

## AGRANULOCITOSIS FEBRIL Y ARTROPATÍA REACTIVA ASOCIADA A CONSUMO DE COCAÍNA EN UN PACIENTE HLA B27 POSITIVO

DARÍO A. RUEDA<sup>1</sup>, DANAY CABALLERO HERNÁNDEZ<sup>2</sup>, MARÍA BELÉN BARBOSA<sup>1</sup>,  
MARÍA LETICIA RAPAN<sup>2</sup>, MARÍA LAURA TUBIO<sup>1</sup>, MAXIMILIANO A. DE ZAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Sanatorio Sagrado Corazón, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La agranulocitosis asociada al consumo de cocaína es un fenómeno vinculado a la presencia de levamisol, un agente antihelmíntico e inmunomodulador, usado como adulterante de la cocaína. Esta reacción puede presentarse con mayor frecuencia en personas con HLA B27. Además de la agranulocitosis, las personas que consumen cocaína adulterada con levamisol pueden desarrollar fiebre, lesiones en piel, artralgias y, menos frecuentemente, artritis y entesitis inflamatoria. Presentamos el caso de un paciente consumidor de cocaína, con genotipo HLA B27, que desarrolló agranulocitosis febril y artropatía reactiva. En sangre se detectó la presencia de ANCA p, ANCA atípico y MPO, y fueron excluidas otras causas de agranulocitosis. Fue tratado con corticoides y posteriormente metotrexato, terapia de deshabituación, con buena evolución.

**Palabras clave:** agranulocitosis, cocaína, levamisol, antígeno HLA-B27

**Abstract** *Febrile agranulocytosis and reactive arthropathy associated with cocaine consumption in an HLA B27 positive patient.* Agranulocytosis associated with cocaine use is a phenomenon linked to the presence of levamisole, an anthelmintic and immunomodulating agent, used as an adulterant to cocaine. This reaction has been associated with the presence of HLA B27. In addition to agranulocytosis, people who use levamisole-adulterated cocaine may develop fever, skin lesions, arthralgias, and less frequently, inflammatory enthesitis and arthritis. We present the case of a cocaine-consuming patient with HLA B27 genotype, who developed febrile agranulocytosis and inflammatory arthropathy. The presence of p ANCA, atypical ANCA and MPO was detected in blood, and other causes of agranulocytosis were excluded. He was treated with corticosteroids and later methotrexate, therapy for addiction, with good evolution.

**Key words:** agranulocytosis, cocaine, levamisole, HLA-B27 antigen

Desde el año 2009, por informes de la Administración de Control de Drogas (DEA), se supo que el 69% de la cocaína incautada en EE.UU. se encontraba adulterada con levamisol<sup>1,2</sup>. En febrero de ese mismo año, Zhu y col., comunicaron cinco casos de agranulocitosis febril en consumidores de cocaína, a quienes se les detectó levamisol en orina como única causa<sup>3</sup>. Desde entonces, los casos de agranulocitosis por cocaína adulterada con levamisol han ido en aumento, tanto en la literatura anglosajona como de habla hispana<sup>4-7</sup>.

El levamisol es un fármaco antihelmíntico, que fue empleado como inmunomodulador en entidades como el síndrome nefrótico, artritis reumatoide y cáncer de colon. En la actualidad su uso ha sido restringido al ámbito veterinario<sup>8,9</sup>. Puede generar fiebre, faringitis y artralgia, aunque su efecto adverso más grave es la agranulocitosis.

Esta reacción puede presentarse con más frecuencia en personas con el antígeno leucocitario humano B27 (HLA B27)<sup>10,11</sup>. Asociado a cocaína, puede generar vasculitis ANCA positiva (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos), purpura retiforme y necrosis cutánea<sup>3,8,9</sup>. Es el adulterante más empleado para cortar la cocaína, no solo por sus similares características organolépticas, sino también por potenciar sus efectos eufóricos<sup>8,9</sup>. Presentamos el caso de un paciente consumidor de cocaína, con genotipo HLA B27 que desarrolló agranulocitosis febril mediada por ANCA y artropatía reactiva.

### Caso clínico

Varón de 42 años, que consultó por fiebre diaria de 39°C, astenia y anorexia de 15 días de evolución. Era tabaquista de 20 paquetes/año y consumía cocaína esnifada esporádicamente, desde 20 años atrás. En los cinco años anteriores, fue internado en dos oportunidades por fiebre y neutropenia, no se le realizaron estudios de médula ósea, ni se llegó a un diagnóstico definitivo, aunque su evolución fue favorable con normalización de los hemogramas. A su ingreso tenía fiebre y una lesión ulcerada en la mucosa yugal, sin otros hallazgos

Recibido: 26-V-2020

Aceptado: 3-VIII-2020

**Dirección postal:** Darío A. Rueda, Sanatorio Sagrado Corazón, Bartolomé Mitre 1955, 1039 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: darioalvarorueda@gmail.com

en el examen físico. Los estudios realizados informaron hemoglobina 10.9 g/dl, leucocitos 1610 /mm<sup>3</sup>, neutrófilos 70/mm<sup>3</sup>, linfocitos 1230 /mm<sup>3</sup>, plaquetas 417 000 mm<sup>3</sup>, eritrosedimentación 21 mm/h, proteína C reactiva 112 mg/dl y química sérica normal. Las serologías para HIV, VDRL, hepatitis por virus B y C, IgM para citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein Barr (VEB) fueron negativas, con IgG para CMV y VEB positivas. El factor antinuclear (FAN), factor reumatoide y anti-DNA fueron negativos, complemento C3 y C4 normal, ANCA p y ANCA atípico presentes (++) , mieloperoxidasa (MPO) 27.2 UR/ml (normal hasta 5 UR/ml) y PR3 normal.

La tomografía con contraste endovenoso de senos paranasales, tórax, abdomen y pelvis, y el ecocardiograma Doppler transtorácico no mostraron hallazgos patológicos. El frotis de sangre periférica (FSP) evidenció anisocitosis, hipocromía, ausencia de neutrófilos y linfocitos reactivos. El medulograma fue hipocelular, con hipoplasia grave de la serie mieloide, aumento de plasmocitos con algunos cuerpos de Russell (Fig. 1). La biopsia de médula ósea informó hipoplasia mieloide e incremento de linfocitos intersticiales. Por citometría de flujo no se encontró clonalidad en los plasmocitos. Se trató con antibióticos de amplio espectro durante 7 días y con factor estimulante de colonias de granulocito (G-CSF), pero persistió con fiebre diaria y neutropenia grave. Los hemocultivos fueron negativos. En la segunda semana de internación agregó artritis de rodilla derecha, que se extendió a la rodilla contralateral y luego a ambos tobillos, con entesitis aquiliana bilateral. El anticuerpo anti-péptido citrulinado fue negativo y el HLA B27 positivo. La resonancia magnética mostró en rodillas aumento del líquido articular asociado a engrosamiento sinovial bilateral, aumento de líquido tibio astragalino en ambos tobillos a predominio derecho y tenosinovitis del flexor

largo del primer dedo ipsilateral. El estudio del líquido articular no mostró reacción inflamatoria y su cultivo fue negativo. Se trató con meprednisona 80 mg/día, evolucionando a las 24 h afebril, con mejoría de la artritis y normalización del recuento de neutrófilos a las 48 h (Tabla 1). Fue dado de alta y a las 72 h reingresó por artralgia de grandes articulaciones y fiebre, sin neutropenia. No había suspendido los corticoides y refirió no haber vuelto a consumir cocaína, aunque su detección en orina fue positiva. Al re-interrogarlo, refirió que un mes antes de internarse había cambiado de *dealer*. Aunque no se pudo analizar la cocaína que consumía, se consideró que las manifestaciones clínicas fueron desencadenadas por levamisol. Por la persistencia de la poliartritis de grandes articulaciones se inició tratamiento con metotrexato 20 mg semanal. Al mes de alta, el paciente se encontraba asintomático, sin neutropenia (Tabla 1) y realizando terapia de deshabituación.

### Discusión

La agranulocitosis se define por un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 /mm<sup>3</sup>. Con excepción de la neutropenia secundaria a quimioterapia, la agranulocitosis puede ser desencadenada por un proceso inmunomediado idiopático o presentarse de forma secundaria a otra enfermedad o por los medicamentos administrados. Las causas secundarias más frecuentes son los fármacos que inducen una reacción idiosincrática inmunomediada<sup>12, 13</sup>.

Fig. 1.— A: Frotis de sangre periférica con microscopía óptica al 40 x, se observan células eritroides, con ausencia de leucocitos. B y C: médula ósea con microscopía óptica al 100 x, se observan plasmocitos y células eritroides, sin células mieloides. Las flechas apuntan a los cuerpos de Russell

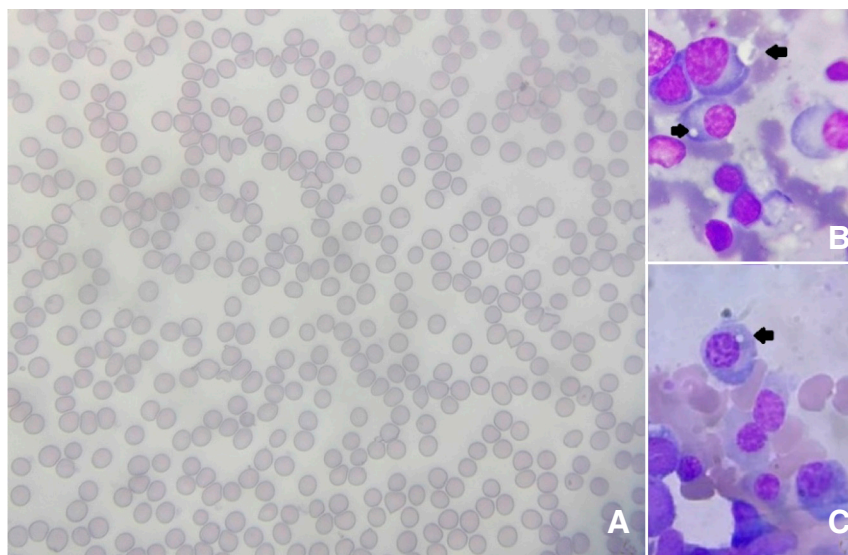


TABLA 1.— Evolución del hemograma y los reactantes de fase aguda

Datos de laboratorio	Días de tratamiento						
	Día 1	Día 7	Día 11*	Día 12	Día 13	Día 21	Día 60
Hb (g/dl)	10.9	10.5	10.3	10.8	10.5	11	12.5
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	1610	1490	1450	2500	4300	6500	7530
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	70	40	30	430	1550	1790	4550
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	417 000	532 000	714 000	520 000	499 000	456 000	358 000
VSG (mm/h)	33	49					25
PCR (mg/dl)	185	292					10
Ferritina (ng/ml)	664	1350					325

\*Inicio de corticoides

Hb: hemoglobina; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

Desde la década del 90 el levamisol se asoció con agranulocitosis y vasculitis, lo cual motivó a que fuera retirado del mercado<sup>9</sup>. Es un inmunomodulador e inmunoestimulante que aumenta la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, la función de linfocitos T, además de regular los receptores tipo Toll y aumentar la maduración de células dendríticas<sup>8,9</sup>. Actúa como un hapteno, aumentando la formación de anticuerpos contra varios antígenos y desencadenando una respuesta inmune que implica la opsonización y destrucción de los leucocitos<sup>8</sup>. Se sabe que entre el 0.4 y el 20% de los pacientes que fueron tratados con levamisol formaron anticuerpos isoimmune a los antígenos de las paredes de neutrófilos<sup>8</sup>. Aunque aún no se ha dilucidado por que se desarrolla agranulocitosis, en varios trabajos se informó que las personas con genotipo HLA B27 tienen mayor predisposición a desarrollar agranulocitosis cuando se exponen a levamisol y de presentar recidivas<sup>2,10,11</sup>.

Lood y Hughes postularon que tanto la cocaína y como el levamisol pueden inducir, por una ruptura en la tolerancia inmunológica, la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y de grandes cantidades de elastasa de neutrófilos que está implicada en la producción de ANCA<sup>14</sup>.

Los ANCA encontrados con más frecuencia en la agranulocitosis por levamisol son los ANCA p seguido del ANCA patrón atípico. Por ELISA, el anti MPO es el más detectado, con una incidencia del 100% en algunas series<sup>2,7,13</sup>. El anticoagulante lúpico también puede estar presente<sup>7,9</sup>. Los anticuerpos anti-elastasa son sensibles y específicos de la vasculitis por levamisol<sup>9,15</sup>.

El inicio de la agranulocitosis que induce el levamisol tiene un retraso en su aparición de hasta 60 días, aunque con la reexposición el inicio suele ser rápido<sup>12</sup>. Otros síntomas que pueden asociarse son fiebre, faringitis y úlceras orales. La necrosis cutánea por vasculitis es una manifestación de gravedad<sup>3-5,8,9</sup>.

En nuestro paciente, la poliartritis aditiva de grandes articulaciones de miembros inferiores, la entesitis y la positividad de HLA B27, nos hizo pensar en la posibilidad de una artropatía reactiva desencadenada por levamisol en una persona con predisposición genética. Consideramos que los episodios anteriores de agranulocitosis en este paciente también fueron ocasionados por cocaína adulterada con levamisol, dado que la agranulocitosis puede recidivar con nuevos consumos de cocaína<sup>2,6,8,11,15,16</sup>.

La detección de levamisol en orina, junto a la exclusión de otras causas de agranulocitosis, es la prueba etiológica definitiva. Las limitaciones para su detección surgen de su corta vida media (5 h), resultando negativa la prueba pasadas las 24 h de la exposición y de que los métodos para su detección (cromatografía espectrografía) no están disponible para su uso clínico<sup>4,8,9,15</sup>. Pero la detección de cocaína en un paciente con agranulocitosis sin causa filiada debe hacernos sospechar en la presencia de levamisol<sup>4</sup>.

En el FSP los hallazgos más frecuentes en la serie de Czuchlewski y col., que incluyó 14 casos, fueron la presencia de linfocitos activados, trombocitosis y linfocitos plasmocitoides, mientras que en la medula ósea se observó hipoplasia granulocítica, incremento de células plasmáticas con cuerpos de Russell e incremento de megacariocitos<sup>2</sup>. Nuestro paciente tenía agranulocitosis y trombocitosis en sangre periférica y, en el medulograma, hipoplasia mieloide con plasmocitosis reactiva. Respecto al tratamiento, la información disponible en la actualidad deriva de comunicaciones de casos clínicos. En primer lugar, se debe tratar que el individuo abandone el consumo de cocaína, objetivo que no siempre puede lograrse. El G-CSF se emplea con la finalidad de acortar la neutropenia y los antibióticos ante la sospecha de infección. Los corticoides se usan principalmente en los pacientes que desarrollan vasculitis y gran compromiso cutáneo; otros fármacos inmunomoduladores se han usado de forma exitosa, como el metotrexato<sup>5,7,9,15</sup>.

**Conflictos de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Agranulocytosis associated with cocaine use - Four states, March 2008-November 2009. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1381-5.
- Czuchlewski DR, Brackney M, Ewers C, et al. Clinico-pathologic features of agranulocytosis in the setting of levamisole-tainted cocaine. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 466-72.
- Zhu NY, Legatt DF, Turner AR. Agranulocytosis after consumption of cocaine adulterated with levamisole. *Ann Intern Med* 2009; 150: 287-9.
- Pellegrini D, Young P, Grosso V, Massa M, Bruetman JE. Agranulocitosis por levamisol asociado a cocaína. *Med (B Aires)* 2013; 73: 464-6.
- Juanena C, Cappeletti F, Pascale A, et al. Cocaína adulterada con levamisol: reporte de tres casos clínicos. *Rev Médica del Uruguay* 2017; 33: 138-44.
- Saud Khan M, Khan Z, Khateeb F, Moustafa A, Taleb M, Yoon Y. Recurrent levamisole-induced agranulocytosis complicated by bowel ischemia in a cocaine user. *Am J Case Rep* 2018; 19: 630-3.
- McGrath MM, Isakova T, Rennke HG, Mottola AM, Laliberte KA, Niles JL. Contaminated cocaine and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2799-805.
- Buchanan JA, Lavonas EJ. Agranulocytosis and other consequences due to use of illicit cocaine contaminated with levamisole. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 27-31.
- 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.
- Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin Toxicol* 2012; 50: 231-41.
- Buxton JA, Omura J, Kuo M, et al. Genetic determinants of cocaine-associated agranulocytosis. *BMC Res Notes* 2015; 8: 1-6.
- Johnston A, Uetrecht J. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 243-57.
- Grayson PC, Sloan JM, Niles JL, Monach PA, Merkel PA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, autoimmune neutropenia, and vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 424-33.
- Lood C, Hughes GC. Neutrophil extracellular traps as a potential source of autoantigen in cocaine-associated auto immunity. *Rheumatol (United Kingdom)* 2017; 56: 638-43.
- Espinoza LR, Alamino RP. Cocaine-induced vasculitis: clinical and immunological spectrum. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 532-8.
- Knowles L, Buxton JA, Skuridina N, et al. Levamisole tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. *Harm Reduct J* 2009; 6: 1-7.