

LA PATOLOGIA BRONCOPOLMONARE, CARDIOVASCOLARE E RENALE NELLA DIPENDENZA CRONICA DA EROINA

Maurizio Gomma (1), Giovanni Serpelloni (1), Gian Paolo Perini (1), Antonio Dezio (2),
Mauro Zaccarelli (3)

(1) Sezione di Screening HIV - Gruppo C ULSS 20 Verona

(2) Servizio Pneumotisiologico - ULSS 20 Verona

(3) III Divisione Ospedale Spallanzani - Roma

INTRODUZIONE

La patologia internistica nel tossicodipendente ha ormai assunto fisionomia nosologica come patologia d'organo o d'apparato. Il tossicodipendente, per le pratiche iniettorie e le particolari abitudini di vita, è soggetto più di altri individui della stessa età a contrarre patologie di vario tipo. E' pertanto necessario ed indispensabile vigilare sullo stato di salute del tossicodipendente affinché, al momento del distacco dalla tossicomania, egli sia in grado di vivere e non solo di sopravvivere.

Ed è proprio in questo contesto che il medico internista viene ad assumere un suo ruolo ben definito all'interno di precise fasi operative (prevenzione, diagnosi e cura, riabilitazione) che la comunità ha a disposizione per fronteggiare questo dilagante pericolo. La patologia d'organo è sicuramente una delle più frequenti cause di ricovero se non di morte nelle persone tossicodipendenti (1).

Alcune condizioni morbose colpiscono il tossicodipendente come conseguenza diretta della sua tossicomania (es. epatiti, endocarditi), altre forme, relativamente poco frequenti nella popolazione generale possono più facilmente colpire il tossicomane (es. micosi), altre malattie possono colpire con maggior gravità visto lo stato di immunodepressione, parziale o grave, del paziente. Bisogna considerare che le manifestazioni cliniche assumono spesso dei quadri diversi nel tossicomane rispetto al soggetto in condizioni normali, per l'effetto analgesico dell'eroina e del metadone che riduce il sintomo dolore e aumenta però il rischio di porre diagnosi in ritardo o di nascondere patologie sottostanti; ridotti sono anche il riflesso della tosse e di minor grado sono le manifestazioni febbrili.

Alcune manifestazioni, per l'importanza e l'ampiezza degli argomenti, necessitano di una trattazione a parte e sono sviluppate ampiamente in altri articoli di questa sezione.

LA PATOLOGIA BRONCOPOLMONARE

Polmonite batterica

Nei pazienti tossicodipendenti le polmoniti sono diagnosticate frequentemente e rappresentano circa un quarto delle complicazioni infettive in questi soggetti (2-4); sono la prima diagnosi nel 38% dei tossicodipendenti ospedalizzati con febbre (3).

I fattori che contribuiscono allo sviluppo di tale patologia nei tossicodipendenti sono lo stato di immunodepressione dovuto all'uso delle sostanze stupefacenti e alla frequente associazione di farmaci, alcool e fumo di sigarette (universalmente usate dai tossicodipendenti); cioè fattori che ledono la funzionalità della mucosa polmonare. Inoltre la malnutrizione e i traumi, frequentemente associati all'abuso di sostanze stupefacenti, possono interferire nei meccanismi di ventilazione e del riflesso della tosse (2).

La polmonite si presenta con febbre, tosse, dolore toracico e dispnea. Frequentemente non è clinicamente distinguibile dall'endocardite. Un aiuto può venire dall'obiettività toracica che però in alcuni pazienti non è così evidente (3).

Tra tutte le infezioni batteriche la polmonite da pneumococco è la più comune nei tossicodipendenti così come nella popolazione generale; in prima linea sono anche le polmoniti da stafilococco e da campilobacter. La febbre e la dispnea rappresentano i sintomi di comparsa più frequenti e sono predominanti mentre la tosse spesso è assente o non produttiva; i sintomi possono essere presenti per diverse settimane.

Le complicanze polmonari nei tossicodipendenti sono frequenti, molteplici e molte già conosciute prima della comparsa delle complicanze specifiche legate all'AIDS.

Alcune complicanze sono acute (edema polmonare o infezione batterica), altre sono croniche (ipertensione arteriosa polmonare).

Per la diagnosi oltre alla radiografia del torace sono di aiuto l'esame colturale dell'escreato e del sangue, l'emogasanalisi e la citologia del broncoaspirato o dell'espettorato.

Per la terapia delle polmoniti batteriche è opportuno attenersi alle indicazioni dell'antibiogramma; comunque, in assenza di isolamento del germe dall'escreato o dal sangue, la preferenza va data all'associazione tra ampicillina o amoxicillina con inibitore della beta-lattamasi (sulbactam, acido clavulanico) oppure ad una cefalosporina di seconda o terza generazione.

Polmoniti nei soggetti sieropositivi

I soggetti tossicodipendenti con infezione da HIV hanno un rischio di sviluppo di serie infezioni batteriche (specialmente infezioni polmonari, endocarditi e sepsi batteriche)

maggiore rispetto ai sieronegativi (5-9). Queste infezioni inoltre decorrono in maniera più grave e sono più frequentemente fatali o richiedono più lunghe ospedalizzazioni. E' stato dimostrato che il tasso annuo di polmoniti batteriche é 5 volte più elevato tra i tossicodipendenti HIV-positivi che tra i negativi e analogamente la polmonite ricorrente (2 o più episodi in un anno) é da 5 a 20 volte più frequente tra gli HIV-positivi con <200 linfociti CD4+/mm³ (7,10). In particolare i pazienti sieropositivi tossicodipendenti con AIDS hanno una aumentata incidenza di polmoniti batteriche e un aumento della mortalità a causa di queste patologie (5,7,11). Per questi motivi la polmonite ricorrente é stata inclusa nella definizione di AIDS dal 1 gennaio 1993 (7,10,12,13).

La patologia polmonare più frequente nei soggetti tossicodipendenti con infezione da HIV é la polmonite da *Pneumocystis Carinii*, ma sono frequenti anche le polmoniti da pneumococco, da stafilococco e da campilobacter, la tubercolosi, le polmoniti da *Mycobacterium avium*, le polmoniti micotiche (da *Candida*, *Criptococco* o *Aspergillo*) e quelle virali (*Cytomegalovirus*).

Il meccanismo fisiopatologico ipotizzato per spiegare la maggiore frequenza delle infezioni batteriche nei soggetti sieropositivi é l'alterazione del sistema immunitario B e T che risulta incapace di rispondere ai patogeni incapsulati (7,14-20).

I microorganismi più frequentemente riscontrati nelle infezioni polmonari batteriche sono lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*, meno frequentemente é stato isolato lo stafilococco aureo, i batteri Gram negativi e altri tipi di microorganismi.

Le polmoniti batteriche nei tossicodipendenti HIV-positivi presentano quadri più spesso complicati rispetto ai negativi e si associano frequentemente a versamento pleurico, ascesso polmonare, escavazioni, pneumotorace.

La diagnosi differenziale va posta con le altre infezioni polmonari opportunistiche, quali i quadri atipici di polmonite da *Pneumocystis Carinii*, la Tubercolosi e il Sarcoma di Kaposi polmonare. La presenza di un versamento pleurico può essere indicativa di tubercolosi, più raramente di una polmonite da piogeni, controindica invece una pneumocistosi. Escavazioni possono essere presenti nella tubercolosi, nelle polmoniti batteriche da *Pseudomonas*, *Klebsiella* o *Stafilococco* e nella pneumocistosi avanzata, in cui é di frequente riscontro il pneumotorace. La broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare può rendersi necessaria per dirimere i dubbi diagnostici.

Nei tossicodipendenti l'occorrenza di polmoniti batteriche é un fenomeno sentinella di una possibile seguente patologia correlata all'HIV (7-9). La sorveglianza delle infezioni batteriche e soprattutto polmonari risultano essere un possibile metodo di sorveglianza per valutare l'andamento dell'infezione da HIV nei tossicodipendenti e per valutare le zone a più alto rischio.

Per la terapia empirica, in assenza di isolamento, il farmaco di scelta é il Cotrimossazolo (attivo su *Pneumococco*, *Haemophilus* e *Pneumocystis Carinii*); in alternativa é in-

dicata l'associazione tra ampicillina con un inibitore della beta-lattamasi oppure una cefalosporina di seconda o terza generazione. Nelle forme complicate o escavate é opportuna l'associazione tra Imipenem o una cefalosporina di terza generazione con un aminoglicoside. Va tenuta sempre presente la possibilità di sovrapposizione di 2 o più agenti patogeni nel definire la terapia antibiotica.

L'alta frequenza di infezioni polmonari pneumococciche nei pazienti tossicodipendenti sieropositivi ha portato a considerare importante la vaccinazione con polisaccaride pneumococcico. Infatti le linee guida dei CDC raccomandano il vaccino antipneumococcico in tutte le persone sieropositive (21).

Alcuni studi clinici raccomandano inoltre l'uso del vaccino anti-Haemophilus influenzae combinato a quello pneumococcico.

Edema polmonare

E' una complicanza frequente nel corso di gravi intossicazioni e merita talvolta la denominazione di "polmone acuto da narcotici". Normalmente è secondario all'iniezione ev di eroina e fa parte del quadro sintomatologico dell'overdose (22).

L'esordio é spesso acuto e può portare a morte improvvisa subito dopo l'iniezione della sostanza d'abuso (talvolta può comparire con 24 ore di ritardo). La comparsa dell'edema può essere determinata da diverse cause:

- l'eroina provoca edema lesionale agendo direttamente sul capillare polmonare, i vari eccipienti possono potenziare questo effetto;
- la depressione dei centri respiratori determina ipoventilazione alveolare con ipossemia responsabile di un'aumentata permeabilità capillare;
- sono possibili fenomeni di ipersensibilità, caratterizzata da ipereosinofilia, con broncocostrizione fino a crisi asmatiche;
- le frequenti infezioni broncopolmonari concorrono spesso alla genesi dell'edema polmonare.

La terapia consiste, oltre che nel trattamento dell'overdose con gli antagonisti degli oppiacei, nell'ossigenazione (anche ricorrendo alla ventilazione artificiale a pressione positiva).

Pneumopatia da aspirazione

E' una pericolosa complicanza dell'overdose; la perdita di coscienza più o meno profonda, con rilassamento muscolare, è responsabile dell'aspirazione intrabronchiale di succo gastrico che viene favorita dall'azione emetica di determinate sostanze. Si tratta di una complicanza grave, che favorisce e/o aggrava l'edema lesionale oltre ai problemi

immediati che ne possono conseguire. A distanza, dopo il recupero funzionale, si può osservare la comparsa di una sindrome ostruttiva (22).

Granulomi polmonari da corpi estranei

Si tratta di granulomi polmonari vascolari e/o interstiziali che si sviluppano a contatto con corpi estranei iniettati per via endovenosa.

Le sostanze in causa sono in genere le sostanze “da taglio” (talco - silicato di magnesio, amido, ecc) o sostanze provenienti dai “filtri” (es. il cotone utilizzato per filtrare l’eroina) o ancora frammenti di compresse schiacciate e iniettate per via EV da sole o in associazione con l’eroina per potenziarne gli effetti euforizzanti, come talvolta succede con i barbiturici (22-24).

Il quadro clinico che si presenta è dominato dalla dispnea da sforzo, tosse, broncorrea. La Rx toracica può essere normale oppure presentare anomalie non specifiche. Per la diagnosi spesso si ricorre a prove di funzionalità respiratoria, ecocardiografia e cateterismo cardiaco.

Asma

Sono stati descritti sintomi di broncocostrizione e/o un quadro tipico di asma, in consumatori di eroina o altri oppiacei per via venosa e/o nasale specie se a dosi elevate ed infatti il broncospasmo fa parte del quadro clinico dell’overdose.

Vari sono i meccanismi che possono spiegare quest’azione: mediazione da parte dell’istamina, azione diretta sulla muscolatura bronchiale e stimolazione vagale.

Dopo assunzione cronica della sostanza tossica si sviluppa tolleranza e quindi diminuisce in genere la frequenza e l’intensità delle crisi (22).

LA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

La patologia cardiovascolare risulta essere molto frequente nei pazienti che usano eroina per via venosa.

Frequenti sono le formazioni trombotiche a livello dei vasi superficiali (che però possono provocare gravi conseguenze ad organi profondi, ad es. embolia cerebrale).

Nell’intossicazione acuta da eroina è stata descritta la comparsa di fibrillazione atriale. Questa aritmia sarebbe provocata dalla anossia miocardica derivante dalla depressione respiratoria che si osserva in questi casi: ciò renderebbe il miocardio particolarmente sensibile all’insorgenza di aritmie (25). Tale azione sarebbe inoltre coadiuvata dall’inibi-

zione diretta che la morfina ha sulla colinesterasi e sulla pseudocolinesterasi, impedendo così l'idrolisi della acetilcolina ed inducendo un aumento del tono vagale.

Sono state segnalate anche altre alterazioni del ritmo cardiaco quali bigeminismo da extrasistolia o ventricolare, blocco A-V, ritmo idioventricolare; inoltre all'ECG può essere osservato un sopraslivellamento del tratto S-T per fenomeni di ripolarizzazione precoce (26). Un effetto comune ai narcotici è un lieve grado di ipotensione soprattutto ortostatica. La sua patogenesi è verosimilmente da ricondurre ad una depressione del centro vasomotore (meccanismo centrale) associata ad una azione diretta sulle pareti vasali da parte di mediatori chimici (effetto istaminico) (27).

Endocardite infettiva

E' la complicanza cardiaca più importante conseguente ad uso continuativo di narcotici per via endovenosa. Di fronte ad un episodio febbrile inspiegabile che si presenta in un eroinomane bisogna sempre sospettare questa patologia anche se solo una minima parte delle infezioni nel tossicodipendente sono endocarditi. L'incidenza annua valutata nei soggetti tossicodipendenti è valutata intorno al 2%-5%, con una possibilità di ammalare 30 volte maggiore rispetto alla popolazione non tossicodipendente (2,4,28).

L'importanza dell'endocardite è dovuta all'alta frequenza delle gravi complicanze e alla significativa mortalità conseguente a queste. La prognosi dipende dalla localizzazione dell'endocardite e dai germi in causa, ma globalmente il tasso di mortalità è del 30%.

L'agente eziologico chiamato in causa più frequentemente (50% dei casi) è lo *Staphylococcus Aureus* coagulasi positivo, la cui introduzione in circolo sarebbe dovuta ad autoinoculazione settica o a manovre che la precedono: ad esempio pulitura o distruzione dell'ago (28). Tale germe viene considerato responsabile solo del 20-25% delle endocarditi nella popolazione non dedita a sostanze stupefacenti mentre è causa dell'80% delle endocarditi della tricuspide in persone tossicodipendenti.

Altri microorganismi responsabili di endocardite sono: Gram negativi (in particolare *Pseudomonas*); *Streptococcus viridans* e *Enterococchi*. Le endocarditi atipiche sono date da miceti (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Criptococco*, *Pseudoallescheria boydii*), Gram negativi (*Fusobacterium nucleatum*, *Campilobacter jejuni*, *Enterobacter agglomerans*, *Salmonella*, *Neisseria subflava*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*), Gram positivi (*Listeria monocytoides*, *Corinebacterium difteriae* e *xerosis*) e *Chlamidie* (22).

La sorgente dell'infezione è oltre al materiale per l'iniezione e la droga (sembra che i Gram negativi provengano dall'acqua usata per diluire l'eroina) anche il paziente stesso; infatti in queste persone lo stafilococco aureo risiede spesso a livello del naso, dell'orofaringe e della pelle con una frequenza molto superiore alla popolazione generale e mol-

to simile a quella dei diabetici insulino dipendenti e degli emodializzati (22).

La localizzazione dell'endocardite a livello tricuspidale è sicuramente la sede più frequente (dal 52 al 90% a seconda delle casistiche) nei tossicodipendenti rispetto alla popolazione normale nella quale la localizzazione di più frequente riscontro è al livello aortico e/o mitralico (29-31). Tale interessamento sembra dipendere dalla genesi venosa dei ripetuti episodi di batteriemia che questi pazienti hanno durante la loro storia tossicologica; altri autori attribuiscono un ruolo importante alle particelle solide (talco, amido, fibre di cotone) iniettate con l'eroina che formerebbero nidi di fibrina, responsabili a loro volta della colonizzazione batterica (22,29,32,33).

Oltre alla lesione della valvola tricuspidale causata dallo stafilococco non sono rare le localizzazioni aortica e mitralica così come le endocarditi sostenute da germi solo sporadicamente isolati nella popolazione generale come i bacilli Gram negativi o la Candida.

Secondo alcuni autori sembrerebbe esserci una localizzazione valvolare preferenziale a seconda del tipo di sostanza stupefacente usata; sarebbe dimostrato come l'insediamento sulla valvola tricuspidale sia prevalente nei tossicodipendenti da eroina mentre nei tossicodipendenti da morfina od oppio la sede preferenziale è a livello del cuore sinistro. Probabilmente questa diversità di impianto è da correlarsi con il tipo di microorganismo contaminante il materiale iniettato e non con il tipo di oppiaceo (29-31).

La sintomatologia è dominata dalla febbre, presente nel 95% dei pazienti. Brividi, cefalee, artralgie e mialgie sono meno frequenti (dal 25 al 50% dei casi). La splenomegalia, le manifestazioni cutanee quali la porpora vascolare, l'eritema di Janeway o i noduli di Osler, sono molto inconstant. Il soffio, presente nella maggioranza delle endocarditi sinistre, nella lesione tricuspidale viene percepito solo nella metà dei casi. Spesso sono presenti sin dall'esordio le complicanze emodinamiche, emboliche o suppurative. All'esame del fundus oculi possono essere presenti le macchie di Roth, dovute a embolizzazione dei rami dell'arteria oculare (22).

La localizzazione preferenziale giustifica il reperto frequente di sintomi respiratori e complicazioni polmonari. A volte i sintomi di esordio sono invece legati a fenomeni di embolizzazione settica sistemica (33).

Per la diagnosi resta fondamentale la clinica (febbre, soffio ed eventuali fenomeni embolici) e le indagini di laboratorio; sono comunque importanti le emocolture. L'ecocardiografia ha assunto un ruolo considerevole poichè permette di evidenziare le lesioni, vegetanti o ulcerative, e di valutarne le conseguenze; è inoltre indispensabile per seguire l'evoluzione e guidare le indicazioni terapeutiche. L'Rx torace è di supporto ma spesso risulta negativo.

La terapia segue le regole generali del trattamento antibiotico, deve però essere: precoce e mirata in base al germe; è indicata la terapia di associazione con almeno due antibiotici battericidi per almeno 4-6 settimane con eventuale prosecuzione in caso di germi

particolarmente virulenti o quando si tratta di endocardite su protesi valvolari e va eventualmente riconsiderata nel caso di apparente inefficacia. Nella sepsi è indicata la terapia cortisonica nei primi giorni.

Criteri di valutazione devono essere: il controllo della curva termica, la negativizzazione delle emocolture, la normalizzazione della VES, lo studio del potere battericida del siero, la tolleranza al trattamento ed eventualmente dosaggi ematici degli antibiotici (22).

Il deficit immunitario presente nei soggetti sieropositivi predispone questi soggetti ad infezioni da germi inusuali rispetto alla popolazione generale.

E' stato dimostrato che l'endocardite è più frequente nei tossicodipendenti HIV-positivi che nei negativi ed inoltre un eccesso di mortalità per endocardite e sue complicanze tra i tossicodipendenti HIV-positivi è stato recentemente descritto; infine in uno studio condotto a New York, endocardite e sepsi erano più frequenti tra i soggetti con numero di CD4+ più basso, suggerendo che l'endocardite potrebbe essere HIV correlata (34-36).

Le caratteristiche cliniche principali delle endocarditi nei soggetti HIV+ sono l'esordio spesso subacuto, le frequenti complicanze settiche con disseminazione pressoché costante, la tendenza alla pancardite, la maggiore incidenza di complicanze emboliche maggiori, la concomitanza con altre gravi infezioni opportunistiche (Pneumocistis carinii, Citomegalovirus, Tbc) e la resistenza alla terapia.

Nei tossicodipendenti HIV positivi l'esordio è solitamente brusco (come le endocarditi tipiche dei tossicodipendenti HIV negativi) e sono più frequentemente presenti gli agenti eziologici tipici (stafilococco aureus); è frequente la sepsi, il decorso è rapido e lo sviluppo di scompenso cardiaco è rapidamente progressivo con una elevatissima mortalità. Invece nei soggetti HIV positivi omosessuali, eterosessuali e politrasfusi l'endocardite è solitamente subacuta, con esordio subdolo e gli agenti eziologici sono atipici (quelli riportati sopra). Le valvole sono maggiormente lesionate e in questi soggetti vi è una più alta percentuale di rischio di embolia cerebrale. Il decorso è solitamente protratto. Lo scompenso cardiaco quando si instaura è a sviluppo più lento e vi è una mortalità elevata.

Il quadro clinico è dominato dalla febbre elevata, remittente con puntate bigiornaliere. I sintomi come astenia, anoressia e calo ponderale sono presenti frequentemente nei soggetti sieropositivi e quindi non sono patognomonic. Nei sieropositivi è frequentemente interessato il cuore sinistro. Può essere presente splenomegalia, ma solo nelle forme di lunga durata. Sono presenti anche lesioni muco-cutanee come petecchie, emorragie, noduli di Osler, lesioni di Janeway e gangrena.

Le complicanze emboliche possono essere a livello cerebrale provocando emiplegia, afasia emianestesia, TIA ecc. E' interessata con maggior percentuale l'arteria cerebrale media; possono essere interessate anche con una certa frequenza le arterie renali, gastroenteriche, polmonari, spleniche, oculari.

Patologia vascolare venosa

Tromboflebiti

Lesioni non sempre infettive, a volte febbrili, caratterizzate da un indurimento doloroso della parete venosa. L'infiammazione è dovuta all'iniezione di una sostanza tossica (prodotti acidi o alcalini mischiati alla droga) o di corpo estraneo (sostanze da taglio, talco, compresse schiacciate...) (22,28).

Il ripetersi di iniezioni più o meno esattamente sullo stesso punto, porta alla comparsa di cordoni venosi duri, fonte di nuove complicanze. Le misure terapeutiche prevedono la sospensione dell'iniezione di droga, applicazioni topiche (tamponi di alcool e/o antisettici), antiflogistici, antibiotici ed eventuale terapia trombolitica e/o antiaggregante; può essere indicata inoltre la sierovaccinazione antitetanica nel caso di iniezioni settiche, prevalentemente perivenose (22,28).

Flebiti superficiali

Si sviluppano a partire dal punto di iniezione, sotto forma di un cordone sporgente, arrossato e doloroso, accompagnato da un aumento di volume delle parti molli, con linfangite e, spesso, adenopatia satellite. Il decorso naturale o evolve verso la guarigione spontanea o si complica con trombosi progressive, embolie settiche, ascessi. Il trattamento associa alle cure locali gli antiinfiammatori, gli antibiotici ed eventualmente gli anticoagulanti; talvolta può rendersi necessario l'intervento chirurgico.

La fibrosi del reticolo venoso superficiale è l'evoluzione a distanza di molteplici danni venosi, e si accompagna ad atrofia cutanea, che può rendere impossibile la puntura venosa sia a scopo iniettivo che per l'effettuazione di prelievi (22,28).

Patologia vascolare arteriosa

La patologia arteriosa è più rara e si manifesta innanzitutto con una lesione embolica delle arterie polmonari. Gli emboli sono settici e/o da corpi estranei. In genere passano inosservati, fino a quando si instaura un'infiammazione cronica della parete arteriosa con formazione di granulomi. Il quadro clinico è quindi quello di un'ipertensione arteriosa polmonare molto grave. Sono stati riportati casi di trombosi acute dell'arteria silviana, senza immagini di vasculite, successive a un'overdose di eroina.

Infine è stata descritta anche una angioite acuta, con lesioni vascolari ischemiche, conseguenti a un meccanismo di ipersensibilità ritardata per somministrazione endovenosa di metamfetamina, eventualmente associata all'eroina oppure all'LSD (22,28).

LA PATOLOGIA RENALE

Nei tossicodipendenti EV sono state descritte vari quadri di danno renale; queste includono la sindrome nefrosica, glomerulonefrite secondaria ad endocardite o ad epatite B, o IRA da rabdomiolisi non traumatica (22,37-42). Queste alterazioni sono causa di un aumento significativo della morbidità e della mortalità ma per fortuna non sono frequenti. Infatti è stato stimato che meno dell'1% dei tossicodipendenti sviluppa una sindrome renale (37,38).

Tutti gli elementi del parenchima renale possono risultare compromessi dall'uso continuativo od occasionale di droga. Se l'eroina, assunta per via endovenosa, sembra essere quella più spesso chiamata in causa, va ricordato che le nefropatie associate all'uso di droghe volatili sembrano in aumento.

La causa più frequente di insufficienza renale acuta nel tossicodipendente è rappresentata dalla rabdomiolisi. Nella maggior parte dei casi, la sostanza responsabile è l'eroina iniettata per via endovenosa, più di rado il metadone per os (22). Altre sostanze sono state implicate ma quasi sempre in associazione: codeina, barbiturici, benzodiazepine, chinino (22). Le droghe inalate non sembrano implicate in questa patologia. Il coma improvviso indotto dalla droga può portare a una compressione muscolare più o meno estesa: l'ipossia, l'ipotensione, la disidratazione conseguenti a questo, rapportate alla sua intensità e durata, aggravano la rabdomiolisi e favoriscono la comparsa dell'insufficienza renale. La rabdomiolisi si può osservare in eroinomani però anche in assenza di qualsiasi forma di coma o di compressione muscolare ed è quindi ipotizzabile una tossicità diretta o una reazione allergica all'eroina o alle sostanze da taglio. Il quadro clinico è simile a quello delle rabdomiolisi non traumatiche. La diagnosi in genere viene fatta il secondo o terzo giorno per la comparsa tardiva di sintomi muscolari come mialgie, edemi muscolari interni, segmentari o diffusi, spesso compressivi, molto spesso associati a ecchimosi e a flittene. Il dosaggio della mioglobina nel sangue e nelle urine permette di confermare la diagnosi con assoluta certezza; ma perchè sia valido, deve essere fatto precocemente poichè la mioglobinemia e la mioglobinuria sono molto transitorie.

L'insufficienza renale acuta con oligoanuria si instaura rapidamente. La durata della anuria varia da alcune ore a 5 settimane, ed è improntata a uno stato di ipercatabolismo muscolare intenso dimostrato dall'aumento dell'azotemia, dell'acidosi, dell'iperfosforemia, dall'ipercaliemia e dall'iperuricemia (22).

Le complicanze infettive nella persona tossicodipendente sono frequenti. Il germe più frequentemente in causa è lo stafilococco aureo coagulasi positivo. Nella maggior parte dei casi il quadro si presenta come associazione di setticemia e sindrome nefritica acuta. E' quasi sempre presente una concomitante endocardite acuta (nell'80 % dei casi della

tricuspidale). Si manifesta in genere con edemi, ipertensione arteriosa, oligoanuria con urine color "brodo carico" o ematiche, proteinuria abbondante, insufficienza renale. L'istopatologia mostra lesioni da glomerulonefrite proliferativa endo-extracapillare associate a depositi endo-subepiteliali. E' presente a livello interstiziale edema con focolai di cellule flogistiche polimorfe. Con l'immunofluorescenza si evidenziano depositi di IgG e di C3 a livello della membrana basale. La terapia si basa sul trattamento antibiotico intensivo ed eventuale ricorso all'emodialisi; l'insufficienza renale è reversibile se si ottiene la guarigione dell'infezione (22).

Più raramente è possibile la comparsa di insufficienza renale acuta da nefrite tubulo-interstiziale di origine iatrogena, dovuto all'antibiotico utilizzato per la terapia di una setticemia o di un focolaio infettivo. Il quadro clinico è dominato dall'insufficienza renale e a livello istopatologico si riscontrano sia focolai di nefrite interstiziale acuta immunoallergica, ricchi in eosinofili, sia lesioni da tubulopatia tossica. I danni sono reversibili con la sospensione del trattamento (22).

Nella genesi delle lesioni glomerulari croniche, con proteinuria e possibile sindrome nefrosica, è stato attribuito un ruolo al virus dell'epatite B essendo reperibile con l'immunofluorescenza HBsAg in posizione endo-extramembranaria (22).

L'infezione da HIV è associata con una varietà di lesioni renali (43-46), ma nei diversi studi la maggior parte dei pazienti presenta AIDS associato a nefropatia caratterizzata da una proteinuria, glomerulosclerosi focale e segmentale, con una rapida progressione allo stadio finale della patologia renale (43,45). Questa sindrome clinica è descritta solamente nei tossicodipendenti e non negli omosessuali con infezione da HIV (44). Sembra comunque che le lesioni focali di tipo glomerulosclerosi siano indipendenti dall'infezione HIV nei soggetti tossicodipendenti (37-39).

La glomerulonefrite da endocardite nei pazienti tossicodipendenti può essere focale o diffusa (40). I meccanismi immunologici di deposizione degli immunocomplessi nei glomeruli e l'attivazione del complemento probabilmente sono importanti in entrambi i tipi. La glomerulonefrite focale ha una evoluzione clinica buona. La glomerulonefrite diffusa invece è associata ad un aumento dell'azotemia, ematuria e proteinuria, ed è possibile la progressione verso l'insufficienza renale (40). La presenza di cilindri è spesso un segnale di allarme; frequentemente è stata osservata ipocomplementemia.

In molti pazienti i sintomi clinici e le diverse manifestazioni si risolvono con una efficace terapia antimicrobica. In pochi pazienti è residua una insufficienza renale cronica nonostante un trattamento dell'infezione acuta.

Il trattamento metadonico può essere continuato tranquillamente in presenza dell'insufficienza renale cronica (47). Il metadone è rimosso scarsamente dalla dialisi peritoneale o dall'emodialisi; nei pazienti anurici la via di eliminazione del metadone per via fecale può essere aumentata.

Bibliografia

1. Diodato S, Carbone A, De Paoli P, Tirelli V. Studio prospettico su una popolazione di tossicodipendenti nell'area di Pordenone. Aspetti clinici: Atti Convegno AIDS e Sindromi correlate; 55, Aviano 1985.
2. Novick DM. Major medical problems and detoxification treatment of parenteral drug-abusing alcoholics. *Adv Alcohol Subst Abuse*; 3: 87-105, 1984.
3. Marantz RR, Linzer M, Feiner CJ, et al. Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. *Ann Intern Med*; 106: 823-8, 1987.
4. Scheidegger C, Zimmerli W. Infectious complications in drug addicts: seven-year review of 269 hospitalized narcotics abusers in Switzerland. *Rev Infect Dis*; 11: 486-493, 1989.
5. Stoneburner RL, Des Jarlais DC, Benezra D, et al. A larger spectrum of severe HIV-1 related disease in intravenous drug users in New York City. *Science*; 242: 916-9, 1988.
6. Centers for Disease Control. Increase in pneumonia mortality among young adults and the HIV epidemic - New York City, United States. *MMWR*; 37: 593-6, 1988.
7. Selwyn PA, Feingold AR, Hartel D, et al. Increased risk of bacterial pneumonia in HIV infected intravenous drug users without AIDS. *AIDS*; 2: 267-72, 1988.
8. Mouton Y, Chidiac C, Senneville E. Pneumonies bactériennes et virales au cours du SIDA chez les utilisateurs de drogue par voie intraveineuse. V International Conference on AIDS, Montreal, (Abs. Th.B.0.13), 1989.
9. Dobkin J, Mandell W, Sethi N. Bacteremic pneumococcal disease as the first manifestation of HIV infection in adults. V International Conference on AIDS, Montreal, (Abs. M.B.P.71), 1989.
10. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*, 41: RR-17, 1992.
11. Selwyn PA, Hartel D, Wasserman W, et al. Impact of the AIDS epidemic on morbidity and mortality among intravenous drug users in a New York City methadone maintenance program. *Am J Public Health*; 79: 1358-62, 1989.
12. Hopewell PC. Prevention of lung infections associated with human immunodeficiency virus infection. *Thorax*; 44: 1038-44, 1989.
13. Selwyn PA, Hartel D, Schoenbaum EE, et al. Rates and predictors of pregression to HIV disease and AIDS in a cohort of intravenous drug users. VI International Conference on AIDS, San Francisco (Abs. F.C.111), 1990.
14. Witt DJ, Craven DE, McCabe WR. Bacterial infections in adult patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Med*; 82: 900-6, 1987.
15. Simberkoff MS, El-Sadr W, Schiffman G, et al. *Streptococcus pneumoniae* infections and bacteremia in patients with acquired immune deficiency syndrome, with a report of pneumococcal vaccine failure. *Am Rev Respir Dis*; 103: 1174-6, 1984.
16. Polsky B, Gold JWM, Whimbey E, et al. Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*; 104: 38-41, 1986.
17. Schrager LK. Bacterial infections in AIDS patients. *AIDS*; 2 (suppl.1):S183-9, 1988.
18. Lane CH, Masur H, Edgar LC, et al. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*; 309: 453-8, 1983.
19. Pahwa SG, Quilop MTJ, Lange M, et al. Defective B-lymphocyte function in homosexual men in relation to the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*; 101: 757-63, 1984.
20. Ammann AJ, Schiffman G, Abrams D, et al. B-cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*; 251: 1447-9, 1984.
21. Centers for Disease Control. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR*; 38: 64-76, 1989.

22. Pesce A, Cassuto JP, Quaranta JF. Patologia somatica del tossicodipendente. Ed. Masson, Milano 1991.
23. Hopkins GB, Taylor DG. Pulmonary talc granulomatosis: a complication of drug abuse. *Am Rev Resp Dis*; 101: 101, 1970.
24. Overland ES, Nolan AJ, Hopewell PC. Alteration of pulmonary function in intravenous drug abusers. *Am J Med*; 68: 231, 1980.
25. Labi M. Paroxysmal atrial fibrillation in heroin itoxication. *Ann Int Med*; 71: 951, 1969.
26. Mc Carthy WH, Qureshi EH, Keenan RL. Proxiphen hydrochloride poisoning. *JAMA*; 187: 460, 1964.
27. Aiuti F., Rossi P., Siriani M.C. et al. IgM and IgG antibodies to human T-cell lymphotropic retrovirus (HTLV III) in lymphadenopathy syndrome and subjects at risk for AIDS in Italy. *Br Med J*; 291: 165-66, 1985.
28. Robert L, Piersantelli N. Patologia viscerale del tossicodipendente. Ed. IBI SpA, Milano 1982.
29. Colli A, Begozi L, Ell G, Marelli G, Rinaldi C, Scaltrini GC. Tossicodipendenza: aspetti medici e ruolo del medico internista dell'ospedale generale. Parte II: patologia della tossicodipendenza da eroina. 333-532, 1980.
30. Stimmel B, Donoso E, Dack S. Comparison of infective endocarditis in drug addicts and non drug user. *Am J Cardiol*; 32: 924, 1973.
31. Welton DE, Young JB, Gentry WO. Recurrent infective endocarditis. Analysis of predisposing factors and clinical features. *Am J Med*; 66: 932, 1979.
32. Cushman P. Hyperimmunoglobulinemia in heroin addiction: some epidemiologic osservations including some possible effects of route of administration. *Am J Epidemiol*; 99: 218, 1974.
33. Sapira JD. Infective endocarditis in narcotic addicts as a medical patient. *Am J Med*, 45, 555, 1968.
34. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type I - negative and - positive patients. *J Infect Dis*, 162: 967-70, 1990.
35. Zaccarelli M, Gattardi P, Rezza G, et al. impact of HIV infection on non-AIDS mortality among Italian injecting drug users. *AIDS*, 8:345-50, 1994.
36. Selwyn PA, Alcibes P, hartel D, et al. Clinical manifestation and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 327: 1697-1703, 1992.
37. Friedman EA, Rao TKS, Nicastrì AD. Heroin-associated nephropathy. *Nephron*; 13: 421-26, 1974.
38. Cunningham EE, Brentjens JR, Zielezny MA, et al. Heroin nephropathy: a clinicopathologic and epidemiologic study. *Am J Med*; 68: 47-53, 1980.
39. Dubrow A, Mittman N, Ghali V, et al. The changing spectrum of heroin-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis*; 5: 36-41, 1985.
40. Neugarten J, Baldwin DS. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med*; 77: 297-304, 1984.
41. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic consideration. *Kidney Int*; 37: 663-76, 1990.
42. Koffler A, Friedler RM, Massry SG. Acute renal failure due to non-traumatic rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*; 85: 23-28, 1976.
43. Rao TKS, Friedman EA, Nicastrì AD. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*; 316: 1062-8, 1987.
44. Pardo V, Meneses R, Ossa L, et al. AIDS-related glomerulopathy: occurrence in specific risk groups. *Kidney Int*; 31: 1167-73, 1987.
45. Bourgoignie J, Meneses R, Ortiz C, et al. The clinical spectrum of renal disease associated

La patologia broncopolmonare, cardiovascolare e renale nelle persone con uso di eroina

- with human immunodeficiency virus. Am J Kidney Dis; 12: 131-7, 1988.
46. Mazbar S, Schoenfeld PY, Humphreys MH. Renal involvement in patients infected with HIV: experience at San Francisco General Hospital. Kidney Int; 37: 1325-32, 1990.
 47. Kreek MJ, Schecter AJ, Gutjahr CL, et al. Methadone use in patients with chronic renal disease. Drug Alcohol Depend; 5: 197-205, 1980.