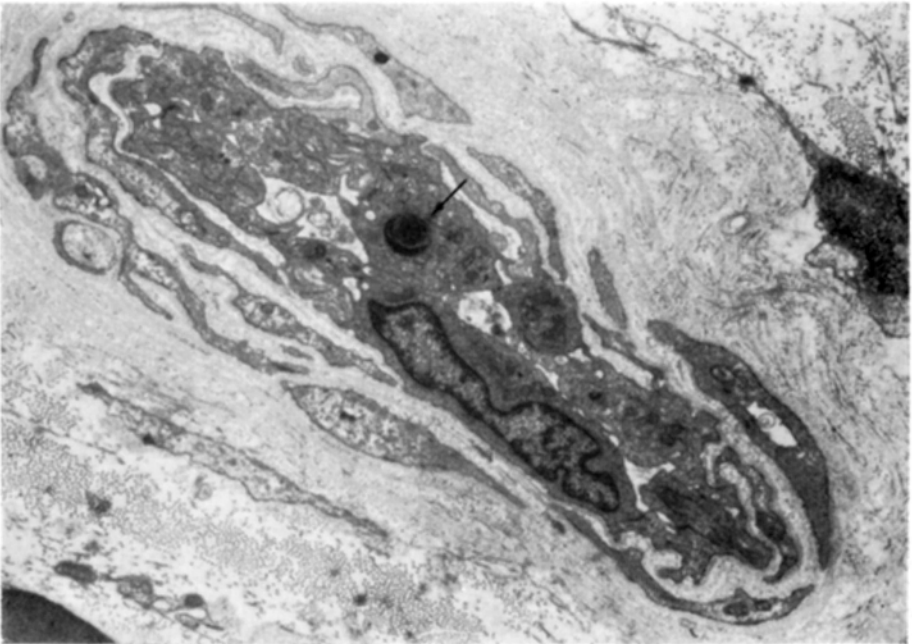
Tabela 2 — Neuropatia induzida pela amiodarona: achados clínico-patológicos. NR, não realizado.

Caso 1 — AF, paciente com 75 anos, do sexo masculino, encontrava-se em uso de cloridrato de amiodarona (400mg/dia, segunda a sexta-feira) há 6 anos devido a coronariopatia arritmica refratária. Há 15 anos foi submetido a cirurgia da corda vocal esquerda por câncer; episódio de tromboflebite nos membros inferiores há 4 anos; sintomas de insuficiência vértebro-basilar há um ano. Foi examinado em 17-10-85 quando relatava o aparecimento de disestesias e parestesias nos membros inferiores (sensação de 'andar sobre uma camada de algodão' e de 'aumento do volume dos membros inferiores') de instalação crônica, há um ano. O exame neurológico revelava disфонia com voz bitonal e polineurite sensitivo-motora de predomínio distal nos 4 membros, sobretudo nos inferiores. O exame físico-somático objetivou sopro no território das artérias subclávia, vertebral e carótida primitiva à direita, assimetria da pressão arterial em detrimento do membro superior direito. O exame da câmara anterior e do limbo corneano nada revelou. Os exames laboratoriais eram normais e raio-X da coluna cervical foi compatível a intensa degeneração osteofitária. O eletrencefalograma era normal. O ecocardiograma revelou discreto déficit da função ventricular esquerda, com discinesia ântero-apical e arritmia freqüente. A eletroneuromiografia (ENMG) objetivou neuropatia do tipo axonal. A biópsia do ramo cutâneo-dorsal do nervo sural, com estudo em microscopia eletrônica, revelou degeneração axonal associada a inclusões osmiofílicas do tipo lamelar concêntrica nas células de Schwann (Fig. 1) e no endotélio venular (Fig. 2). Interrompido o uso da amiodarona, o quadro neuropático regrediu em 10 meses.

Caso 2 — IGCS, paciente com 40 anos de idade, do sexo feminino, estava em uso de cloridrato de amiodarona (200-600mg/dia, segunda a sexta-feira), há 4 anos devido a cardiomiopatia chagásica com arritmia refratária, atualmente com marcapasso. Foi encaminhada em 08-08-86 devido ao aparecimento de disestesias e parestesias, em bota e luva, nos 4 membros, predominando nos membros inferiores, evoluindo há 4 meses. O exame neurológico objetivou hipoestesia tátil, dolorosa e palestésica nos 4 membros, predominando distalmente e em membros inferiores; preservação dos reflexos osteotendinosos. O exame físico-somático revelou arritmia à ausculta cardíaca. Os exames laboratoriais e de LCR (via lombar) eram normais. O ENMG era sugestivo de neuropatia com desmielinização. A biópsia do ramo cutâneo-dorsal do nervo sural, com estudo em microscopia eletrônica, revelou rarefação



*Fig. 1 — Microscopia eletrônica (caso 1) mostrando inclusão osmiofílica lamelar concêntrica (flecha) na célula de Schwann em axônio mielinico,*



*Fig. 2 — Microscopia eletrônica (caso 1) de uma vênula contendo inclusão osmiofílica lamelar concêntrica (flecha) em seu endotélio.*

axonal, imagens de degeneração Walleriana associada a inclusões osmiofílicas lamelares e densas na célula de Schwann em axônios amielínicos e grande quantidade de filamentos densamente agrupados (Fig. 3). Com a suspensão do uso da amiodarona houve regressão dos sintomas neurológicos em 6 meses.

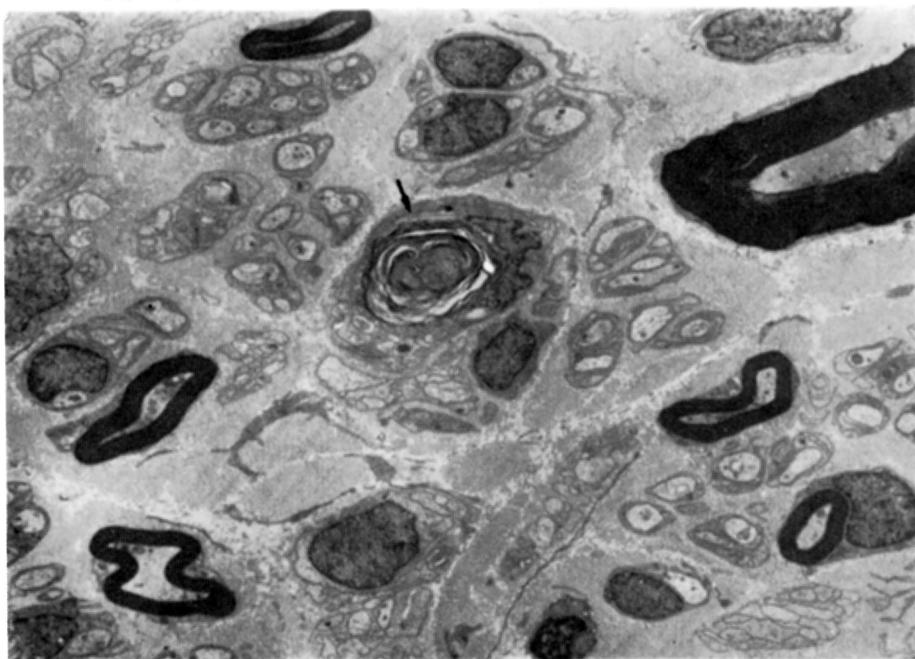


Fig. 3 — Microscopia eletrônica (caso 2) mostrando rarefação axonal, imagem de degeneração Walleriana e inclusão lamelar concêntrica (flecha) em célula de Schwann de axônio amielínico.

#### COMENTÁRIOS

A amiodarona provoca manifestações neurológicas secundárias ao nível do sistema nervoso central<sup>2,7,12,16,17,20,21,23,24</sup>, periférico<sup>1,2,5,6,8,9,11-14,16-20,22,24</sup> e muscular<sup>19,21</sup>. Depois do tremor<sup>2,10,11,21</sup>, a neuropatia periférica constitui a manifestação mais comum de efeito colateral da amiodarona. A incidência de neuropatia pela amiodarona é variável nas séries de casos relatados, de 1% a 10%<sup>2,10,18,21</sup>. Do ponto de vista fisiopatológico, não existe relação entre a idade e o total da dose ingerida pelo paciente e o aparecimento de neuropatia<sup>2,4,5,8-11,15,18-22</sup>. Os estudos neurofisiológicos relatam vários tipos de neuropatia periférica (polineurite sensitiva, sensitivo-motora, polirradiculoneurite) com comprometimento do tipo axonal puro<sup>19,22</sup>, desmielinização segmentar<sup>13</sup> ou mista, axonal e desmielinização<sup>5</sup>. A neurotoxicidade da amiodarona, a exemplo do que ocorre em outros setores do organismo<sup>3</sup>, está relacionada a depósito lipídico nos lisossomos, levando à formação de corpos citoplasmáticos, constituindo-se numa neuropatose medicamentosa.

Os casos aqui relatados se enquadram entre os já referidos na literatura: o caso 1 apresentava polineurite sensitivo-motora tipo axonal puro e o caso 2, polineurite sensitiva tipo desmielinizante. Dentre os achados de microscopia eletrônica deve ser ressaltada a presença de inclusões lipídicas ao nível do endotélio venular, o que não foi encontrado na literatura compulsada. Esse achado, no entanto, vem confirmar a fisiopatologia homogênea dos efeitos secundários induzidos pela amiodarona nos diferentes setores do organismo, a saber, neuropatose por depósito de material lipídico. A exemplo do relatado, nossos pacientes obtiveram evolução neurológica favorável com a interrupção do uso da amiodarona.

Agradecimento — A Dra. A. Nucci, pela avaliação ENMG.

## REFERÊNCIAS

1. Bady B, Bourrat Ch, Trillet M, Girard PF, Carrier H — Manifestations neurologiques toxiques au cours des traitements antiangoreux. *Int J Neurol* 13:371, 1978.
2. Charness M, Morady F, Scheinmann M — Frequent neurologic toxicity associated with amiodarone therapy. *Neurology* 34:669, 1984.
3. Costa-Jussà FR, Jacobs JM — The pathology of amiodarone toxicity: I. Experimental studies with reference to changes in other tissues. *Brain* 108:735, 1985.
4. Costa-Jussà FR, Jacobs JM — The pathology of amiodarone toxicity: II. Peripheral neuropathy in man. *Brain* 108:753, 1985.
5. Dudognon P, Hauw JJ — Neuropathie à l'amiodarone: lipidose médicamenteuse. *Nouv Presse Méd* 8:1766, 1979.
6. Dudognon P, Hauw JJ, Baecque C, Derrida JP, Escourolle R, Nick J — Neuropathie au chlorhydrate d'amiodarone. *Rev Neurol (Paris)* 135:527, 1979.
7. Feiner LA, Younge BR, Kazmier FJ, Stricker BH, Fraunfelder FT — Optic neuropathy and amiodarone therapy. *Mayo Clin Proc* 62:702, 1987.
8. Fischer C, Bady B, Trillet M, Schott B — Deux cas de neuropathie à l'amiodarone. *Nouv Presse Méd* 6:3643, 1977.
9. Fraser AG, McQueen I, Watt AH, Stephens MR — Peripheral neuropathy during long-term high-dose amiodarone therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 48:576, 1985.
10. Fogoros R, Anderson K, Winkle R — Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent drug-refractory arrhythmias. *Circulation* 68:88, 1983.
11. Greene HL, Graham EL, Werner JA — Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2:1114, 1983.
12. Grogan WA, Narkun DM — Pseudotumor cerebri with amiodarone. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 50:651, 1987.
13. Kaser HE — Amiodaron-neuropathie. *Schweiz Med Wochenschr* 104:606, 1974.
14. Kaser HE, Ulrich J, Wuthrich R — Amiodaron-neuropathie. *Schweiz Rundsch Med (Praxis)* 65:1121, 1976.
15. Lemaire JF, Autret A, Biziere K, Romet-Lemone JL, Gray F — Amiodaron neuropathy: further arguments for human drug-induced neurolipidosis. *Eur Neurol* 21:65, 1982.
16. Lhuillier M, Gouin B — Amiodarone et tremblement. *Nouv Press Méd* 1:1844, 1972.
17. Lustmann F, Monjeu G — Amiodaron and neurological side effects. *Lancet* 1:568, 1974.
18. Martinez-Arizala A, Sobol S, McCarthy G, Buddy RN, Rakita L — Amiodarone neuropathy. *Neurology* 33:643, 1983.
19. Meier C, Kauer B, Mülller V, Ludin HP — Neuromyopathy during chronic amiodarone treatment: a case report. *J Neurol* 220:231, 1979.
20. Mizon JP, Rosa A, Betermiez P, Sevestre H — Neuropathie et syndrome cérébelleux à l'amiodarone. *Rev Neurol (Paris)* 141:146, 1985.
21. Palakurthy PR, Vasudeva I, Meckler RJ — Unusual neurotoxicity associated with amiodarone therapy. *Arch Intern Med* 147:881, 1987.
22. Pelissier JF, Pouget J, Cros D, De Victor B, Serratrice G, Toga M — Peripheral neuropathy induced by amiodarone chlorhydrate: a clinico-pathological study. *J Neurol Sci* 63:251, 1984.
23. Trohman RG, Castellanos D, Castellanos A, Kessler KM — Amiodarone-induced delirium. *Ann Intern Med* 108:68, 1988.
24. Van Zandijcke M, Dewachter A — Pseudotumor cerebri with amiodarone. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 49:1463, 1986.