

CASOS CLÍNICOS

Síndrome autoinmune asociado a cocaína y levamisol

Autoimmune syndrome associated with cocaine and levamisole

María Eugenia Amoreo¹, Virginia Dimotta¹, Hernán Feola², María Victoria Pérez Klala² y María Alejandra Vereca³

RESUMEN

El consumo de cocaína en Argentina es muy prevalente y conlleva un amplio espectro de complicaciones tóxicas dependientes de su concentración y adulterantes comunicadas de forma creciente en la literatura desde el año 2010. Presentamos el caso de un paciente con lesiones correspondientes a vasculitis asociada a ANCA (VAA) y pioderma gangrenoso (PG) en distintos momentos evolutivos, reflejando la variabilidad en las manifestaciones cutáneas del síndrome autoinmune asociado a cocaína/levamisol (CLAAS).

Palabras clave: cocaína/levamisol, vasculitis, ANCA, pioderma gangrenoso.

Dermatol. Argent. 2024; 30(3): 154-156

ABSTRACT

Cocaine consumption in Argentina is very prevalent and leads to wide spectrum of toxic complications depending on its concentration and adulterants, increasingly reported in the literature since 2010. We present the case of a patient with lesions corresponding to ANCA-associated

vasculitis (AAV) and pyoderma gangrenosum (PG) at different occasions, reflecting the variability in the cutaneous manifestations of the cocaine/levamisole-associated autoimmune syndrome (CLAAS).

Key words: cocaine/levamisole, vasculitis, ANCA, pyoderma gangrenosum.

Dermatol. Argent. 2024; 30(3): 154-156

¹ Médica Residente

² Médica Dermatóloga

³ Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Eugenia Amoreo

E-mail: meuge.amoreo@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 30/1/2024

Fecha de trabajo aceptado: 26/6/2024

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Varón de 43 años, consumidor regular de cocaína inhalada desde los 20 años, con antecedentes de amputación del quinto dedo del pie izquierdo e injerto cutáneo secundario a accidente hace 10 años, consultó por presentar lesiones purpúricas coalescentes, con límites eritematosos y centro necrótico asociado a exudado serohemático, ubicadas en ambas piernas a predominio del área de piel dadora (Fotos 1 y 2), que iniciaron una semana posterior al consumo de cocaína y llevaban 10 días de evolución. Refería artralgias y fiebre constatada por él mismo.

Como diagnósticos diferenciales se plantearon: vasculitis ANCA primaria, pioderma gangrenoso (PG), púrpura retiforme asociada a cocaína/levamisol, sín-

drome antifosfolipídico y crioglobulinemia, por lo que se solicitó análisis de sangre y orina, serologías para VIH, VHB, VHC, VDRL, proteinograma electroforético, crioglobulinas, hemocultivos, urocultivo y cultivo de lesiones, ecografía Doppler de miembros inferiores y radiografía de tórax. Además, se realizó biopsia cutánea de la lesión de la pierna derecha para estudio histopatológico. Los exámenes complementarios revelaron reactantes de fase aguda elevados, neutropenia y positividad para FAN (1/160 patrón nuclear moteado) y p-ANCA antimieloperoxidasa. El análisis toxicológico de orina fue positivo para cocaína, sin poder llevarse a cabo el dosaje de levamisol por falta del recurso. La histopatología mostró una vasculitis leucocitoclástica

florida con predominio de infiltrado neutrofilico (Foto 3). Con diagnóstico de VAA inducida por cocaína, y probablemente levamisol, se indicó meprednisona oral 0,5 mg/kg/día junto con el manejo de la adicción.

Al mes siguiente, el paciente consultó nuevamente por la aparición de nuevas lesiones ante el abandono del tratamiento. Al examen físico se evidenciaron úlceras profundas, de bordes eritematovioláceos y

fondo granulante, dolorosas, en los miembros inferiores con hallazgos clínicos e histológicos típicos de PG (Foto 4). Se descartó enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno autoinmune, cáncer o infección subyacente. Bajo el mismo abordaje terapéutico, a los 8 meses se logró mejoría de las lesiones. Presentó una reaparición de las mismas coincidentes con la recaída del hábito tóxico.



FOTO 1: Lesiones eritemato-purpúricas aisladas, con áreas necróticas en la cara interna de pierna izquierda.



FOTO 2: Lesiones eritemato-purpúricas, con centro necrótico y secreción serohemática, en la región pretibial derecha a predominio de la zona dadora de piel.

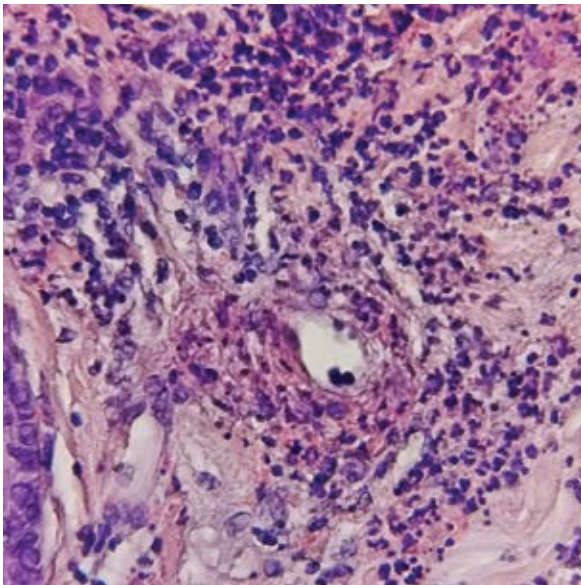


FOTO 3: Infiltrado inflamatorio neutrofilico y necrosis fibrinoide de la pared vascular (HyE, 40x).



FOTO 4: Úlceras profundas, de bordes socavados eritematovioláceos, en el hueso poplíteo izquierdo.

DISCUSIÓN

La cocaína es un psicoestimulante que actúa bloqueando los transportadores de los neurotransmisores dopamina, norepinefrina y serotonina. El levamisol, por su parte, es un antihelmíntico de uso veterinario que actualmente representa el principal adulterante ya que permite diluir la droga, potenciar los efectos

deseados y extender la duración de la acción. Existen discrepancias en la literatura en relación a su efecto. Ciertos informes indican que potenciaría los efectos colinérgicos de los receptores nicotínicos en el sistema nervioso central y otros refieren que su metabolismo a aminorex posee un efecto de tipo anfetamínico^{1,2}.

El uso de cocaína y levamisol puede provocar múltiples procesos mucocutáneos (isquémicos, lesiones destructivas de la línea media, dermatosis neutrofílicas, VAA, entre otros), generalmente sin afección sistémica asociada^{2,3}.

La VAA suele presentarse entre las 24-96 horas posteriores al consumo en forma de púrpura retiforme en los miembros inferiores, tronco, pabellones auriculares, nariz, mejillas y dedos, con ocasional ulceración y necrosis. Eventualmente se asocia a artralgias, fiebre, nefritis, alteraciones hematológicas, pulmonares, gástricas y neurológicas. En lo que respecta al PG asociado a cocaína recientemente descrito, se diferencia de su forma clásica en que las lesiones son múltiples y grandes con predilección por el tronco, la cara, las orejas y las extremidades inferiores. Aparecen de 1 a 4 semanas después del consumo y reepitelizan en menor tiempo si el abordaje es el correcto^{2,4,6}.

El 60% presenta alteraciones hematológicas (leucopenia, neutropenia y agranulocitosis) secundarias al levamisol, con mayor susceptibilidad en pacientes con HLA-B27. Además, su acción inmunomoduladora conlleva a la positividad de los ANCA antimieloperoxidasa con patrón perinuclear (p-ANCA) en el 88% de los casos, y menos frecuente los antiproteína 3 con patrón citoplasmático (c-ANCA)^{2,7}. La presencia de ANCA antielastasa de neutrófilos es muy sensible y específica, útil para su distinción con vasculitis idiopática asociada a ANCA⁷⁻⁹. También puede encontrarse hipocomplementemia y ANA (50%), anticuerpos antifosfolípidos y anti-DNA de doble cadena (dsDNA) reactivos^{2,7}.

El estudio histológico evidencia vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos con necrosis fibrinoide de pared, extravasación de glóbulos rojos y trombos intra-

vasculares de fibrina². En ocasiones, se puede observar concomitantemente signos de PG, reflejando el potencial rol del levamisol en inducir cambios vasculíticos, quimiotaxis y formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Este hecho podría explicar por qué algunos pacientes presentan púrpura retiforme y lesiones típicas de PG, como lo es el caso en cuestión^{2,5,6}.

La asociación con el hábito tóxico y la superposición en el perfil serológico e histológico condujeron a la idea de que la VAA y el PG asociados al levamisol son variantes clínicas de un espectro subyacente denominado CLAAS⁸. Este último fue descrito por Cascio *et al.* basándose en manifestaciones cutáneas y extracutáneas, datos de laboratorio (neutropenia, ANCA), historial de consumo y ausencia de otra etiología aparente^{3,9,10}.

Dado que la mayoría de los consumidores de cocaína lo niega o minimiza, diferenciarlo de los cuadros primarios puede resultar un desafío diagnóstico. El desarrollo de nuevas lesiones asociado al abuso recurrente sugiere su correlación. El levamisol no suele detectarse en el examen toxicológico de rutina por su corta vida media (5-6 horas) y escasa disponibilidad. Sin embargo, el caso descrito coincide con los informados en la literatura, por lo que se presume la exposición al mismo como principal adulterante^{2,7}.

El abandono del hábito tóxico representa el pilar fundamental del tratamiento, con resolución de las lesiones cutáneas en aproximadamente 3 semanas, la neutropenia en 5 días y el perfil serológico en 14 meses^{5,6,9}. Se debe realizar un abordaje adecuado de las heridas y, ante compromiso extenso, signos sistémicos, PCR muy elevada o inflamación intensa en la biopsia, podría justificarse el uso de corticoides tópicos o sistémicos e inmunomoduladores, aunque a la fecha no existe evidencia suficiente que lo sustente^{2,7}.

BIBLIOGRAFÍA

- Kudlacek O, Hofmaier T, Luf A, Mayer FP, *et al.* Cocaine adulteration. *J Chem Neuroanat.* 2017;83-84:75-81.
- Sánchez-Puigdollers A, Just-Sarobé M, Pastor-Jané L. Cuadros cutáneo-mucosos asociados al consumo de cocaína. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114:125-131.
- Bradford M, Rosenberg B, Moreno J, Dumyati G. Bilateral necrosis of earlobes and cheeks: another complication of cocaine contaminated with levamisole. *Ann Intern Med.* 2010;152:758-759.
- Martínez-Gómez M, Ramírez-Ospina JA, Ruiz-Restrepo JD, Velásquez-Lopera MM. Pyoderma gangrenosum associated to the use of cocaine/levamisole. Series of three cases and literature review. *An Bras Dermatol.* 2021;96:188-195.
- Lemieux A, Ran Cai Z, Belisle A, Chartier S, *et al.* Multifocal cocaine-induced pyoderma gangrenosum. A report of two cases and review of literature. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:1-5.
- Jeong HS, Layher H, Cao L, Vandergriff T, *et al.* Pyoderma gangrenosum (PG) associated with levamisole-adulterated cocaine. Clinical, serologic, and histopathologic findings in a cohort of patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:892-898.
- Alexander SA, Mathew Thomas V, Savage JA. Elevated C-reactive protein and role of steroids in cocaine associated levamisole induced vasculitis. *Cureus.* 2020;12:e7597.
- Urosevic-Maiwald M, Hardenberg JHB, Hafner J, Brügggen MC. Cocaine/levamisole induced, skin limited ANCA associated vasculitis with pyoderma gangrenosum like presentation. *Dermatopathology (Basel).* 2022;9:207-211.
- Cevallos-Abad MI, Córdoba-Iturriagagoitia A, Larrea-García M. Síndrome autoinmune cocaína-levamisol. Presentación de un caso. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:772-774.
- Cascio MJ, Jen KY. Cocaine/levamisole-associated autoimmune syndrome: a disease of neutrophil-mediated autoimmunity. *Curr Opin Hematol.* 2018;25:29-36.