

Fosfolipidosis renal inducida por cloroquina

Chloroquine-induced renal phospholipidosis

CÉSAR AUGUSTO RESTREPO-VALENCIA, ÉDGAR H. DOMÍNGUEZ-VINAYO • MANIZALES (COLOMBIA)
CARLOS OROZCO-DE LA HOZ • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2192>

Resumen

Se reporta una paciente en tratamiento con cloroquina para una artritis reumatoidea de aproximadamente diez años de evolución, con una importante dosis acumulada y en quien se documentó deterioro progresivo de la función renal, proteinuria en rango no nefrótico y compromiso muscular proximal en extremidades. En la biopsia renal se encontró a nivel de podocitos cuerpos de cebra. Se descartó enfermedad de Fabry. Se concluyó fosfolipidosis inducida por medicamentos en este caso por cloroquina. Este reporte de caso nos recuerda la importancia de conocer los posibles efectos colaterales de los medicamentos. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2192>).

Palabras clave: *fosfolipidosis, riñón, proteinuria, artritis, reumatoide, cloroquina.*

Abstract

This is the report of a patient being treated with chloroquine for an approximately 10-year history of rheumatoid arthritis, with a significant cumulative dose and documented progressive kidney function deterioration, non-nephrotic proteinuria and involvement of the proximal muscles of the extremities. The kidney biopsy showed zebra bodies in the podocytes. Fabry disease was ruled out. Medication-induced phospholipidosis was diagnosed, in this case due to chloroquine. This case report reminds us of the importance of being aware of the possible side effects of medications. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2192>).

Key words: *phospholipidosis, kidney, proteinuria, arthritis, rheumatoid, chloroquine.*

Dr. César Augusto Restrepo-Valencia: Internista, Nefrólogo Universidad de Caldas; Dr. Édgar H. Domínguez-Vinayo: Internista Universidad de Caldas, Manizales (Colombia); Dr. Carlos Orozco-De la Hoz: Nefropatólogo Laboratorio Biomolecular, Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Dr. César Augusto Restrepo-Valencia, Manizales (Colombia).
E-Mail: caugustorv@une.net.co
Recibido: 26/IV/2021 Aceptado: 10/V/2021

Introducción

La cloroquina es un medicamento antimalárico, pero además por su efecto inmunomodulador tiene utilidad en enfermedades autoinmunes. Son pocos los efectos colaterales a que da lugar, pero se han reportado complicaciones renales. Describimos el caso de una paciente con deterioro en la función renal, a quien se le detectó en la biopsia renal fosfolipidosis, con presencia de cuerpos de cebra en los podocitos. Este hallazgo orientó en primer lugar a enfermedad de Fabry, pero no presentaba manifestaciones clínicas o antecedentes familiares de la enfermedad. Por tratarse de una mujer se solicitó estudios genéticos, los cuales no mostraron mutaciones en el gen de la alfa-galactosidasa A (GLA), y los niveles séricos de la enzima alfa galactosidasa fueron normales. Por el tiempo que había recibido la cloroquina, y ante la ausencia hallazgos clínicos que orientaran a otra patología, se concluyó fosfolipidosis renal inducida por cloroquina, un hallazgo ya reportado por otros autores.

Presentación del caso

Mujer de 73 años, en controles por nefrología con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a nefroesclerosis hipertensiva. Procedente de un municipio de Colombia, Sur América, con antecedentes de artritis reumatoidea (AR) de 10 años de evolución, hipertensión arterial de larga data, dislipidemia, osteoporosis severa con fractura por aplastamiento de L2 a L4, y en tratamiento con cloroquina, metotrexate, losartán, hidroclorotiazida y atorvastatina. En los exámenes de laboratorio en la primera consulta por nefrología con creatinina en 1.67 mg/dL, tasa de filtración glomerular (TFG) calculada por CKD EPI 26 mL/min, esperada para la edad de 70 mL/min. Examen de orina sin proteínas, sedimento sin celularidad, proteínas en orina de 24 horas 79.5 mg.

Tres meses más tarde fue solicitado por reumatología reevaluación por nefrología encontrándose en exámenes de control elevación de la creatinina a 2.01 mg/dL, con valores

normales de calcio y fósforo, bajos de PTH. Estudios de anticuerpos a HIV, hepatitis B y C negativos, C3, C4 no consumidos, electroforesis de proteínas sin pico monoclonal. Ecografía renal reportó leve disminución del tamaño de ambos riñones (explicable por su edad), sin alteraciones en la diferenciación corticomedular, y el Doppler de arterias renales fue normal. En vista de que no quedaba claro el origen del deterioro renal se optó por solicitar biopsia renal percutánea.

En su reporte se informa que se obtuvieron 20 glomérulos, en cinco había esclerosis global, sin alteraciones en mesangio, membranas basales glomerulares, ni cambios inflamatorios en glomérulos (Figuras 1 y 2). Atrofia tubular de 5%, sin compromiso inflamatorio intersticial, vasos sanguíneos con engrosamiento miointimal y cambios hialinos de la pared muscular con ligera estrechez de la luz (compatible con nefrosclerosis hipertensiva). Inmunofluorescencia negativa para depósitos de complejos inmunes, complemento (C3, C4, C1q), fibrina y cadenas ligeras de inmunoglobulinas. En la microscopía electrónica o análisis ultraestructural los principales hallazgos estaban en los podocitos, con pérdida de pedicelos (sus pies) en el 70% de la superficie capilar, y presencia de numerosos cuerpos de cebra o lamelares correspondiente a inclusiones lisosómicas en su interior (Figuras 3 y 4).

Ante los hallazgos histológicos la primera posibilidad diagnóstica planteada fue enfermedad de Fabry. Por ser de sexo femenino se le solicitó a ella y sus hijas análisis de secuencia para determinar si había mutaciones en el gen que codifica la enzima galactosidasa alfa (GLA). En el estudio no se identificaron en la paciente ni en sus hijas variantes patogénicas sugestiva de enfermedad de Fabry. Los niveles séricos de alfa-galactosidasa A se informaron en 7.5 nmol/mL/hora (controles normales 2.0 a 21.8 nmol/mL/hora), concluyéndose que no presentaba enfermedad de Fabry. Ante la ausencia de hallazgos clínicos sugestivos de otras enfermedades que explicaran los hallazgos histológicos se llegó a la conclusión de fosfolipidosis inducida por medicamentos, y entre los que recibía la paciente el único con esa posibilidad era la cloroquina, la cual había consumido durante muchos años, llegando a una dosis acumulada de 810 gramos.

Tres meses posteriores a la biopsia la paciente acude a consulta externa de reumatología encontrándose con deterioro del estado general pérdida de 4 kilogramos de peso, hiporexia, disfagia para sólidos y líquidos, atrofia muscular, limitación marcada para la marcha, lesiones torácicas compatibles con herpes zóster, leucopenia y mayor deterioro de la función renal. Se hospitaliza y se solicita reevaluación por nefrología.

En los nuevos exámenes la creatinina se elevó a 8.18 mg/dL, TFG calculada por CKD EPI 4 mL/min, proteinuria en 24 horas 390 mg, examen de orina con proteínas 75 mg/dL, sedimento urinario con glóbulos rojos eumorfos tres por campo de alto poder. Se sospechó nefritis intersticial aguda, optándose por no iniciar esteroides ni citostáticos, por el herpes zóster que presentaba, y riesgo de complicaciones virales sistémica.

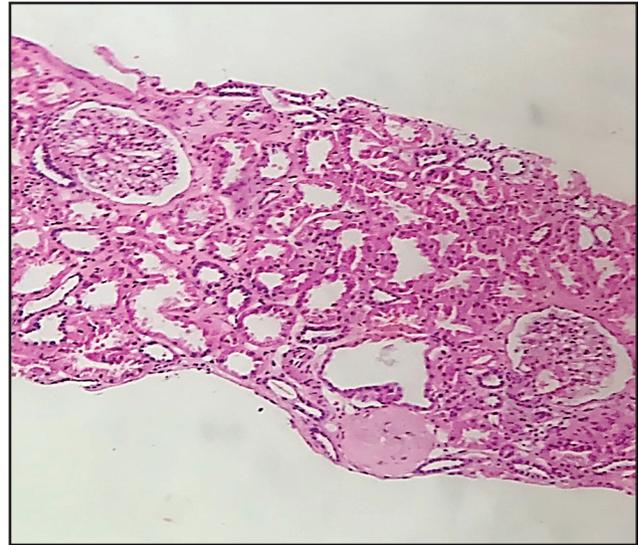


Figura 1. Microscopía de luz 10x. Glomérulos normales, 1 esclerosado. Túbulos e intersticio normales.

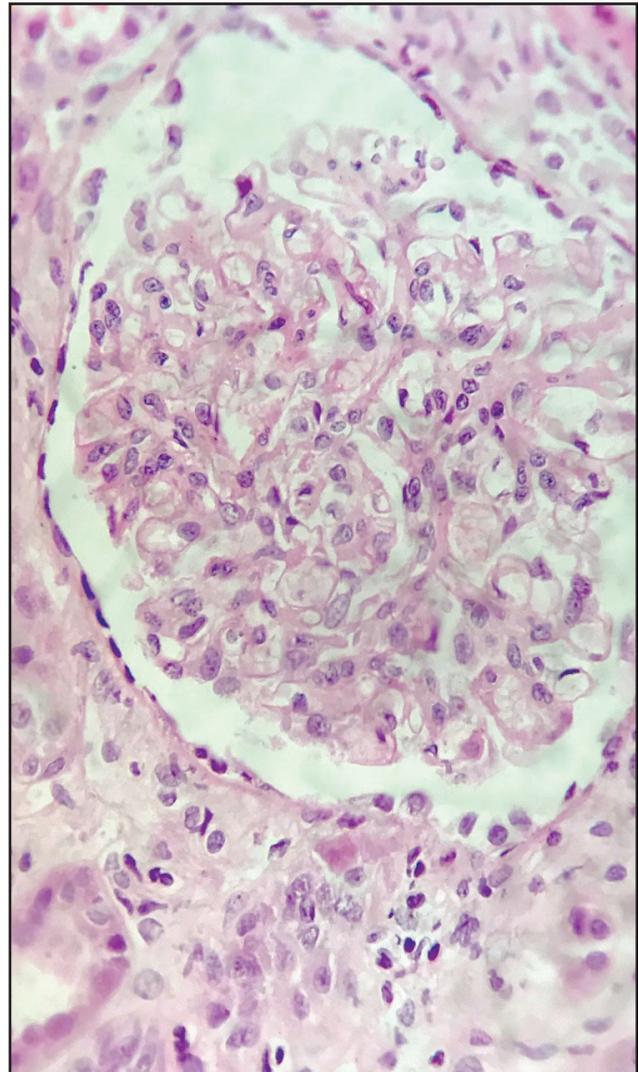


Figura 2. Microscopía de luz 40x. Glomérulo normal.

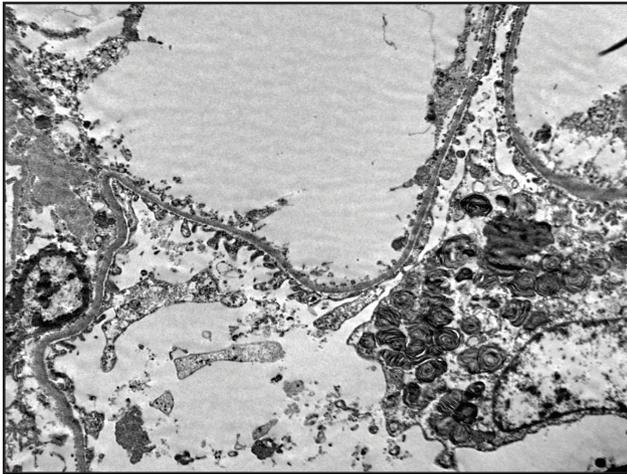


Figura 3. Microscopía electrónica, o ultraestructura: Podocitos con numerosos "Cuerpos de Cebra" correspondientes a fosfolípidos en citoplasma.

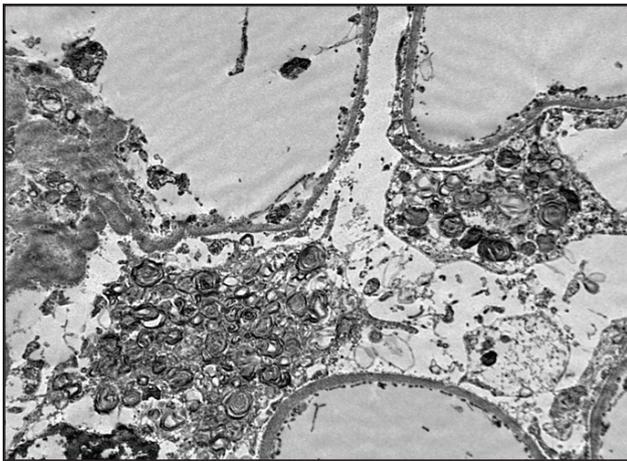


Figura 4. Microscopía electrónica, o ultraestructura: podocito con "Cuerpos de Cebra".

Nefrología constató que todavía recibía cloroquina 250 mg de lunes a viernes, suspendiéndola al igual que el inhibidor de bomba de protones (esomeprazol), ajustándose la dosis de aciclovir prescrita a su tasa de filtración glomerular. Con estas medidas e hidratación la creatinina disminuyó a 5.0 mg/dL.

Por su sintomatología neuromuscular se solicitó resonancia magnética cerebral simple la cual fue reportada normal. Endoscopia de vías digestivas altas mostró hernia hiatal gigante. Se sospechó miopatía por cloroquina, y se solicitó electromiografía más neuroconducción. La paciente desarrolló un cuadro de disnea marcada, con necesidad de oxigenoterapia por desaturación, se sospechó tromboembolismo pulmonar agudo. El ecocardiograma transtorácico detectó ligera disminución de la fracción de eyección que aún estaba conservada (58%) y leve aumento de la presión arterial sistólica pulmonar, pero sin signos de disfunción del ventrículo derecho. TAC de tórax reportó múltiples opacidades parenquimatosas segmentarias en probable relación con neumonía multilobar por germen oportunista.

La paciente se complicó rápidamente, y ni ella ni la familia aceptaron ir a una unidad de cuidados intensivos,

ni medidas avanzadas como intubación orotraqueal por lo que continuó en sala general y falleció. Tampoco se aceptó por la familia la práctica de autopsia.

Discusión

Las complicaciones renales que acompañan a la artritis reumatoidea, pueden ser desencadenadas por mal control de la enfermedad, o estar relacionadas con su tratamiento medicamentoso (1). En nuestro reporte de caso la biopsia renal reportó principalmente compromiso de los podocitos, con pérdida de pedicelos en 70% de la superficie capilar, y presencia de numerosos cuerpos de cebra o lamelares correspondiente a inclusiones lisosómicas. El diagnóstico correspondió a una lipidosis renal, enfermedades caracterizadas por almacenamiento anormal de lípidos a nivel renal. Ellas se clasifican en primarias cuando hay déficits enzimáticos hereditarios específicos, o secundarias a otros trastornos como cirrosis hepática, síndrome nefrótico, síndrome de Alport, síndrome de Alagille e incluso por agentes tóxicos o medicamentos, lo que se conoce como fosfolipidosis inducida por medicamentos (FIM) (2-5).

La FIM por antimaláricos tipo cloroquina o hidroxicloroquina (HCQ) se ha descrito en pocas ocasiones, siempre en el contexto de enfermedades autoinmunes como síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (LES), AR, y enfermedad del tejido conectivo, no así en tratamientos para malaria, posiblemente dado su curso corto de tratamiento, en los cuales la dosis acumulada es menor. A la fecha se han reportado doce casos de fosfolipidosis inducida por cloroquina e HCQ (Tabla 1), y en un paciente trasplantado renal con LES de base, en quien por deterioro de la función renal se sospechó rechazo del injerto, pero en la biopsia renal se concluyó fosfolipidosis, requiriendo retiro de la hidroxicloroquina con lo cual hubo mejoría (3-4, 6-16).

En los estudios reportados todos los casos sucedieron en mujeres con un rango de edad entre 14-70 años, 10 de ellos recibían HCQ, siendo la patología más frecuente el LES. La dosis acumulada que tenían las dos pacientes que recibían cloroquina eran de 75 y 51 gramos, mientras que en nuestro caso era de cerca de 810 gramos (3, 4, 6-15).

El sitio donde predomina la acumulación lipídica puede orientar al clínico en el diagnóstico diferencial de las patologías que la originan. Depósitos principalmente en los podocitos, con inclusiones lisosómicas se observan en la enfermedad de Fabry, nefrosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolipidosis tipo 2, síndrome de Hurler, enfermedad de Niemann-Pick y enfermedad de Farber. Compromiso de las células tubulares renal ocurre en la leucodistrofia metacromática, enfermedad de Refsum del adulto y la enfermedad de Sandhoff. Acumulaciones a nivel de células mesangiales y endoteliales glomerulares se identifica en la enfermedad por déficit de lecitina colesterol acetil transferasa, enfermedad de Gaucher, y enfermedad de Niemann Pick (2, 3, 4). Cuerpos de cebra o mieloides en los podocitos son más característicos de

Tabla 1. Reporte de casos hasta la fecha de fosfolipidosis renal inducida por cloroquina e hidroxicloroquina.

Caso	Antecedentes patológicos	Medicamento Dosis	Manifestación renal y síntomas generales	Creatinina TFG	Resultado de la biopsia	Análisis genético/Enzimática	Tratamiento	Efecto del tratamiento
1 ³ Mujer 56 años	Poliartritis	AINES, esteroides, sales de oro, metotrexato, HCQ	Proteinuria 3384 mg/día Artralgias en rodilla, tobillos, manos	TFG 73.1 mL/min Creatinina 1.3 mg/dL	Lesión tubular aguda. Microscopia electrónica se apreció cuerpos densos en electrones unidos a la membrana de aspecto multilamelar característico de cuerpos de cebra a nivel de células epiteliales glomerulares, células mesangiales, células endoteliales glomerulares, células intersticiales, células epiteliales tubulares y endotelio vascular.	Niveles normales de galactosidasa, sin mutación gen GLA	Suspensión de la HCQ, inicio de IECA	Disminución de la proteinuria, y de la creatinina.
2 ⁴ Mujer 28 años	LES	Captopril, HCTZ, prednisona HCQ 400 mg/día. 14 meses 168 Gr	Proteinuria (600 mg/día), fiebre, eritema, fotosensibilidad, astenia	TFG CKD EPI 116 mL/min/1.73m ²	Microscopia electrónica: inclusiones intralisosómicas osmiofílicas, laminares en podocitos que se asemejan a "cuerpos de cebra"	No se realizó medición de galactosidasa, ni genética	Suspensión de la HCQ por talidomida	Sin proteinuria. 2a. biopsia renal, edema citoplasmático en podocitos, no había depósitos lipídicos
3 ⁶ Mujer 56 años	Artritis reumatoidea	Celecoxib, Cloroquina 75 gramos acumulado mínimo	Aumento de la creatinina, proteinuria, hematuria. Edemas, debilidad muscular	Cr 2.2 mg/dL TFG 23 mL/min/1.73 m ²	Células epiteliales viscerales con inclusiones lipídicas en espiral, algunos capilares con citoplasma vacuolados, y algunos depósitos pequeños granulares	Niveles normales, sin mutación genética	Suspensión de la cloroquina	Después de un año, retorno a la función renal de base, cese de la proteinuria, hematuria, sin edemas, sin síntomas musculares.
4 ⁷ Mujer 51 años	Síndrome Sjögren	Prednisona, Metotrexato HCQ 300 mg/día 1.8 g acumulado	Aumento en la creatinina, dolor en cuello y región lumbosacra	Cr 1.45 mg/dL	Degeneración granular y vacuolar y formación de cilindros de proteínas en las células epiteliales tubulares. Fibrosis intersticial e infiltración por múltiples células inflamatorias. Microscopia Electrónica: cuerpos lamelares en algunos podocitos.	Sin mutación gen GLA.	Suspensión de la HCQ	Retorno de la función renal
5 ⁸ Mujer 41 años	Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	HCQ 400 mg/día 288 g acumulado	Proteinuria 1120 mg/día, hematuria, pérdida de peso, debilidad	TFG 119 mL/min/1.73m ² Creatinina 0.66 mg/dL	Células epiteliales tubulares con degeneración granular sin atrofia evidente, células epiteliales glomerulares edematizadas, a nivel de podocitos con vacuolas con estructuras laminares densas	Sin mutación genética	Suspensión de la HCQ	Disminución de la proteinuria y de la hematuria
6 ⁹ Mujer 36 años	LES Nefritis lúpica clase V	HCQ 400 mg/día (1412 Gramos acumulados en 9 años) Esteroides, Rituximab	Proteinuria no nefrótica, sin hematuria, sin alteración de la función renal	No reportan	Vacuolización citoplasmática inusual de los podocitos, depósitos granulares extra membranosos que contienen IgG, C3, kappa y lambda, inclusiones osmiofílicas, laminares y concéntricas en los podocitos correspondientes a "Cuerpos de cebra"	Sin mutación gen GLA, niveles normales de galactosidasa	Suspensión de la HCQ	Paciente desarrollo síndrome nefrótico, asociado a nefropatía membranosa por LES; recibió rituximab

la enfermedad de Fabry, ocasionalmente se han descrito en la enfermedad de Niemann Pick; sin embargo, en ésta también hay daño endotelial glomerular, mesangial, y presencia de grandes células vacuoladas llamadas de Niemann pick (2-4).

En la enfermedad de Fabry a pesar de ser una enfermedad ligada a X, las mujeres heterocigotas pueden desarrollar compromiso orgánico sistémico. En nuestra paciente la ausencia de otros hallazgos clínicos, niveles de enzimas normales y ausencia de mutación genética descartaron este diagnóstico, siendo el más probable fosfolipidosis inducida por medicamentos en este caso por la cloroquina (17-19).

La FIM es una condición en la que algunos fármacos catiónicos con afinidad lisosomal pueden ingresar de forma fácil a esta organela, formando un complejo entre el medicamento y los fosfolípidos, con posterior acumulación, a la cual contribuyen la inhibición de la actividad enzimática lisosomal, y resistencia a la digestión por aumento del PH

lisosomal. El proceso de inhibición reversible de fosfolipasas lisosomales A y C, se cree es dosis dependiente (20). Algunos fármacos con documentada capacidad de dar lugar a FIM son: cloroquina, hidroxicloroquina, amiodarona, azitromicina, gentamicina, fluoxetina, sertralina, y clozapina (21).

Por hallazgos histopatológicos se ha tratado de diferenciar enfermedad de Fabry y FIM. La presencia de cuerpos curvilíneos (estructuras microtubulares a nivel de células vasculares del músculo liso y podocitos), e inclusiones granulares pequeñas redondas a nivel mitocondrial en células mesangiales, tubulares, y endoteliales pueden estar a favor a FIM. En cambio, en la enfermedad de Fabry se describe un mayor número de inclusiones intralisosómicas (5).

En la última hospitalización de la paciente, y todavía recibiendo cloroquina destacan el compromiso neurológico, muscular, empeoramiento en su función renal, y aparición

Continuación.... **Tabla 1.** Reporte de casos hasta la fecha de fosfolipidosis renal inducida por cloroquina e hidroxicloroquina.

Caso	Antecedentes patológicos	Medicamento Dosis	Manifestación renal y síntomas generales	Creatinina TFG	Resultado de la biopsia	Análisis genético/ Enzimática	Tratamiento	Efecto del tratamiento
7 ¹⁰ Mujer 14 años	LES; tiroiditis de Hashimoto	Prednisolona, Azatioprina HCQ 500 mg/día	Proteinuria no nefrótica Febrícula, erupción en el pómulo, debilidad muscular proximal, atrofia, edema bilateral de rodilla y tobillo.	No reportan	Microscopía Electrónica: numerosas estructuras de cebra, principalmente ubicadas en el citoplasma de podocitos en asociación con depósitos densos mesangiales	Sin mutación gen GLA, niveles normales de galactosidasa	Suspensión de la HCQ	Proteinuria resolvió, mejoró función muscular
8 ¹¹ Mujer 27 años	LES	HCQ, Azatioprina, prednisona	Relación proteinuria/ creatinuria 0.4-3.8 g/g, piuria	TFG 119 mL/min/1.73m ²	Nefropatía lúpica mesangial proliferativa y una nefropatía membranosa (Clase II/V) Electrónica: depósitos subepitelial densos e inclusiones laminadas de "cuerpo de cebra" en podocitos.	Sin mutación genética	No se menciona	No se menciona
9 ¹² Mujer 31 años	LES	HCQ 150 mg/día 219 g acumulado	Proteinuria 600 mg/día, aumento de lesiones de piel, lesiones corneales	Cr 0.9 mg/dL	Células epiteliales viscerales con citoplasma vacuolado, presencia de cuerpos densos de apariencia multilaminar con cambios característicos de figuras de mielina o cuerpos de cebra, en menor cantidad en el endotelio glomerular y músculo liso vascular. Expansión de la matriz mesangial y depósitos densos de tipo inmune mesangiales y focalmente en el subendotelio de tipo IgA, IgM, IgG, C3 (nefritis lúpica clase II)	Niveles normales, sin mutación genética	Suspensión de la cloroquina	6 meses después disminución de lesiones en piel, función renal igual, disminución proteinuria, desaparición de lesiones corneales subepiteliales
10 ¹³ Mujer 70 años	LES, HTA, TVO	Esteroides, Metotrexato, HCQ	Deterioro de la función renal, proteinuria, Riñón izquierdo de pequeño tamaño. Depósitos corneales	Cr 1.28 mg/dL TFG 64 mL/min 2 Gr proteinuria	Arterio-nefroesclerosis e hialinosis arteriolar compatibles con nefropatía hipertensiva, sin signos de nefritis lúpica. Inclusiones espumosas dentro podocitos y células epiteliales tubulares. Depósitos osmiofílicos intracelulares de cuerpos de mielina ("cuerpos de cebra")	Niveles normales, sin mutación genética	Suspensión de la HCQ	Depuración de la creatinina se mantuvo estable, proteinuria se mantuvo en 1.5-5 gr
11 ¹⁴ Mujer 30 años	LES	Esteroides HCQ 340 g	Síndrome nefrótico Hematuria, leucocituria, deterioro función renal, aumento de artralgias, cardiomiopatía	Cr 1.05 mg/dL 3.5 Gr en 24 horas	Proliferación mesangial, proliferación irregular de células endoteliales, células neutrofílicas, intersticio con fibrosis focal, depósitos IgG, IgA, C3 a nivel mesangial, nefritis lúpica clase III. Células endoteliales de los glomérulos y de los vasos mostraron figuras similares a la mielina, idénticas a cuerpos laminados (cuerpos de cebra)	Niveles de galactosidasa normales, no se realizó estudio genético por no disponibilidad	Suspensión de la HCQ	Normalidad en el ecocardiograma, examen de orina con trazas de proteínas
12 ¹⁵ Mujer 46 años	Síndrome Sjogren, osteoporosis, HTA	Esteroides hidroxicloroquina 51 gramos acumulado	Aumento en la creatinina. Proteinuria no nefrótica.	Inicial TFG 23 mL/min 11 meses TFG 8 mL/min Cr 5.0	Microscopía electrónica: mostró grandes cantidades de cuerpos osmiofílicos laminados especialmente en podocitos. Pequeñas cantidades de elementos curvilíneos. En menor cantidad se reportó estos cuerpos laminados en el músculo liso vascular y las células endoteliales y sistema tubular	Niveles normales de galactosidasa	Suspensión de la HCQ	Retorno de la función renal (9 meses)

de proteinuria, sin hallazgos significativos en el sedimento urinario. La dosis acumulada de cloroquina fue mayor, y el hecho de observar mejoría en la función renal al suspenderla sugieren enfermedad renal crónica agudizada, y agravamiento de la podocitopatía manifestada por proteinuria, eventos que podrían ser explicados por la toxicidad por cloroquina (22). En varios reportes de casos se ha descrito un comportamiento semejante (3, 8).

La paciente además manifestó disfgia y síntomas de debilidad muscular proximal simétrica, con marcada limitación de su marcha. La toxicidad por cloroquina se ha reportado que puede generar neuromiopatía, y miopatía, ya que este medicamento puede acumularse en estos tejidos, por lo que es posible en este caso que la paciente podría haberse comprometido con una miopatía por cloroquina (6, 20, 23, 24, 25). Esos hallazgos se han reportado que mejoran con

la suspensión del medicamento (26), y con una prevalencia de 6.7% e incidencia de 1.2%, denotando que no es una condición tan rara (27).

Conclusión

Se reporta una paciente en tratamiento con cloroquina para una artritis reumatoidea de aproximadamente diez años de evolución, con una importante dosis acumulada y en quien se documentó deterioro progresivo de la función renal, proteinuria en rango no nefrótico y compromiso muscular proximal en extremidades. En la biopsia renal se encontró a nivel de podocitos cuerpos de cebra. Se descartó Enfermedad de Fabry. Se concluyó fosfolipidosis inducida por medicamentos en este caso por cloroquina. Este reporte de caso nos recuerda la importancia de conocer los posibles efectos colaterales de los medicamentos.

Referencias

1. **Kapoor T, Bathon J.** Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;**44**:571-584. doi:10.1016/j.rdc.2018.06.008.
2. **Renwick N, Nasr SH, Chung WK, Garvin J, Markowitz GS, Marboe C, et al.** Foamy podocytes. *Am J Kidney Dis.* 2003;**41**:891-896. doi:10.1016/s0272-6386(03)00133-1.
3. **Bracamonte ER, Kowalewska J, Starr J, Gitomer J, Alpers CE.** Iatrogenic phospholipidosis mimicking Fabry disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;**48**:844-850. doi:10.1053/j.ajkd.2006.05.034
4. **de Menezes Neves PDM, Machado JR, Custódio FB, Dos Reis Monteiro MLG, Iwamoto S, Freire M, et al.** Ultrastructural deposits appearing as “zebra bodies” in renal biopsy: Fabry disease?- comparative case reports. *BMC Nephrol.* 2017;**18**(1):157. doi:10.1186/s12882-017-0571-0
5. Faraggiana T, Churg J. Renal lipidoses: a review. *Hum Pathol.* 1987;**18**:661-679. doi:10.1016/s0046-8177(87)80238-1.
6. **Albay D, Adler SG, Philipose J, Calesibetta CC, Romansky SG, Cohen AH.** Chloroquine-induced lipidosis mimicking Fabry disease. *Mod Pathol.* 2005;**18**:733-738. doi:10.1038/modpathol.3800344.
7. **Zhao F, Dou Y, Liu D, Yuan W, Quan S, Wang X, et al.** Hydroxychloroquine-induced lipidosis of the kidney mimicking Fabry disease: a case report. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016; **9**:2591-2593.
8. **Wu SZ, Liang X, Geng J, Zhang MB, Xie N, Su XY.** Hydroxychloroquine-induced renal phospholipidosis resembling Fabry disease in undifferentiated connective tissue disease: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;**7**:4377-4383. doi:10.12998/wjcc.v7.i24.4377.
9. **Serre J, Buob D, Boffa JJ.** Hydroxychloroquine-induced podocytopathy mimicking Fabry disease. *BMJ Case Rep.* 2019;**12**:e228876. doi:10.1136/bcr-2018-228876
10. **Navratil M, Jureković II.** Chloroquine Toxicity Misdiagnosed as Fabry Disease Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Hashimoto Thyroiditis. *J Rheumatol.* 2017;**44**:1940. doi:10.3899/jrheum.170689.
11. **Sperati CJ, Rosenberg AZ.** Hydroxychloroquine-induced mimic of renal Fabry disease. *Kidney Int.* 2018;**94**:634. doi:10.1016/j.kint.2018.02.003.
12. Costa RM, Martul EV, Reboredo JM, Cigarrán S. Curvilinear bodies in hydroxychloroquine-induced renal phospholipidosis resembling Fabry disease. *Clin Kidney J.* 2013;**6**:533-536. doi:10.1093/ckj/sft089.
13. **Woywodt A, Hellweg S, Schwarz A, Schaefer RM, Mengel M.** A wild zebra chase. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; **22**:3074–3077. doi: 10.1093/ndt/gfm462
14. **Khubchandani SR, Bichle LS.** Hydroxychloroquine-induced phospholipidosis in a case of SLE: the wolf in zebra clothing. *Ultrastruct Pathol.* 2013;**37**:146-150. doi:10.3109/01913123.2012.751950.
15. **Müller-Höcker J, Schmid H, Weiss M, Dendorfer U, Braun GS.** Chloroquine-induced phospholipidosis of the kidney mimicking Fabry’s disease: case report and review of the literature. *Hum Pathol.* 2003;**34**:285-289. doi:10.1053/hupa.2003.36.
16. **Brealey J, Carroll R.** Hydroxychloroquine-induced phospholipidosis in a renal transplant patient. *Ultrastruct Pathol.* 2017; **41**:124-125. doi: 10.1080/01913123.2016.1272664
17. **Ortiz A, Sánchez-Niño MDS.** Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Med Clin (Barc).* 2017; **148**:132-138. doi:10.1016/j.medcli.2016.09.047
18. **Schiffmann R.** Fabry disease. *Handb Clin Neurol.* 2015;**132**:231-248. doi:10.1016/B978-0-444-62702-5.00017-2
19. Bernstein PR, Ciaccio P, Morelli J. Drug-Induced Phospholipidosis. *Annual Reports in Medicinal Chemistry.* 2011; **46**: 419-430. doi: 10.1016/B978-0-12-386009-5.00001-1.
20. **Shayman JA, Abe A.** Drug induced phospholipidosis: an acquired lysosomal storage disorder. *Biochim Biophys Acta.* 2013;**1831**:602-611. doi:10.1016/j.bbali.2012.08.013.
21. **Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG.** Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;**5**:567-583. doi:10.1517/14740338.5.4.567.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int suppl* 2013; **3**: 1-150.
23. **Larson ST, Wilbur J.** Muscle Weakness in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2020;**101**:95-108. PMID: 31939642.
24. **Taylor WR, White NJ.** Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004;**27**:25-61. doi:10.2165/00002018-200427010-00003.
25. **Bannwarth B.** Drug-induced myopathies. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;**1**:65-70. doi:10.1517/14740338.1.1.65.
26. **Avina-Zubieta JA, Johnson ES, Suarez-Almazor ME, Russell AS.** Incidence of myopathy in patients treated with antimalarials. A report of three cases and a review of the literature. *Br J Rheumatol.* 1995;**34**:166-170. doi:10.1093/rheumatology/34.2.166.
27. **Casado E, Gratacós J, Tolosa C, Martínez JM, Ojanguren A, Real J et al.** Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;

