

doi: 10.30827/ars.v65i4.30958

Notas clínicas

## Vasculitis cutánea secundaria a tratamiento con levamisol en el síndrome nefrótico en pediatría

Cutaneous vasculitis secondary to levamisole treatment in the nephrotic syndrome in paediatrics

Félix Sánchez Bernaldo<sup>1</sup>

Beatriz Bravo Mancheño<sup>2</sup>  0000-0001-9932-2680

Ana María Ortega Morales<sup>3</sup>  0000-0003-0861-9265

María Belén Sevilla Pérez<sup>4</sup>  0000-0002-2159-9249

María Amelia Gómez Llorente<sup>1,5</sup>  0000-0002-6662-8939

<sup>1</sup>Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Granada, España.

<sup>2</sup>Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Granada, España

<sup>3</sup>Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada, España.

<sup>4</sup>Unidad de Reumatología Pediátrica Hospital Clínico Universitario San Cecilio Granada España

<sup>5</sup>Instituto de Investigaciones Biosanitarias ibs GRANADA Granada España

---

### Correspondencia

María Amelia Gómez-Llorente  
mamegollo@gmail.com

---

**Recibido:** 27.05.2024

**Aceptado:** 07.07.2024

**Publicado:** 20.09.2024

---

### Agradecimientos

Los autores agradecen a los padres y a los niños su participación

---

### Financiación

Sin financiación.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de interés

## Resumen

**Introducción:** El síndrome nefrótico (SN) es un enfermedad glomerular frecuente en la infancia, siendo la forma más frecuente el SN idiopático (SNI). El tratamiento con levamisol es eficaz en el SNI de recaídas frecuentes y corticoide dependiente. Los estudios describen efectos secundarios leves y en raras ocasiones graves, remitiendo tras la retirada del tratamiento.

**Resultados:** Se describen dos casos clínicos de SNI de recaídas frecuentes tratados con levamisol que presentaron vasculitis con anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo positivos. En ambos casos se presentaron lesiones cutáneas que tras la retirada del fármaco desaparecieron, evitando el uso de otros tratamientos como corticoides, inmunomoduladores e incluso amputaciones por necrosis cutánea.

**Conclusiones:** Es importante conocer las posibles complicaciones del tratamiento con levamisol en pacientes pediátricos con SNI para proceder a la retirada del fármaco para su resolución.

---

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico; Levamisol; Vasculitis cutánea

## Abstract

**Introduction:** Nephrotic syndrome (NS) is a common childhood glomerular disease. The most common presentation in paediatric population is the idiopathic syndrome (INS). Treatment with levamisole is effective in frequent relapsing and corticosteroid-dependent NS. Studies have reported mild and rarely severe side effects, which subside after treatment withdrawal.

**Results:** We describe two clinical cases of frequently relapsing INS treated with levamisole that presented with cutaneous vasculitis with positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. Both cases had skin lesions that disappeared after withdrawal of the drug, avoiding the use of other treatments with corticosteroids, immunomodulators and even amputations due to skin necrosis.

**Conclusions:** It is important to know the possible complications of levamisole treatment in paediatric patients with INS to proceed with drug withdrawal for resolution.

---

**Key words:** Nephrotic syndrome; levamisole; cutaneous vasculitis

## Introducción

El síndrome nefrótico, (SN), es la enfermedad glomerular más frecuente en la infancia. Presenta una incidencia estimada de 2,92 casos nuevos por cada 100.000 niños por año con un rango entre 1,4-61,1 por 100.000 niños por año en función de las características étnicas existiendo una incidencia significativamente menor en países occidentales<sup>(1)</sup>.

Las causas secundarias son poco frecuentes en la infancia siendo la forma más frecuente de presentación el SN Idiopático (SNI) con histología de cambios mínimos en el 90% de los pacientes entre 1-10 años. La etiopatogenia del SNI no está bien establecida, pero existen datos clínicos y analíticos que hacen sospechar la participación del sistema inmunitario, como son la respuesta a tratamiento con corticoides (CTC) e inmunoreguladores entre otros factores<sup>(2)</sup>.

El SNI clínicamente se define por la triada de proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia y edema. Cursa con episodios de recaídas. El tratamiento de primera línea son los CTC a dosis altas y según la evolución fármacos ahorradores de CTC para evitar los efectos secundarios de los mismos. El SNI de recaídas frecuentes se define por la presencia de más de 2 recaídas en los 6 meses siguientes al debut o más de 3 recaídas a lo largo de un año. Es en esta circunstancia donde el levamisol tiene su indicación<sup>(3)</sup>.

El levamisol es un fármaco inmunomodulador que se ha mostrado eficaz como agente de primera línea en el tratamiento del SNI de recaídas frecuentes y corticoide-dependiente, permitiendo ahorrar tratamiento corticoideo y espaciar la frecuencia de las recaídas con menos efectos secundarios y menor coste que otros inmunomoduladores<sup>(1,2)</sup>. La mayoría de los estudios describen efectos secundarios leves y en raras ocasiones efectos graves, todos ellos reversibles tras la retirada del<sup>(2,3)</sup>.

Presentamos dos casos de SNI de recaídas frecuentes tratados con levamisol que presentaron como efecto secundario una vasculitis con anticuerpos (Ac) anti-citoplasma del neutrófilo (Ac-ANCA) positivos diagnosticadas en los años 2013 y 2019.

## Casos clínicos

El primer caso se trata de una niña caucásica de 7 años con diagnóstico de SNI corticoide-dependiente en tratamiento con levamisol en el último año. De forma súbita presenta fiebre y lesiones progresivas equimóticas palpables, no pruriginosas ni dolorosas en extremidades superiores, pabellones auriculares y extremidades inferiores (Figura 1). En la analítica realizada destaca: neutropenia grave (RAN 180 / mm<sup>3</sup>) e hipoalbuminemia (2,7 g/dL). En el estudio etiológico destacan serologías negativas e inmunología positiva con Ac anti-nucleares (Ac-ANA) 1/320 con patrón homogéneo, y Ac-ANCA positivos con especificidad anti-mieloperoxidasa (Anti MPO) y anti-proteinasa 3 (Anti PR3). Tras retirada de levamisol desaparecen las lesiones cutáneas a lo largo del mes siguiente junto a negativización de los Ac salvo persistencia de positividad leve para Ac Anti-MPO.



**Figura 1:** Lesiones equimóticas en cara y pabellones auriculares del primer caso clínico

El segundo caso se trata de una niña caucásica de 10 años con diagnóstico de SNI con recaídas frecuentes en tratamiento con levamisol en el último año y medio. Inicia lesiones cutáneas purpúricas palpables no dolorosas ni pruriginosas en pabellones auriculares, brazos, glúteos y piernas (Figura 2). La analítica realizada destaca positividad para Ac-ANA y P-ANCA con Anti-MPO y Anti elastasa. Tras retirada de levamisol desaparecen las lesiones cutáneas en 3 semanas. A los 2 años presenta Ac-ANA negativos persistiendo positividad para Ac Anti-MPO en títulos bajos hasta 6 años después de suspender tratamiento.



**Figura 2:** Lesiones equimóticas en brazo del segundo caso clínico

## Discusión

La vasculitis asociada a levamisol ha sido descrita en dos grupos distintos de pacientes, aquellos con levamisol como tratamiento inmunomodulador y con frecuencia niños con SNI; y por otro lado adultos consumidores de cocaína adulterada con levamisol. La frecuencia de presentación es mayor en el segundo grupo, siendo una complicación poco frecuente en el primero<sup>(4)</sup>. Rongioletti y colaboradores encontraron una prevalencia del 3% en niños con SNI tratados con levamisol<sup>(5)</sup>. Histológicamente se ha descrito la presencia de una vasculitis leucocitoclástica pudiendo encontrarse vasculopatía trombótica sin vasculitis<sup>(4)</sup>. Las manifestaciones clínicas más severas descritas en la literatura se asocian a vasculitis secundarias al consumo de cocaína adulterada con levamisol tanto a nivel cutáneo, con lesiones necrotizantes que pueden llevar a la necesidad de amputaciones, como mayor frecuencia de afectación de órganos como riñón y pulmón<sup>(6)</sup>.

La manifestación clínica más frecuente en niños es la cutánea en forma de lesiones purpúricas, con predominio en cara, cuello y característicamente pabellones auriculares, pudiendo también afectar miembros y tronco. En menor porcentaje presentan afectaciones hematológicas como leucopenia, neutropenia, plaquetopenia y anemia<sup>(4)</sup>. En niños es muy infrecuente la presencia de manifestaciones clínicas de mayor gravedad existiendo comunicaciones aisladas y con respuesta favorable a la retirada del fármaco<sup>(2)</sup>. El intervalo entre la introducción del levamisol y la aparición de los síntomas puede variar entre 1 y 44 meses aproximadamente<sup>(5)</sup>. Inmunológicamente se caracteriza por presentar en la mayoría de los casos Ac-ANCA de predominio perinuclear mediante estudio por inmunofluorescencia. En cuanto a la especificidad de estos, estudiada mediante ensayo ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), predominan los anti-MPO frente a los anti-PR3, al igual que en los dos casos presentados. Del mismo modo, puede aparecer otros Ac como los ANA, antifosfolípido y Ac típicos del lupus, observándose en algunos casos alteraciones en el complemento y en las inmunoglobulinas<sup>(4)</sup>.

El tratamiento en los pacientes pediátricos con SNI consiste en la retirada del fármaco. Tras la misma desaparecen las manifestaciones clínicas<sup>(2)</sup> en un periodo de tiempo variable de pocas semanas al igual que ocurrió en nuestras pacientes sin necesidad de asociar otro tipos de tratamientos como CTC, inmunomoduladores, antibióticos e incluso amputaciones quirúrgicas por necrosis cutánea, si descritos en adultos con consumo de cocaína adulterada<sup>(4)</sup>.

## Conclusión

La vasculitis cutánea es una complicación rara y generalmente leve en el contexto de pacientes pediátricos con SN en tratamiento con levamisol. Es importante conocerla para proceder a la retirada del fármaco para su resolución.

## Bibliografía

1. Veltkamp F, Fensma LR, Bouts AHM. Incidence and relapse of idiopathic nephrotic syndrome: meta análisis. *Pediatrics*. 2021; 148:e202002949. Doi: 10.1542/peds.2020-029249
2. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet*. 2023; 402: 809-24. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)01051-6.
3. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroidsensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* .2022, 38: 877-919. Doi:10.1007/s00467-022-05739-3
4. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska M, Maternik M. et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2018, 93(2):510–518. Doi:10.1016/j.kint.2017.08.011

5. Mühlig AK, Young LJ, Kemper MJ, Kronbichler A, Won Yang J, Lee JM, et al. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med*. 2019, 8:860. Doi: 10.3390/jcm8060860
6. Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999, 13:602–3 doi:10.1007/s004670050753
7. Dartel A, Chaigne B, Moachon L, Grenier F, Dupin N, Guillevin L, et al. Levamisole-induced vasculopathy: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019, 45: 921-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.010
8. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, Bleidl D, Rinaldi S, Edofonti 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: 948-51. Doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02833.x

---

© BY-NC-SA 4.0