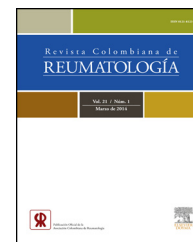




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Lupus eritematoso sistémico asociado al consumo crónico de cocaína



Andrés Felipe Posada^{a,b,*}, Isabella Dávila Neri^a, María Fernanda Bustos^a, Mariana Castellanos^a y Mauricio Calderón^b

^a Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

^b Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de enero de 2015

Aceptado el 4 de junio de 2015

On-line el 13 de agosto de 2015

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Vasculitis

Cocaína

Levamisol

Apoptosis

Autoinmunidad

R E S U M E N

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, de etiología desconocida, que se manifiesta como una enfermedad sistémica pleomórfica, afectando, principalmente, a las mujeres. El mecanismo autoinmune del LES se ha visto asociado al desarrollo del fenómeno de la célula LE. Este fenómeno consiste en la fagocitosis, por parte de los neutrófilos, de los núcleos liberados por las células opsonizadas por el anticuerpo anti-DNP y el complemento C3b. A partir de diferentes estudios, se ha visto relación multifactorial etiológica en la inducción de enfermedades autoinmunes, en la que se encuentra una relación infrecuente con el consumo crónico de cocaína. Esto se explica a través de procesos biológicos en los que se inhibe la fagocitosis de los restos celulares generados por dichas enfermedades. A continuación se presenta el caso de un paciente con antecedente de consumo de derivados de la benzoilecgonina, quien ingresa por manifestaciones constitucionales, pulmonares, renales, cutáneas y musculoesqueléticas, en quien los paraclínicos y la biopsia renal confirman el diagnóstico de LES con nefritis lúpica clase IV. Así mismo, se destaca la relevancia de sospecha y diagnóstico temprano de dicha enfermedad y la correlación con el consumo de cocaína para dar tratamiento oportuno y evitar el progreso y sus complicaciones.

© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Systemic lupus erythematosus associated with chronic cocaine use

A B S T R A C T

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease of unknown aetiology that manifests as a pleomorphic systemic disease that mainly affects women. The autoimmune mechanism of systemic lupus erythematosus has been associated with the development

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Vasculitis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andrespolo2@hotmail.com (A.F. Posada).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.06.002>

0121-8123/© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cocaine
Levamisole
Apoptosis
Autoimmunity

of the lupus erythematosus (LE) cell phenomenon. This phenomenon is primarily attributed to the development of phagocytosis, produced by the neutrophils (of the nuclei released by cells that are opsonised by anti-DNP antibodies and C3b. A multifactorial aetiological relationship has been observed in various studies and the induction of autoimmune diseases, such as the uncommon relationship with the chronic abuse of cocaine. This can be explained through biological processes, where phagocytosis of the rests of cells generated by these diseases is inhibited.

The case is presented of a male patient with history of consumption of benzoylecgonine derivatives and presented with constitutional, lung, kidney, skin and musculoskeletal manifestations. The laboratory results and renal biopsy confirmed the diagnosis of systemic lupus erythematosus with nephritis lupus class IV. Emphasis is placed on the importance of the suspicion and early diagnosis of the disease, and correlation with the consumption of cocaine in order to give early treatment, as well as preventing its progression and complications.

© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad que afecta a millones de personas a escala mundial. Para su diagnóstico se utilizan los criterios del SLICC, establecidos en el 2012 por el *Systemic Lupus Collaborating Clinics*, los cuales otorgan más importancia al perfil de autoinmunidad, además de tener la característica de ser acumulativos, lo que permite una mayor inclusión, aumentando así la sensibilidad¹. Es de suma importancia detectar la enfermedad a tiempo, ya que la sobrevida de los pacientes con LES es favorable, siendo esta desde el diagnóstico en 5 años del 95% y en 10 años del 92%; sin embargo, la progresión de la enfermedad a nefritis lúpica reduce la sobrevida al 88% en 10 años².

El componente autoinmune es causado por defectos en la deleción de linfocitos B y T autorreactivos, además de la presencia de autoantígenos en las superficies de las membranas celulares, que generan una respuesta inmune anómala contra el propio organismo, causando daño directo a las células. La cocaína afecta, en mayor proporción, a la capacidad de las células fagocíticas de eliminar las bacterias, las células tumorales, entre otros restos celulares, probablemente mediante la supresión de su capacidad para generar moléculas efectoras como el óxido nítrico, la alteración de la acidificación, además de la inhibición de la agregación y la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular, lo que limita la fagocitosis. El consumo de cocaína tiene que ser repetitivo para observar sus efectos supresores completos³.

Se presenta el caso de un paciente con LES asociado al consumo crónico de cocaína, teniendo predominio en el sexo masculino, sin establecerse incidencia ni pronóstico debido a su baja frecuencia. Este es el primer caso publicado en América Latina y segundo en la literatura.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino, de 34 años de edad, quien ingresó por cuadro de 15 días de evolución,

consistente en disnea progresiva clasificada en la escala del Medical Research Council modificada 3/4, asociada a tos seca y dolor torácico, de características pleuríticas bilaterales, de intensidad 7/10, asociado a edema facial, astenia y adinamia. Además, refirió hematuria macroscópica ocasional, con orina espumosa. En la revisión por detección artral, gine de la totalidad de las articulaciones metacarpofalángicas sin edema. Como antecedente de importancia describió consumo frecuente de cocaína desde hace 18 años (3 pipas diarias), siendo su último consumo 15 días antes de la consulta. A su ingreso a la institución se documentaron cifras tensionales elevadas (cifras de presión arterial sistólica entre 140-160) y como hallazgo positivo al examen físico la presencia de lesión en cara, indicativa de eritema malar (fig. 1), auscultación pulmonar con sibilancias bibasales, estertores crepitantes y edema facial y de miembros inferiores. No se documentó sinovitis, rigidez, deformidad o entesitis.

Se realizaron paraclínicos que reportaron linfopenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y elevación de azoados. Además, uroanálisis con proteinuria, hematuria alta y baja, piuria y sedimento con presencia de



Figura 1 – Placa eritematoviolácea localizada en la región malar bilateral con extensión a la región dorsal de la nariz, respetando el surco nasogeniano.

Tabla 1 – Estudio de autoinmunidad en el paciente

Autoinmunidad	Resultados
Anti-DNA	> 1:40
Antinucleares	> 1:320
Complemento C3	33,3
Complemento C4	< 5
Extraídos del núcleo	–
Cardiolipina IgM	21,49
Cardiolipina IgG	36,82
Antifosfolípidos IgM	18,86
Antifosfolípidos IgG	16,19
Anticitoplasma de neutrófilos	1:20
Patrón citoplasmático	–
Patrón perinuclear	> 1:80
Mieloperoxidasa	3,91
Antiproteinasa 3	4,23
Antipéptido cíclico citrulinado	5,58
Antígeno de superficie hepatitis B	–
Anticuerpo hepatitis C	–
Anticuerpo anticore IgM	–

cilindros hemáticos y granulosa. Proteínas en orina de 24 h 11,42 g. El estudio imaginológico de riñón y vías urinarias describe riñones aumentados de tamaño, sin alteración en la relación corticomedular. En presencia de hipertensión arterial, hematuria alta y compromiso de la función renal con morfología conservada, se consideró la presencia de cuadro de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Se complementaron exámenes con estudios de autoinmunidad (tabla 1). Adicionalmente, se solicitó radiografía de tórax, que mostró opacidades intersticiales difusas, de patrón reticular de predominio apical, elevación de hemidiafragma derecho con obliteración del ángulo costofrénico, indicativo de neumopatía por consumo crónico de cocaína, por lo que se practicó una tomografía computarizada de alta resolución de tórax, en la que predomina la presencia de cambios quísticos con áreas de enfisema, hallazgos descritos por exposición crónica de cocaína (fig. 2).

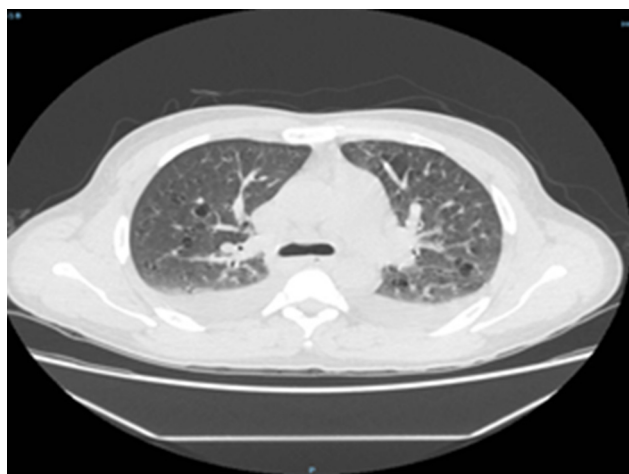


Figura 2 – TACAR de tórax. Derrame pleural bilateral, áreas de enfisema centrolobulillar y quistes múltiples con zonas de destrucción quística. Los quistes oscilan en tamaño de 18 a 22 mm. Signos de hipertensión pulmonar precapilar.

Considerando lo anteriormente descrito, la presencia de perfil inmunológico positivo por anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anticardiolipinas e hipocomplementemia, compromiso hematológico, manifestaciones cutáneas y serositis, se hace diagnóstico de cuadro compatible con LES activo, a través del *systemic lupus erythematosus disease activity index 21* (SLE-DAI 21), con probable relación etiológica con el consumo de cocaína, posiblemente adulterada con levamisol (información de componente suministrada por el paciente). Por actividad severa, especialmente compromiso de la función renal, se indicó metilprednisolona 1 g/día, por 3 días, continuando con prednisolona 1 mg/kg/día y cloroquina 250 mg/día. Debido al rápido deterioro de la función renal, se consideró pertinente el inicio de la terapia de reemplazo renal y la realización de biopsia renal para estadificar y clasificar el compromiso renal por lupus, con miras a establecer la necesidad de terapia de inducción.

Se recibió el informe de patología renal que reportó nefritis lúpica clase iv (fig. 3). Con estos resultados de la biopsia se inició manejo inmunosupresor con ciclofosfamida 15 mg/kg.

Las manifestaciones respiratorias fueron manejadas de manera sintomática con beta agonistas y anticolinérgico inhalado, asociado a terapia respiratoria con resolución de síntomas. Requirió la continuidad de manejo con oxígeno complementario en casa.

Discusión

La cocaína es una droga alucinógena del género *Erythroxylum*, siendo este el segundo alucinógeno más consumido a escala mundial. Desde el año 2002 se ha utilizado el levamisol como adulterante de la cocaína. La utilización del mismo ha aumentado, a través del tiempo, hasta ubicarse aproximadamente en el 70% de la cocaína confiscada por la Administración de Control de Drogas (DEA, por sus siglas en inglés) en Estados Unidos⁴⁻⁶.

La adulteración de la cocaína con levamisol se ha incrementado debido a que tiene ciertas características físicas-químicas favorables en cuanto a los efectos intensificadores que esta produce, así como también la disponibilidad y la accesibilidad que facilitan su venta⁷. El levamisol es un agente antihelmíntico que, actualmente, se usa en veterinaria⁸. Previamente, su utilización se encontraba en los tratamientos para la artritis reumatoidea, síndrome nefrótico, cáncer de colon y glándula mamaria^{4,8,9}. Sin embargo, el producto tuvo que ser retirado del mercado en 1999 por detectarse reacciones adversas como la agranulocitosis, la cual se ha visto asociada a la presencia de HLA B27, en varios casos, y las vasculitis cutáneas^{4,7,8}. También se ha reportado que el levamisol promueve la quimiotaxis de los neutrófilos, la proliferación de las células T, la maduración de las células dendríticas y la inducción de la circulación de anticuerpos en el plasma, lo cual explica sus efectos de autoinmunidad¹⁰. La vasculitis es uno de los efectos adversos anómalos del levamisol, la cual se presenta con manifestaciones cutáneas como lesiones en forma de redes purpúricas con o sin necrosis o flictenas, principalmente en el hélix y en las extremidades. También se pueden evidenciar en el tronco, región malar; además de artralgias, anemia hemolítica y agranulocitosis.

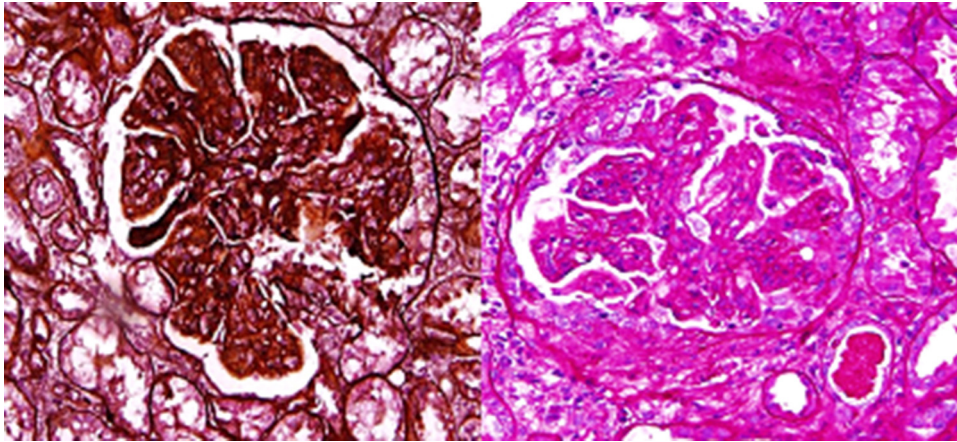


Figura 3 - Biopsia renal con inmunofluorescencia. Proliferación endocapilar de células, engrosamiento de membrana basal, depósitos hialinos e imágenes de cariorrexis. En el estudio de inmunofluorescencia hay 4 glomerulos con: IgG: puntiforme en membrana basal ++++, C1q: puntiforme en membrana basal y mesangio +++, C3: puntiforme en membrana basal y mesangio ++, C4: (-), IgM: puntiforme membrana basal y mesangio ++, IgA: puntiforme membrana basal y mesangio ++.

De esta manera, desenmascara anomalías inmunológicas latentes, formando anticuerpos contra la elastasa del neutrófilo, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anticoagulante lúpico⁷. El problema de la detección de levamisol en el cuerpo humano recae en que tiene una vida media muy corta (5,5 h) y tan solo un 2,5% es excretado por la orina^{4,7,11,12}.

Las complicaciones pulmonares de la cocaína se ven influenciadas por el método de administración, el tamaño de la dosis y la presencia de sustancias asociadas (p. ej., la heroína, talco). Estas complicaciones incluyen síntomas respiratorios agudos, barotrauma, asma, edema pulmonar, hemoptisis y hemorragia pulmonar, «Pulmón de crack», neumonía organizada secundaria, talcosis, silicosis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, enfisema, infección, neumonía aspirativa y tumores¹³.

En el 2009 se describieron 6 pacientes con LES que, además, consumían cocaína de manera crónica y ninguno de ellos presentaba antecedentes familiares de LES o alguna enfermedad autoinmune, única publicación hasta la fecha¹⁴. La importancia de dichos casos obedece a la similitud de las manifestaciones que presentaron estos pacientes con respecto al nuestro y a que son los únicos reportados en la literatura. Así mismo, tienen en común con nuestro paciente el sexo masculino, el consumo crónico de cocaína, la edad de presentación (entre 20-45 años), linfopenia, serositis, presencia de anticuerpos antinucleares y compromiso renal. También se asocian entre ambos casos otros hallazgos, como la trombocitopenia y la presencia de anticuerpos anti-DNA y anticardiolipina. Nuestro informe comparte las limitaciones inherentes de los informes de casos con muestras pequeñas. En la [tabla 2](#) se resumen las manifestaciones de LES que se evidencian en el resumen del paciente.

El mecanismo autoinmune del LES se ha visto asociado al desarrollo del fenómeno de la célula LE, el cual se caracteriza por la formación de polimorfonucleares que contienen material nuclear. En los últimos años, se ha demostrado que los autoanticuerpos generados en la enfermedad pueden

penetrar las células, translocar el núcleo y activar una respuesta de apoptosis a través del ligando Fas/Fas. Luego los cuerpos apoptóticos restantes son fagocitados por un polimorfonuclear neutrófilo, formando así la célula LE¹⁵. Sin embargo, se ha demostrado que en dicha enfermedad se producen anomalías en las vías de la apoptosis y, por consiguiente, se generan defectos en la eliminación de células autorreactivas, progresando así a la autoinmunidad y a la aterosclerosis¹⁶.

Así mismo, el consumo de cocaína a nivel celular induce apoptosis de las células epiteliales, neuronas y cardiomiocitos, altera la fluidez de las membranas celulares, disminuye

Tabla 2 - Manifestaciones presentes en el paciente

Manifestaciones lúpicas	Resultados
Año del diagnóstico	34 años
Étnica	mestizo
Eritema malar	+
Fotosensibilidad	-
Lupus discoide	-
Úlceras orales	-
Serotinitis	+
Artritis	-
Compromiso renal	+
Compromiso de SNC	-
Leucopenia	-
Linfopenia	+
Anemia	-
Trombocitopenia	+
Anticuerpos ANA	+
Anticardiolipina	+
Anti-DNA	+
ANCAS	-
c-ANCA	-
p-ANCA	+
Complemento C3	Consumido
Complemento C4	Consumido
Mieloperoxidasa	-
Antiproteinasas	-

el proceso de fagocitosis, además de generar una alteración en la acidificación fagolisosomal, la cual normalmente permite la maduración de proenzimas y la liberación de gránulos neutrofilicos³. Por otra parte, la cocaína tiene efectos en 2 de las principales enzimas implicadas en el proceso de degranulación de los neutrófilos, como son la beta-glucuronidasa y las lisozimas, las cuales contienen gránulos azurófilos y gránulos específicos¹⁷.

De esta manera, la inducción de la apoptosis celular por parte de los autoanticuerpos generados por el LES y la inhibición de la fagocitosis y la acidificación del fagolisoma, por el consumo de cocaína, traen como consecuencia la presencia de residuos apoptóticos celulares no fagocitados, por consiguiente, la presentación de los mismos por parte de las células dendríticas y la producción de más autoanticuerpos, estimulando así el progreso de la enfermedad. Así mismo, se incrementa la producción de citocinas y el proceso inflamatorio en la enfermedad, produciendo autorreactividad de las células T/B¹³.

Se ha evidenciado un incremento en la tasa de sobrevida, a mediados del siglo xx, del 40 al 90%, desde 1950 hasta 1980, dada la detección temprana, el aumento de la sensibilidad de las pruebas diagnósticas y las nuevas terapias. Sin embargo, el pronóstico empeora con la presencia de las complicaciones de la misma¹⁸. A pesar de la disponibilidad de nuevos regímenes terapéuticos, se ha detectado una mala respuesta a los mismos en pacientes que ya presentan nefritis lúpica, siendo esta la complicación más devastadora del LES². La respuesta al tratamiento y el pronóstico de los pacientes con LES inducido por cocaína son similares a los descritos en la literatura, por lo que es de suma importancia considerar la interacción que existe entre la cocaína y el LES para retirar la noxa, iniciar el tratamiento adecuado y evitar la progresión de las complicaciones.

En definitiva, en nuestro caso se evidencia un paciente masculino con LES, el cual, a través de mecanismos celulares, genera apoptosis de las células propias y secundario al mismo desarrolla autoanticuerpos. Por otra parte, tiene un antecedente de consumo crónico de cocaína, lo que a través de procesos biológicos de dicha enfermedad explicada inducen y favorecen la progresión de dicha enfermedad a estadios devastadores.

Conclusión

El desarrollo de la autoinmunidad es multifactorial, situación en la que el consumo de sustancias psicoactivas, como la cocaína adulterada con levamisol, evidencian potencial de inducción, por tanto, conocer los antecedentes de consumo en un paciente con estas manifestaciones clínicas, sin antecedentes familiares, es muy importante para el diagnóstico. Sin embargo, aunque el inicio temprano de tratamiento ha impactado a la evolución de este tipo de enfermedades, la suspensión de exposición a psicoactivos y la gravedad del compromiso de órgano diana (particularmente riñón) tienen implicación en la morbimortalidad por LES.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas

éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Conflicto de intereses

No tenemos conflicto de intereses en el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American college of rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:797-808.
- Mukunda BN, Callahan JM, Hobbs MS, West BC. Cocaine inhibits human neutrophil phagocytosis and phagolysosomal acidification in vitro. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2000;22:373-86.
- McGrat 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.
- Espinoza LR, Pérez Alamillo R. Cocaine-induced vasculitis: clinical and immunological spectrum. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:532-8.
- John S, Manda S, Hamrock D. Cocaine-induced thrombotic vasculopathy. *Am J Med Sci.* 2011;342:524-6.
- 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;44:5-54.
- Álvarez H, Marino AI, García JF, Rodríguez L, Gómez I, Bermejo AM. ANCA- positive vasculitis induced by levamisole-adulterated cocaine and nephrotic syndrome: kidney as an unusual target. *Am J Case Reports.* 2013;14:557-61.
- Zwang NA, van Wagner LB, Shawn R. A case of levamisole-induced systemic vasculitis and cocaine-induced midline destructive lesion. *J Clin Rheumatol.* 2011;17:197-200.
- Purai N, Jain T, Bhanot R, Krishnan Natesan S. Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: An extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. *Addict Sci Clin Pr.* 2012;7:1-10.
- Sánchez-Cruz A, Marrero S, Betancourt J, Andino M, López A, Gutiérrez-Nuñez J. Cocaine induced vasculitis: Have we found a Culprit? *Case Rep Rheumatol.* 2012;2012:982361.

12. Crowe DR, Kim PS, Mutasim DF. Clinical, histopathologic, and immunofluorescence findings in levamisole/cocaine-induced thrombotic vasculitis. *Int J Dermatol*. 2013;53:635-7.
13. Restrepo CS, Carrillo JA, Martínez S, Ojeda P, Rivera AL, Hatta A. Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: Imaging manifestations. *Radiographics*. 2007;27(4):941-56.
14. Rivera TL, Belmont HM, Weissmann G. Systemic lupus erythematosus in 6 cocaine user at Bellevue Hospital. *J Rheumatol*. 2009;36:2854-5.
15. Schmidt-Acevedo S, Pérez-Romano B, Ruiz- Arguelles A. LE cells result from phagocytosis of apoptotic bodies induced by antinuclear antibodies. *J Autoimmun*. 2000;15:15-20.
16. Cohen PL. Apoptotic cell death and lupus. *Springer Semin Immunol*. 2006;28:145-52.
17. Haines KA, Reibman J, Callegari PE, Abramson SB, Philips MR, Weissmann G. Cocaine and its derivatives blunt neutrophil functions without influencing phosphorylation of 47-kilodalton component of the reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase. *J Immunol*. 1990;144:4757-66.
18. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Lavilla P, Mejía JC, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:299-308.