

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIONES CLÍNICAS

Vasculitis necrosante inducida por cocaína



Necrotizing vasculitis induced by cocaine

D. Jiménez-Gallo^{a,*}, C. Albarrán-Planelles^a, M. Linares-Barrios^a,
E. García-Moreno^b, R. de la Varga-Martínez^b y C. Rodríguez-Hernández^b

^a Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Inmunología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Recibido el 29 de septiembre de 2013; aceptado el 13 de enero de 2014

Disponible en Internet el 11 de marzo de 2014

Introducción

La púrpura retiforme asociada al consumo de cocaína es una entidad descrita recientemente que se caracteriza por una necrosis cutánea hemorrágica que afecta frecuentemente a determinadas localizaciones de la piel¹. Su prevalencia está en aumento y es necesario su conocimiento por parte de los médicos debido a las graves complicaciones que puede causar². El levamisol, un fármaco con efecto inmunomodulador y desarrollado en medicina veterinaria como antihelmíntico, constituye el principal adulterante de la cocaína^{1,3}. Este fármaco puede actuar de modo sinérgico con este alcaloide en la propagación de un síndrome autoinmune complejo y de consecuencias fatales¹.

Describimos una paciente con una vasculitis necrosante con anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) atípicos inducida por cocaína.

Comunicación clínica

Una mujer de 53 años presentó lesiones purpúricas en ambas orejas y miembros inferiores de inicio agudo. No tenía antecedentes personales de interés salvo consumo de cocaína desde hacía más de 5 años. No refirió fiebre, artralgias, sintomatología respiratoria, gastrointestinal o urinaria. En

la anamnesis únicamente destacó la presencia de malestar general junto con dolor intenso de las lesiones cutáneas. A la exploración física se observó la presencia de máculas purpúricas a nivel de ambas orejas y púrpura retiforme en miembros inferiores (fig. 1A y B). El resto de la exploración física fue normal.

La biopsia cutánea de las lesiones de púrpura retiforme de miembros inferiores mostró hallazgos de vasculitis leucocitoclástica con trombosis (fig. 1C) e inmunofluorescencia directa positiva con depósitos de complemento (C3) en la pared de los vasos.

El estudio analítico mostró elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y destacaba la detección de ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA), sin especificidad para mieloperoxidasa ni proteinasa 3, a título 1:640 (fig. 1D). Se realizó un estudio adicional de estos p-ANCA atípicos que fueron específicos para elastasa neutrófila humana (HNE). El resto del estudio analítico incluyendo hemograma, bioquímica, perfil hepático y renal, coagulación, complemento, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antiantígenos nucleares extraíbles (anti-ENA), anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, crioglobulinas, serología de hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue normal o negativo. El estudio de orina fue normal salvo por la detección de sustancias tóxicas, positiva para cocaína. La radiografía de tórax y ecografía abdominal fueron normales.

Ante el antecedente de consumo de cocaína y los hallazgos clínicos, histológicos e inmunológicos se realizó el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidjimenezgallo@gmail.com
(D. Jiménez-Gallo).

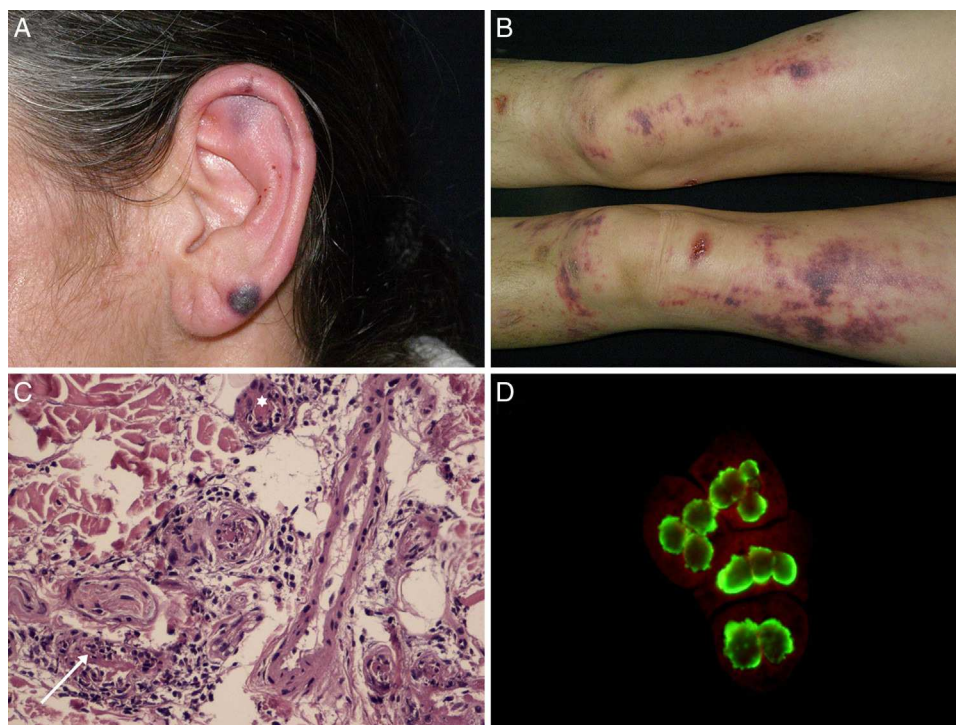


Figura 1 A) Lesiones purpúricas en oreja izquierda. B) Púrpura retiforme a nivel de los miembros inferiores. C) Biopsia cutánea de púrpura retiforme de miembros inferiores. Trombosis microvascular con trombos de fibrina, tumefacción de células endoteliales y necrosis fibrinoide (asterisco blanco) asociado a áreas de leucocitoclasia (flecha blanca) (hematoxilina-eosina, $\times 200$). D) Inmunofluorescencia de neutrófilos fijados en etanol. Muestran un patrón perinuclear que fue compatible con p-ANCA elastasa (inmunofluorescencia directa, $\times 600$).

diagnóstico de vasculitis necrosante inducida por cocaína. La paciente fue tratada con corticoides orales a dosis de 0,5 mg/kg/día en pauta descendente y 3 pulsos de metilprednisolona de 500 mg/día, tras lo que se consiguió la remisión clínica. Posteriormente tuvo reagudizaciones cada vez más graves, por lo que precisó en una de ellas, la amputación del quinto dedo del pie izquierdo. Todos estos brotes se asociaron siempre al consumo de cocaína coincidiendo con un incremento de los títulos de p-ANCA. Debido a la gravedad clínica de esta vasculitis ANCA positiva y a la persistencia del consumo de cocaína iniciamos tratamiento mediante 6 pulsos de ciclofosfamida a dosis de 500 mg quincenal y posterior mantenimiento con metotrexato a dosis de 15 mg semanal junto con dosis bajas de prednisona oral. Actualmente, tras un año y medio de seguimiento, la enfermedad cutánea está en remisión a pesar de continuar detectándose cocaína en la orina.

Discusión

La púrpura retiforme asociada al consumo de cocaína es un síndrome microangiopático trombótico mediado por el complemento y asociado a un incremento del microambiente apoptótico de células endoteliales y neutrófilos. Esto conduce secundariamente a la formación de ANCA atípicos y otros anticuerpos como ANA, anti-ENA, anticardiolipina y anticoagulante lúpico. En una fase posterior estos ANCA podrían inducir una verdadera vasculitis¹. Los ANCA atípicos

se dirigen contra múltiples componentes de los neutrófilos como elastasa, lactoferrina y catepsina G⁴.

Las manifestaciones cutáneas típicas de este síndrome de púrpura retiforme asociada al consumo de cocaína son lesiones purpúricas a nivel de las orejas y púrpura retiforme en los miembros inferiores que pueden evolucionar a necrosis cutánea^{5,6}. La histopatología muestra vasculopatía trombótica microvascular con o sin vasculitis leucocitoclástica^{5,7}. Esta vasculopatía oclusiva es la responsable de que a nivel cutáneo observemos una púrpura retiforme con extravasación hemática secundaria a la isquemia. Tanto la cocaína como el levamisol han sido implicados en la inducción de vasculitis cutánea⁸. Ambos parecen actuar sinérgicamente en la producción de fenómenos autoinmunes^{1,8}. El levamisol es un agente inmunomodulador desarrollado como antihelmíntico de uso veterinario y, que antes de su suspensión fue utilizado en la década de los 70 para el tratamiento del síndrome nefrótico, artritis reumatoide o cáncer de colon en humanos⁹. La descripción del primer caso de vasculitis cutánea asociada a levamisol fue en 1978 y el primer caso de púrpura retiforme asociada al consumo de cocaína en 2010^{1,9}. El consumo de cocaína se ha asociado también a otras enfermedades autoinmunes análogas al síndrome de Churg-Strauss, vasculitis urticarial, vasculitis necrosante granulomatosa y púrpura de Schönlein-Henoch. Las manifestaciones clínicas de los fenómenos que desencadena el consumo de cocaína son similares a estos síndromes autoinmunes primarios^{5,9}. También es bien conocida la destrucción de la línea media inducida por cocaína que simula una granulomatosis de Wegener localizada⁸. Para el diagnóstico

diferencial entre síndromes reumatológicos primarios y síndromes asociados a cocaína es importante destacar que la detección de HNE-ANCA es un parámetro sensible y específico de autoinmunidad inducida por cocaína^{2,3,7}. Estos HNE-ANCA son típicamente de patrón perinuclear⁵. Por otra parte, la presencia de neutropenia o agranulocitosis es un dato más característico de la cocaína adulterada por levamisol^{2,3,6}. Otras causas de púrpura retiforme con las que debemos realizar el diagnóstico diferencial son las vasculitis asociadas a ANCA, el síndrome antifosfolípido, la crioglobulinemia, la coagulación intravascular diseminada, la trombocitopenia inducida por heparina, la necrosis cutánea por warfarina y la vasculitis séptica¹⁰.

El tratamiento principal de la púrpura retiforme asociada al consumo de cocaína es el cese del consumo pero, debido a que se trata de una enfermedad con graves complicaciones incluyendo necrosis cutáneas extensas y que el paciente con frecuencia no suspende el consumo de cocaína, debemos considerar el uso de corticoides sistémicos e inmunosupresores para mantener la remisión^{5,7}. Nosotros decidimos realizar en nuestra paciente una terapia de inducción con ciclofosfamida debido a su relación patogénica con los ANCA, dado que estos HNE-ANCA aumentaban sus valores en cada reagudización y la clínica iba progresando en intensidad en relación al consumo de cocaína.

Como conclusión, el diagnóstico de este síndrome complejo se establece al considerar el consumo de cocaína, la presencia de púrpura retiforme en miembros inferiores, la afectación purpúrica de las orejas y la detección de ANCA atípicos fundamentalmente HNE-ANCA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Magro CM, Wang X. Cocaine-associated retiform purpura: A C5b-9-mediated microangiopathy syndrome associated with enhanced apoptosis and high levels of intercellular adhesion molecule-1 expression. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:722–30.
2. Lutfy J, Noland ME, Jarmuske M. How to spot cocaine-induced pseudovasculitis. *Ann Plast Surg*. 2013;70:375–8.
3. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: An emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:581–6.
4. Graf J, Lynch K, Yeh CL, Tarter L, Richman N, Nguyen T, et al. Purpura, cutaneous necrosis, and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with levamisole-adulterated cocaine. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3998–4001.
5. Graf J. Rheumatic manifestations of cocaine use. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:50–5.
6. Yachoui R, Kolasinski SL, Eid H. Limited cutaneous vasculitis associated with levamisole-adulterated cocaine. *J Clin Med Res*. 2012;4:358–9.
7. Khan TA, Cuchacovich R, Espinoza LR, Lata S, Patel NJ, García-Valladares I, et al. Vasculopathy, hematological, and immune abnormalities associated with levamisole-contaminated cocaine use. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:445–54.
8. Poon SH, Baliog Jr CR, Sams RN, Robinson-Bostom L, Telang GH, Reginato AM. Syndrome of cocaine-levamisole-induced cutaneous vasculitis and immune-mediated leukopenia. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:434–44.
9. John S, Manda S, Hamrock D. Cocaine-induced thrombotic vasculopathy. *Am J Med Sci*. 2011;342:524–6.
10. Farmer RW, Malhotra PS, Mays MP, Egger ME, Smith JW, Jortani SA, et al. Necrotizing peripheral vasculitis/vasculopathy following the use of cocaine laced with levamisole. *J Burn Care Res*. 2012;33:e6–11.