

Vasculopatía trombótica por cocaína probablemente adulterada con levamisol: reporte de 2 casos

María Abril Martínez-Velasco,^a Luis Felipe Flores-Suárez,^b Sonia Toussaint-Caire,^a Angélica Rodríguez-Carreón,^a Marisol Díaz-Lozano,^a Karen Sánchez-Armendáriz^a

Thrombotic vasculopathy probably associated with cocaine contaminated with levamisole: report of 2 cases

The vasculitides are complex diseases. Their cutaneous manifestations are very important and often mirror several pathologies. Cocaine use has been related to both, vasculitis and thrombotic vasculopathy and pseudovasculitis. A new syndrome has been described in association with its adulteration with levamisole. It can be very serious, leading patients to death. This is relevant as levamisole-adulterated cocaine seems to be increasingly offered to consumers. Our goal is to report the first two cases in Mexico, which faces an important raise in cocaine use, emphasizing that a high suspicion based on certain characteristics allows for early recognition and adequate treatment.

La cocaína es una droga de uso común. En Estados Unidos existen cinco millones de consumidores y en México los usuarios han aumentado de 1.4 % en el 2002 a 2.5 % en el 2008.¹

Como consecuencia de su consumo, se han reportado alteraciones neuropsiquiátricas, trombosis de grandes vasos y vasculopatía de pequeños vasos, lo cual simula enfermedades autoinmunes reumatológicas.²⁻⁴ A nivel cutáneo produce púrpura palpable, infartos digitales, necrosis, úlceras, pustulosis exantemática generalizada aguda, delirio de parasitosis y síndrome de Stevens-Johnson.⁵ Desde el 2006 han aumentado los reportes de leucopenia grave asociados a cocaína,⁵ los cuales coinciden con el uso de levamisol para potenciar la droga.² Hasta ahora solo se ha reportado un caso en países iberoamericanos,⁶ al que añadimos dos casos altamente probables de esta condición, los primeros en México.

Reporte de casos

Caso 1: Hombre de 31 años, consumidor de cocaína en el último año; la última consunción la tuvo 15 días antes de presentarse con manchas violáceas en pabellones auriculares (figura 1a). Se realizó una biopsia de piel con la impresión diagnóstica de condritis infecciosa necrosante. El estudio histológico demostró vasculopatía trombótica e hiperplasia endotelial papilar intravascular (figura 1a). La biometría hemática resultó normal; el VIH, los anticuerpos antinucleares (AAN), el factor reumatoide y el panel de hepatitis viral fueron negativos. Recibió tratamiento con corticosteroides con mejoría completa.

Caso 2: Hombre de 38 años, consumidor de cocaína durante 20 años, con seis meses de cuadros recurrentes de fiebre, artralgias, mialgias y lesiones cutáneas asociadas al consumo de la droga. Una semana después de su última inhalación presentó púrpura retiforme, placas atróficas estelares y úlceras con escaras en mejillas, pabellones auriculares y piernas (figura 1b). Se le realizó biopsia de piel con sospecha de lupus eritematoso y síndrome antifosfolípido; se hallaron múltiples vasos de neoformación, fibrosis y trombos intraluminales en los vasos de pequeño calibre, sin vasculitis

Keywords:	Palabras clave:
Thrombotic vasculopathy	Vasculopatía trombótica
Cocaine	Cocaína
Levamisole	Levamisol
Neutropenia	Neutropenia
Vasculitis	Vasculitis

^aDivisión de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud

^bClinica de Vasculitis Sistémicas Primarias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Distrito Federal, México

Comunicación con: Karen Sánchez Armendáriz
Correo electrónico: abrilbrug@hotmail.com

Las vasculitis son enfermedades complejas con manifestaciones cutáneas importantes que pueden traducir diversas patologías. El uso de cocaína está relacionado con casos tanto de vasculitis y vasculopatía trombótica, como de pseudovasculitis. Recientemente se ha descrito una condición peculiar asociada a su forma adulterada con levamisol, la cual puede

ser incluso mortal, y cuya frecuencia va en aumento. Nuestro objetivo es reportar los primeros dos casos de alta sospecha en México, que enfrenta un incremento en el consumo de cocaína, enfatizando en que ciertas características y la realización de determinados estudios permiten la identificación temprana y el tratamiento adecuado de esta condición.

Resumen

(figura 1b). Los estudios de laboratorio mostraron 600 neutrófilos/ μL , hemoglobina 4.5 g/dL, 450 000 plaquetas/ μL , tiempos de coagulación y complemento normales, AAN y anti-DNA negativos. El paciente egresó voluntariamente, pero 48 horas después fue internado en otro hospital donde falleció por aparente hemorragia alveolar difusa.

Discusión

Estos dos casos constituyen muy probablemente los primeros reportes de esta condición en México, un país que enfrenta un serio problema de consumo y tráfico de drogas. En ambos pacientes, las manifes-

taciones cutáneas, la neutropenia y los hallazgos histopatológicos, además de la recurrencia con cada consumo, sugieren que la cocaína estaba adulterada con levamisol.⁸ Reconocemos limitantes en nuestros reportes, particularmente la falta de estudios serológicos completos; sin embargo, los datos clínicos e histopatológicos apoyan razonablemente el diagnóstico.

La presencia de púrpura y úlceras estelares en pabellones auriculares, punta nasal y región malar; la evidencia histopatológica de vasculopatía mixta, que consiste en vasculopatía oclusiva, trombosis microvascular con o sin vasculitis leucocitoclástica, atipia endotelial reactiva y vasos de neoformación, en asociación con neutropenia; además de polirreactividad



Figura 1a. Caso 1. En los cortes histológicos se observó oclusión vascular por trombos de fibrina en dermis y tejido celular subcutáneo, con un infiltrado inflamatorio linfocitario difuso y numerosos vasos sanguíneos capilares

Figura 1b. Caso 2. En la histología se observa el inicio de la formación de trombos de fibrina que ocluyen los vasos sanguíneos de pequeño calibre en dermis reticular profunda y en tejido celular subcutáneo sin infiltrado inflamatorio.

Cuadro I Comparación de las características de laboratorio, serológicas e histológicas de la vasculopatía asociada a cocaína adulterada con levamisol en varios casos reportados

Referencia	Neutropenia	ANCA	ANA	dsDNA	LAC	ACL	Crio	C3/ C4 bajo	Necrosis Fibrinoide	Leucocitoclasia	Trombosis oclusiva	Eritrocitos extravasados	Recanalización	Neovasculariza- ción
Walsh et al.2	2	1/2	2/2	2/2	NR	0/2	1/2	NR	1/2	1/2	2/2	0/2	1/2	0/2
Farhat et al.4	2	NR	2/2	0/2	NR	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	0/2	0/2	0/2
Bradford et al.9	2	2/2	2/2	NR	NR	2/2	NR	NR	1/2	1/2	2/2	NR	NR	NR
Jacob et al.10	2	2/2	2/2	2/2	1/2	2/2	2/2	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	0/2	1/2
Rongioletti et al.13	5	0/5	4/5	2/5	1/5	2/5	0/5	0/5	2/4	2/4	4/4	0/4	0/4	0/4
Powell et al.14	1	0/1	1/1	0/1	NR	1/1	0/1	NR	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1
Buchanan et al.15	1	1/1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1
Waller et al.16	2	2/2	2/2	0/2	1/2	2/2	1/2	NR	1/2	1/2	2/2	1/2	0/2	0/2
Lee et al.17	1	0/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	NR	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1
El presente reporte	2	2/2	NR	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	0/2	0/2	1/2

ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ANA = anticuerpos antinucleares; dsDNA = ADN bicatenario; LAC = anticoagulante lúpico; ACL = anticuerpos anticardiolipinas (IgM o IgG); Crio = crioglobulinas; NR = no reportado

serológica en pacientes que consumen cocaína debe hacer sospechar esta entidad.^{2,6,8-9} Hasta ahora no se ha reportado la afección de órganos internos, con presencia de hemorragia alveolar, que en nuestro segundo caso supone el desarrollo de capilaritis pulmonar. En el cuadro I se puede observar un comparativo de las características de laboratorio, serológicas e histológicas de la vasculopatía relacionada con cocaína adulterada con levamisol.

El tratamiento suele consistir en medidas de soporte y retiro del agente inductor, si bien en casos graves se requiere el uso de esteroides e inmunosupresores, a semejanza de lo hecho en enfermedades autoinmunes.²⁻⁹

Conclusión

Se estima que cerca del 70 % de la cocaína actualmente consumida está contaminada con levamisol, con riesgo de desarrollo de síndromes que simulan infecciones o enfermedades reumatológicas, por lo que la sospecha clínica oportuna es esencial y requiere difusión ante un probable crecimiento del problema. Nuestros casos coinciden con los reportes existentes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Sánchez-Zamorano LM, Llerenas AA, Anaya-Ocampo R, Lazcano-Ponce E. Prevalencia del uso de drogas ilegales en función del consumo de tabaco en una muestra de estudiantes en México. *Salud Pública Mex.* 2007;49(Sup 2):s182-93.
- Walsh NM, Green PJ, Burlingame RW, Pasternak S, Hanly JG. Cocaine-related retiform purpura: evidence to incriminate the adulterant, levamisole. *J Cutan Pathol.* 2010;37(12):1212-9.
- Muirhead TT, Eide MJ. Images in clinical medicine. Toxic effects of levamisole in a cocaine user. *N Engl J Med.* 2011;364(24):e52.
- Farhat EK, Muirhead TT, Chaffins ML, Douglass MC. Levamisole-induced cutaneous necrosis mimicking coagulopathy. *Arch Dermatol.* 2010;146(11):1320-1.
- Brewer JD, Meves A, Bostwick JM, Hamacher KL, Pittelkow MR. Cocaine abuse: dermatologic manifestations and therapeutic approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(3):483-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Agranulocytosis associated with cocaine use-four States, March 2008-November 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(49):1381-5.
- de la Hera I, Sanz V, Cullen D, Chico R, Petiti G, Villar M, et al. Necrosis of ears after use of cocaine probably adulterated with levamisole. *Dermatology.* 2011; 223(1):25-8.
- Poon SH, Baliog CR Jr, Sams RN, Robinson-Bostom L, Telang GH, Reginato AM. Syndrome of cocaine-levamisole-induced cutaneous vasculitis and immune-mediated leukopenia. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):434-44.
- 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(11):758-9.
- Jacob RS, Silva CY, Powers JG, Schieke SM, Mendese G, Burlingame RW, et al. Levamisole-induced vasculopathy: a report of 2 cases and a novel histopathologic finding. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(2):208-13.
- Chung C, Tumei PC, Birnbaum R, Tan BH, Sharp L, McCoy E, et al. Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropenia-a potential public health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):722-5.
- Graf J, Lynch K, Yeh CL, Tarter L, Richman N, Nguyen T, et al. Purpura, cutaneous necrosis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated with levamisole-adulterated cocaine. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3998-4001.
- Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, Bleidl D, Rinaldi S, Edefonti A, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol.* 1999;140(5):948-51.
- Powell J, Grech H, Holder J. A boy with cutaneous necrosis occurring during treatment with levamisole. *Clinical Exp Dermatol.* 2002;27(1):32-3.
- Buchanan JA, Vogel JA, Eberhardt AM. Levamisole-induced occlusive necrotizing vasculitis of the ears after use of cocaine contaminated with levamisole. *J Med Toxicol.* 2011;7(1):83-4.
- Waller JM, Feramisco JD, Alberta-Wszolek L, McCalmont TH, Fox LP. Cocaine-associated retiform purpura and neutropenia: is levamisole the culprit? *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):530-5.
- Lee BL, Stone JH, Gimbel D, Khosroshahi A. A 44-year-old woman with cutaneous bullae and extensive skin necrosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(12):1805-11.