

# ANCA-positieve vasculitis bij cocaïnegebruik

R.E.J. Roach<sup>1</sup>, L.J. Secker<sup>2</sup>, K.D. Quint<sup>3</sup>, S. Lavrijsen<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Rachel E.J. Roach

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: [r.e.j.roach@lumc.nl](mailto:r.e.j.roach@lumc.nl)

Levamisol is een antihelmethicum dat tegenwoordig wordt gebruikt als versnijdingsmiddel van cocaïne. In de jaren zeventig werd voor het eerst een levamisolgeïnduceerde vasculitis beschreven. Dit is een ziektebeeld met kenmerkende afwijkingen bij lichamenlijk onderzoek en klassieke histopathologische bevindingen. Aan de hand van onderstaande casus willen wij dit ziektebeeld demonstreren.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

---

In januari 2015 zagen wij een 51-jarige man in consult op de afdeling Interne Geneeskunde vanwege huidafwijkingen aan de oorschelpen en de extremiteiten. Patiënt was kort geleden door de

afdeling Interne Geneeskunde overgenomen uit het Kennemer Gasthuis voor analyse naar een systeemvasculitis. In mei 2014 merkte patiënt voor het eerst een pijnlijke, paarsrode korst op zijn oor. In de daaropvolgende periode verschenen ook verschillende rode, jeukende huidafwijkingen op de armen en benen. Deze groeiden in de loop van enkele weken uit tot paarse, pijnlijke laesies waarop zich zwarte korsten vormden. Patiënt vertelde te hebben opgemerkt dat de laesies ontstonden na gebruik van cocaïne, en tussendoor weer verdwenen. Patiënt gebruikte al sinds zijn dertigste levensjaar cocaïne: in de laatste 1,5 jaar gemiddeld drie keer per week. Hij wist geen andere uitlokkende factoren voor zijn huidafwijkingen te noemen. Hij had geen andere lichamenlijke klachten.

Een week voor de opname in het LUMC had hij zich op de Spoedeisende Hulp van het Kennemer Gasthuis gepresenteerd, omdat er een grote en zeer pijnlijke open wond aan zijn linkerarm was ontstaan. Daar was een behandeling van 2dd 30 mg prednison gestart. Sindsdien waren de huidafwijkingen iets verbeterd, maar niet verdwenen. De voorgeschiedenis van patiënt was blanco en hij gebruikte geen medicatie. In zijn familie kwamen geen huid- of systeemziekten voor.

## Dermatologisch onderzoek

Aan de helix van beide oren werden niet-wegdrukbaare roodpaarse maculae waargenomen. De neuspunt

toonde enkele petechiën (figuren 1a-1c).

Op de linkerkuif werd een grillige, niet-wegdrukbare blauwpaarse, macula van ongeveer 20x10 cm waargenomen met centraal een necrotisch ulcus (figuur 1d).

Aan de handen en de benen werden purpurische plaques en ulcera gezien (figuur 1e).

#### Aanvullend onderzoek

*Histologisch onderzoek* van twee huidbiopten van de linkerkuif werden ter revisie opgevraagd uit het Kennemer Gasthuis. Deze toonden in de dermis, met name rondom de vaten, een lymfocytair infiltraat met een geringe endotheelzwellingsaspect. Tevens was er bijmenging van neutrofiële granulocyten en enkele eosinofiele granulocyten. Daarnaast werden van hoog tot diep dermaal meerdere fibrinetrombi gezien in de vaten met opvallende extravasatie van erythrocyten.

*Laboratoriumonderzoek* toonde een normale lever- en nierfunctie, een verlaagd Hb (6,0), een verhoogd BSE (63) en een verlaagd aantal leukocyten ( $0,75 \times 10^9$ ).

Anti-MPO (p-ANCA) positief en anti-PR3 (c-ANCA) waren positief.

ANF was positief, cryoglobulines waren negatief.

De urine toonde een proteïnurie en dysmorphe erythrocyten, passend bij een glomerulonefritis.

*Toxicologie:* omdat zowel het huidbeeld als de anemie sterk verdacht zijn voor inname van levamisol, werd de genuttigde cocaïne onderzocht en bleek verontreinigd te zijn met levamisol.

#### Diagnose en beloop

De combinatie van de klinische afwijkingen, auto-immuunserologie en glomerulonefritis, leidde tot de diagnose levamisol geïnduceerde ANCA-positieve vasculitis op basis van met levamisol vervuilde cocaïne. Onder voortzetting van prednison 2dd 30 mg werd gedurende de opname snel verbetering van de huidafwijkingen waargenomen. De proteïnurie en dysmorphe erythrocyten uit de urine normaliseerden. Na acht dagen werd patiënt uit het ziekenhuis

ontslagen, waarbij werd afgesproken dat de prednison gedurende drie maanden poliklinisch in het Kennemer Gasthuis zou worden afgebouwd. Tevens werd patiënt aangemeld bij de Brijderstichting voor begeleiding bij de behandeling van zijn cocaïneverslaving. Patiënt is na ontslag nooit meer teruggevoerd in het LUMC waardoor het beloop na ontslag niet bekend is.

#### BESPREKING

Levamisol is een imidathiasolderivaat dat jarenlang als antihelmethicum is gebruikt.<sup>1,3</sup> Daarnaast werd het gebruikt als immuunmodulator in combinatie met chemotherapeutica voor de behandeling van coloncanceren en hoofd-halscarcinomen.<sup>2,4</sup> Eind jaren negentig is levamisol in onbruik geraakt toen bleek dat het zeldzame maar zeer ernstige bijwerkingen kent, waaronder agranulocytose, leukocytopenie, vasculitis en trombotische vasculopathie.<sup>1,4</sup> Sinds het begin van deze eeuw wordt het in toenemende mate toegepast in de drugshandel als versnijdingsmiddel van cocaïne. Redenen hiervoor zijn een grote uiterlijke gelijkenis met cocaïne en dat in dierexperimenten is aangetoond dat levamisol de endogene opioïdeproductie en de concentratie dopamine in het beloningssysteem verhoogt, wat de verslavingsgevoeligheid vergroot.<sup>4,6</sup> In 2005 werd levamisol nog in minder dan 5% van alle cocaïne-monsters aangetoond, terwijl dat percentage in 2013



Figuur 1a-1c. Karakteristieke purpura aan de oorschelpen en de neus.



*Figuur 1d. Een necrotisch ulcus aan de laterale zijde van het rechteronderbeen.*

was opgelopen tot 60%.<sup>7,8</sup> Ook het gebruik van cocaïne is de laatste decade toegenomen,<sup>8</sup> waardoor het aantal mensen dat aan levamisol wordt blootgesteld groeit.

De incidentie van een levamisolgeïnduceerde vasculitis is onduidelijk. De meeste gevallen zijn echter beschreven bij patiënten die langdurig met levamisol werden behandeld en patiënten met een cocaïneverslaving.<sup>2-9</sup> De karakteristieke laesies zijn purpura aan de oorschelpen die zich kunnen ontwikkelen tot bullae en die later necrotisch kunnen worden.<sup>2-4,10</sup> Deze afwijkingen kunnen ook voorkomen op de neus, wangen en extremiteiten. De differentiële diagnose van deze huidafwijkingen omvat gedissemineerde intravasale coagulatie, septische vasculitis, cryoglobulinemie, heparinegeïnduceerde trombocytopenie.<sup>11</sup> Onderscheidend voor een levamisolgeïnduceerde vasculitis is echter dat vrijwel alle patiënten in het laboratorium perinucleaire antineutrofiële antilichamen vertonen (p-ANCA-positiviteit). Daarnaast is er in ongeveer 50% sprake van cytoplasmatische antineutrofiële antilichamen (c-ANCA)-positiviteit, gaat de helft van de gevallen gepaard met een leukopenie en wordt er bij 3-10% ook agranulocytose gezien.<sup>4</sup> Het precieze mechanisme hierachter is onbekend, maar kan mogelijk worden verklaard door de immunomodulerende effecten van levamisol. Zo is aangetoond dat levamisol de mobiliteit en chemotaxis van neutrofielen vergroot, en ook de circulatie van autoantilichamen kan induceren.<sup>1</sup>

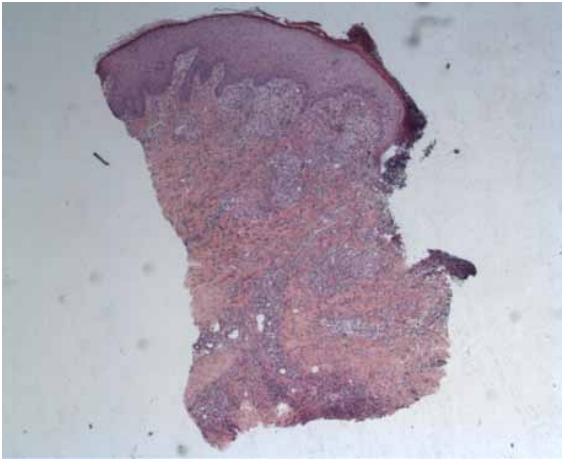


*Figuur 1e. Purpura ter plaatse van de linkerhandrug.*

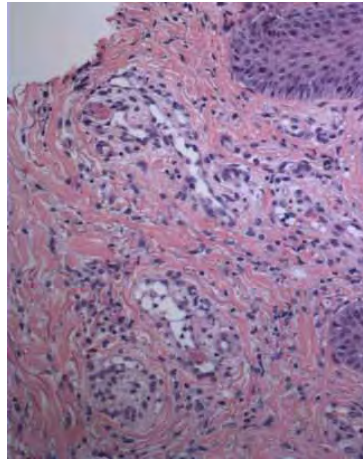
Behalve de klassieke klinische kenmerken, vertoont een levamisolgeïnduceerde vasculitis twee klassieke bevindingen bij histologisch onderzoek. Ten eerste is er sprake van een leukocytoclastische vasculitis van de kleine vaatjes, bestaande uit vaatwandnecrose, een perivascuair infiltraat en extravasatie van erythrocyten. Ten tweede ziet men fibrinetrombi in de kleine vaatjes van de oppervlakkige en diepe dermis. De epidermis kan daarnaast suprabasale bullae vertonen met necrose en ulceratie.

Onze patiënt gaf openlijk aan cocaïne te gebruiken. In dergelijke situaties kan de genuttigde cocaïne worden onderzocht op levamisol. Indien cocaïnegebruik niet anamnestic wordt achterhaald maar er wel een vermoeden is van middelenmisbruik, kan toxicologische screening worden ingezet. Hierbij is het belangrijk snel te handelen, omdat de detectietijd van levamisol maar kort is. Levamisol heeft een halfwaardetijd van slechts 3-4 uur en wordt renaal geëlimineerd.<sup>12</sup> Het kan in het serum met vloeistofchromatografie-massaspectrometrie tot ongeveer 36 uur na inname worden aangetoond. De minimaal detecteerbare dosis is hierbij 0,85 ng/ml. Toxicologisch onderzoek van de urine moet binnen 48 uur plaatsvinden om levamisol te kunnen detecteren.<sup>12,13</sup> Een andere optie is het onderzoeken van de urine op benzoyllecgonine, een cocaïnemetaboliet. De concentratie benzoyllecgonine in de urine piekt 3-24 uur na inname en blijft tot drie dagen na cocaïnegebruik aantoonbaar met een minimaal detecteerbare dosis van 1000 µg/ml.<sup>14</sup>

De belangrijkste behandeling is het staken van levamisol. Hiermee verdwijnen de huidafwijkingen binnen enkele weken. Net zoals in onze casus worden patiënten vaak behandeld met systemische corticosteroiden. Het is echter onduidelijk in hoeverre deze



Figuur 2a. Overzicht huidbiopt linkeronderbeen met uitgebreide perivasculaire infiltraten.



Figuur 2b. Fibrinetrombus in een vat.

behandeling bijdraagt aan het genezingsproces.<sup>2</sup> De serum antilichamen houden gemiddeld langer aan.<sup>2,9</sup> In een caseseries van vijf patiënten waren deze na 2-14 maanden genormaliseerd.<sup>9</sup>

## CONCLUSIE

Bij het zien van een patiënt met een ANCA-positieve vasculitis met purpura aan de oren is het van belang om laagdrempelig cocaïnegebruik uit te vragen en toxicologisch onderzoek te doen. Gezien de toenemende mate waarin levamisol als versnijdingsmiddel van cocaïne wordt ingezet, en ook het groeiende aantal mensen dat cocaïne gebruikt, is het waarschijnlijk dat wij dit ziektebeeld in de toekomst vaker zullen zien.

## LITERATUUR

1. Magliocca KR, Coker NA, Parker SR. The head, neck, and systemic manifestations of levamisole-adulterated cocaine use. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:487-92.
2. Chung C, Tumeah PC, Birnbaum R, 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;65:722-5.
3. Pendergraft WF 3rd, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1996-2005.
4. Vos NS, Haak EA, Leeksa OC. Herhaalde neutropenie door versneden cocaïne. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7430.
5. Vanhoutte PM, Nueten JM van, Verbeuren TJ, Laduron PM. Differential effects of the isomers of tetramisole on adrenergic neurotransmission in cutaneous veins of dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1977;200:127-40.
6. Tallarida CS, Tallarida RJ, Rawls SM. Levamisole enhances the rewarding and locomotor-activating effects of cocaine in rats. *Drug Alcohol Depend* 2015;149:145-50.
7. Coördinatiepunt Assessment en Monitoring van nieuwe drugs. *Quick Scan rapportage van levamisol* 2009. Bilthoven 2009.
8. Coördinatiepunt Assessment en Monitoring van nieuwe drugs. *Quick Scan rapportage van levamisol, 2014 Update*. Bilthoven 2014.
9. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol* 1999;140:948-51.
10. Abdul-Karim R, Ryan C, Rangel C, Emmett M. Levamisole-induced vasculitis. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2013;26:163-5.
11. Roberts JA, Chévez-Barrios P. Levamisole-Induced Vasculitis: A Characteristic Cutaneous Vasculitis Associated With Levamisole-Adulterated Cocaine. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:1058-61.
12. Kouassi E, Caillé G, Léry L, Larivière L, Vézina M. Novel assay and pharmacokinetics of levamisole and p-hydroxy-levamisole in human plasma and urine.
13. Reid JM, Kovach JS, O'Connell MJ, Bagniewski PG, Moertel CG. Clinical and pharmacokinetic studies of high-dose levamisole in combination with 5-fluorouracil in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;41:477-84.
14. 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.

## SAMENVATTING

Een 50-jarige man bekend met cocaïneabusus presenteerde zich met sinds enkele maanden progressieve necrotiserende vasculitis aan de extremiteiten, neus en oorschelpen. Histologisch onderzoek toonde het beeld van een vasculitis met voornamelijk lymfocyten en histiocyten met focaal een granulomateuze ontsteking. Laboratoriumonderzoek toonde een auto-immun serologie met een positieve pANCA met positieve MPO- en

PR3-antistoffen. Het patroon van de huidvasculitis met de afwijkingen op de helix van de oren en auto-immunserologie is typerend voor een levamisolgeïnduceerde ANCA-vasculitis. Patiënt werd behandeld met prednison 2dd 30 mg waarbij snelle verbetering van het huidbeeld werd gezien.

Levamisol is een antihelminthicum dat in de medische wereld in onbruik is geraakt vanwege ernstige bijwer-

kingen. Het wordt echter in toenemende mate toegepast in de drugshandel als versnijdingsmiddel van cocaïne. Gezien het gebruik van cocaïne de laatste jaren is toegenomen, is het belang om, bij het zien van een patiënt met een ANCA-positieve vasculitis met purpura aan de oren, laagdrempelig cocaïnegebruik uit te vragen en toxicologisch onderzoek van de urine naar levamisol te doen.

### TREFWOORDEN

ANCA – vasculitis – cocaine – levamisol

### SUMMARY

A 50 year old man with a cocaine addiction presented with necrotic vasculitis of the extremities, nose and the ears that had progressed over the course of a few months. Histopathologic examination revealed a vasculitis with lymphocytes and histiocytes and focal granulomatous inflammation. Laboratory tests showed an auto-immune reaction with positive pANCA and

positive MPO and PR3 antibodies. The combination of an auto-immune serology and vasculitis of the helices is pathognomic for a levamisole-induced vasculitis. His skin condition improved rapidly with 30 milligrams of prednisone twice daily.

Levamisole was in the past used as an antihelmintic but was discontinued due to its grave side-effects. However, it is increasingly used as a cutting agent in cocaine. As the use of cocaine use increasing, it is important to ask about cocaine use and to test urine for levamisole when encountering a patient with an ANCA-positive vasculitis of the ears.

### KEYWORDS

ANCA – vasculitis – cocaine – levamisole

---

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen