

LE COMPLICANZE INFETTIVE LEGATE ALL'ABUSO DI COCAINA

Mario Cruciani*, Giovanni Rezza**, Giovanni Serpelloni***

* Centro di Medicina Preventiva ULSS 20, Verona

** Reparto di Epidemiologia - Dipartimento di Malattie Infettive - Istituto Superiore di Sanità

*** Osservatorio Regionale sulle Dipendenze, Regione Veneto

INTRODUZIONE

L'abuso di sostanze stupefacenti rappresenta uno dei più rilevanti problemi sanitari dei giovani adulti nei paesi industrializzati e, in misura minore, in alcuni paesi in via di sviluppo. L'esistenza di un elevato numero di persone con comportamenti tossicomani cronici è tuttora, e sembra destinato a rimanere, una fonte di problemi di assoluto rilievo. Tra le patologie associate alla tossicodipendenza, le malattie infettive occupano una posizione di preminenza [1-3], anche se non bisogna sottovalutare l'eccesso di mortalità da altre cause, prima fra tutte l'overdose. Tratteremo di seguito i principali problemi sanitari legati alla tossicodipendenza, con particolare riferimento alle più rilevanti cause di mortalità ed alle patologie di natura infettiva, che rappresentano una importante causa di patologie e decessi nei tossicodipendenti. In seguito verranno esaminate alcune delle problematiche infettivologiche legate all'abuso di cocaina. In effetti, alcune caratteristiche delle modalità di assunzione e, in particolare, degli effetti farmacologici della cocaina, rendono lo spettro e la frequenza di tali complicanze importanti negli utilizzatori di tale sostanza [4].

Eccesso di mortalità e cause di morte nei tossicodipendenti

I tossicodipendenti hanno una mortalità più elevata rispetto a quella della popolazione generale della stessa età e dello stesso sesso. Diversi studi, eseguiti a partire dall'inizio del secolo scorso, hanno evidenziato e quantizzato questo fenomeno, aiutando a comprendere quali siano le cause di tale eccesso di mortalità, in parte riconducibili all'azione diretta della droga (es. overdose), in parte ai comportamenti che ne caratterizzano l'assunzione (es. infezioni conseguenti all'uso di aghi non sterili o a scambio di siringhe). Uno studio condotto negli USA su tossicodipendenti da morfina nel 1920 evidenziò per primo come l'età media al decesso fosse nei tossicodipendenti di circa 13 anni più bassa rispetto a quella della popolazione generale [5]; le cause principali di morte risultavano essere le malattie sessualmente trasmesse, la cirrosi, le infezioni da cause violente. Uno studio analogo, condotto su una popolazione più ampia in Inghilterra nel corso di un ventennio, fra il 1947 ed il 1967, evidenziò un tasso di mortalità nei tossicodipendenti del 27 per 1000, ben 28 volte superiore a quello riscontrato nella popolazione generale della stessa

età e sesso [6]; oltre il 60% dei decessi era dovuto a overdose o cause violente, il 20% ad infezioni. Altri due studi, eseguiti a Londra e negli USA alla fine degli anni '60 mostravano tassi di mortalità variabili fra il 15% ed il 10% [7, 8]. Un ulteriore studio iniziato negli USA nel 1969 e proseguito nella prima metà degli anni '70 evidenziava tassi di mortalità vicini al 15%, ben 14 volte superiori a quelli registrati nella popolazione generale [9, 10]; in questo caso, oltre il 70% dei decessi era attribuibile a cause violente. Studi condotti nei paesi scandinavi durante gli anni '70 mostravano tassi di mortalità da 5 (Svezia) a 20 (Danimarca) volte superiori nei tossicodipendenti; l'overdose risultava di gran lunga la principale causa di mortalità [11, 12]. La successiva diffusione dell'infezione da HIV/AIDS determinava un incremento della mortalità dei tossicodipendenti in diverse aree urbane: a New-York, ad esempio, la mortalità totale aumentava da 13 per 1000 nel 1984 a 44 per 1000 nel 1987 [13]. In uno studio condotto a Roma negli anni '80 si evidenziava un incremento del tasso di mortalità dall'11,8 per 1000 al 17,4 per 1000, con un rapporto standardizzato di mortalità (ovvero il rischio relativo di morte rispetto alla popolazione italiana) pari a 10,1. L'eccesso di mortalità si evidenziava non solo per overdose, AIDS ed altre malattie infettive, ma anche per cause cardio-circolatorie, respiratorie e gastrointestinali [14]. Il 16% di tutti i decessi fra i 15-34 anni di età nella città di Roma era attribuibile alla tossicodipendenza; in particolare, la proporzione di decessi attribuibile alla tossicodipendenza raggiungeva il 66% fra i maschi per l'endocardite ed il 37% per la cirrosi, mentre per le donne il 36% per la polmonite [15]. All'inizio degli anni '90 il tasso di mortalità aggiustato per età continuava a salire fino a raggiungere 27,7 per 1000; ciò era dovuto soprattutto ad un incremento della mortalità da AIDS ma anche delle altre cause [16]. In conclusione, il tasso di mortalità dei tossicodipendenti tende ad essere elevato ma non è né omogeneo né stabile, variando a seconda dell'area geografica e modificandosi nel tempo. Ad esempio, l'introduzione e successiva diffusione dell'epidemia di HIV/AIDS ha profondamente influenzato il tasso di mortalità nelle aree maggiormente colpite.

Principali tipi di infezioni legate all'uso di stupefacenti

La tabella 1 riassume le principali patologie infettive che si possono osservare in tossicodipendenti. La lista delle complicanze è lunga, includendo infezioni virali, batteriche, fungine ed anche protozoarie.

Infezioni virali

Le infezioni virali a trasmissione parenterale costituiscono un importante capitolo della patologia del tossicodipendente che assuma sostanze stupefacenti per via iniettiva. I risultati di uno studio americano [17] evidenziano come i tossicodipendenti acquisiscano, in tempi relativamente brevi, numerose infezioni virali. L'infezione da HCV viene in genere contratta nei primi anni dopo l'inizio della tossicodipendenza e raggiunge prevalenze superiori all'80%. Simile è anche la probabilità di acquisizione dell'infezione da HBV. La circolazione dell'infezione da HIV è, in genere, più lenta, mentre l'HTLV rimane a livelli di bassa endemia.

Il virus dell'immunodeficienza umana

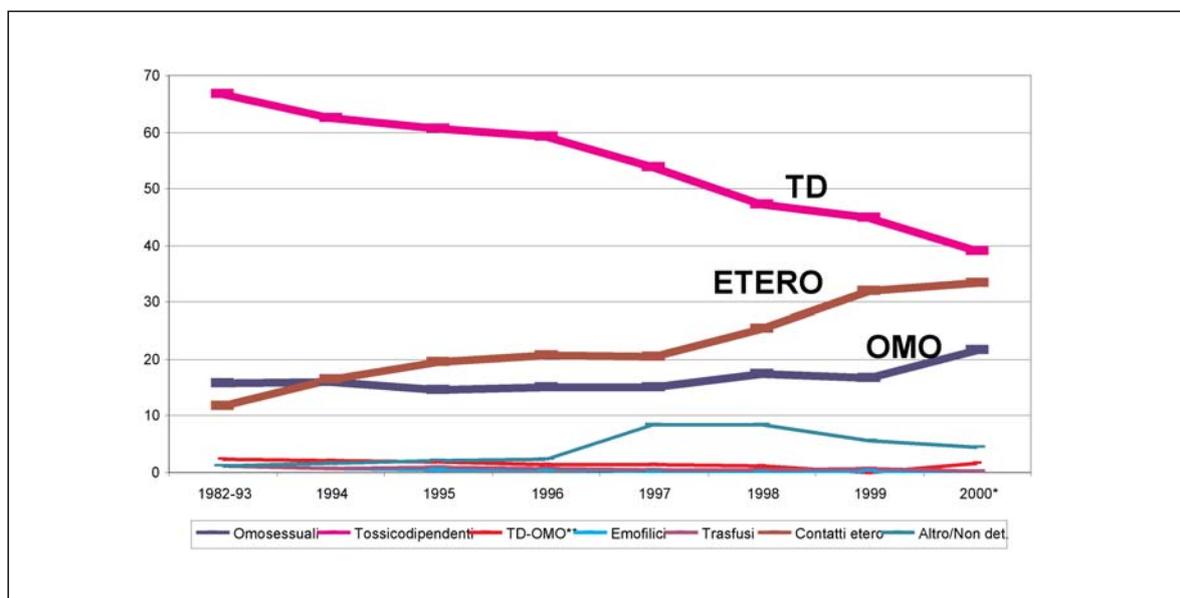
Tra gli agenti virali, l'HIV rimane una causa importante di morbidità e mortalità nei tossicodipendenti. Occorre però sottolineare che l'epidemiologia dell'infezione da HIV è andata progressivamente mutando, in Italia così come in altri paesi europei, e che la tossicodipendenza

Tabella 1. Infezioni di riscontro più o meno comune nei tossicodipendenti

Tipo di infezione		Etiologia
Cute e tessuti molli	Erisipela	Streptococchi, più raramente stafilococchi
	Celluliti	Streptococchi, stafilococchi, Gram-negativi
	Fascite necrotizzante e varianti	Da Streptococchi di gruppo A, o ad etiologia mista(streptococchi + anaerobi)
	Piomiositi	Streptococchi, stafilococchi, Gram-negativi
	Tetano della ferita	C. tetani
	Botulismo della ferita	C. botulinum
Osteomieliti ed artriti	Per via ematogena o per contiguità; a carico della colonna lombo sacrale, sterno, gomito	Streptococchi, stafilococchi, Gram-negativi, M. tuberculosis
Endocarditi	Più comuni sulla tricuspide che sulla mitrale	Stafilococchi i più comuni
Polmoniti	Comunitarie e nosocomiali	Pneumococco, emofilo, stafilococchi, gram-negativi, anaerobi, M. tuberculosis
Infezioni vascolari non cardiache	Tromboflebiti settiche, pseudoaneurismi micotici, aneurismi micotici	Gram-positivi
Endoftalmiti		Candida, Aspergillus, batteriche
Ascessi splenici		S. aureus, Streptococchi gruppo A, gram-negativi, anaerobi
Patologie del sistema nervoso centrale	Primarie o Metastatiche (in corso di sepsi ed endocarditi)	Encefalopatie da HSV, encefalopatie HIV correlate, ascessi cerebrali da piogeni, eccessi epidurali in corso di spondilodisciti, tubercolosi, meningiti, patologie da tossine (tetano e botulismo)
Infezioni a trasmissione sessuale	Uretriti	Gonococco, clamidia
	lue	T. pallidum
	Epatiti	Da HBV, HAV, HCV
	HIV	HIV
Infezioni trasmesse con sangue	HIV	HIV
	Epatiti	HBV, HCV
	Altre	Malaria, leishmania

non rappresenta più la principale modalità di trasmissione dell'infezione. I dati del COA (centro operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità) evidenziano infatti come la distribuzione di nuovi casi di AIDS in Italia sia andata progressivamente diminuendo tra i tossicodipendenti, mentre è salita la modalità di trasmissione per via sessuale (figura 1). L'infezione da HIV/AIDS, di fatto, è risultata essere la principale causa di morte fra i tossicodipendenti negli anni '90 in Italia, scavalcando l'overdose, che lo era stata sino ad allora. L'infezione da HIV si diffondeva in Italia principalmente tramite lo scambio di siringhe e/o aghi contaminati [18]. La velocità di circolazione virale in assenza di interventi può essere molto elevata, come osservato in diverse città del globo [19, 20], e può verificarsi un'ampia variabilità geografica anche in aree contigue [21]. Il cambio dei comportamenti correlati alle pratiche assuntive può determinare un rapido

Figura 1 - Distribuzione dei casi di AIDS in Italia in adulti per categoria di esposizione e per anno di diagnosi (Fonte: COA)



declino del tasso di incidenza e, conseguentemente, una stabilizzazione ed un successivo decremento della prevalenza, come si è osservato anche nel nostro paese nel corso dei 20 anni di epidemia [22]. Ad esempio, la prevalenza di infezione da HIV nei tossicodipendenti italiani, insieme agli spagnoli i più colpiti in Europa, è diminuita da circa 50% a metà anni '80, al 30% all'inizio degli anni '90, a circa il 15% a fine secolo.

Epatiti virali

Infezioni virali di notevole rilevanza fra i tossicodipendenti, sia in termini epidemiologici che per le conseguenze cliniche, sono dovute ai virus epatotropi, in particolare ai virus dell'epatite C (HCV) e B (HBV), nonché al virus delta (HDV), virus difettivo che può replicarsi solo nelle persone infette con HBV. Mentre l'infezione da HBV (e, conseguentemente, quella da HDV) è oggi prevenibile tramite vaccinazione, l'HCV rappresenta ancora un'insidia difficilmente arginabile. L'infezione da HCV è altamente trasmissibile per via parenterale (ad esempio, la probabilità di trasmissione per singola puntura accidentale, fra gli operatori sanitari, è stimata essere 3:1000 per l'HIV, 3:100 per l'HCV, e circa 3:10 per l'HBV). Esistono aree italiane (ad esempio, l'area urbana di Napoli), caratterizzate da una bassa prevalenza di infezione da HIV nei tossicodipendenti, in cui l'incidenza di nuove infezioni stimata a cavallo fra fine anni '80 e inizio anni '90 era inferiore all'1% per HIV e di circa il 30% per HCV [23]. Considerata l'aumentata sopravvivenza delle persone con HIV a seguito dell'introduzione delle nuove combinazioni di farmaci antiretrovirali, si ritiene oggi che l'HCV, per le sue gravi conseguenze (es. cirrosi e carcinoma epatocellulare) rappresenti un problema emergente di sanità pubblica. Infine, sono stati segnalati outbreak di epatite A in tossicodipendenti, sulla cui origine ancora ci si interroga. Sono state ipotizzate infatti diverse modalità di trasmissione (parenterale, per ingestione di sostanze contaminate, contatto da persona a persona) senza arrivare a definire con esattezza la fonte e le vie di diffusione [24].

Altre infezioni virali emergenti

Altre infezioni virali emergenti, trasmesse per via parenterale, sono ampiamente diffuse fra i tossicodipendenti. Fra i retrovirus, l'HTLV-II è endemico fra i tossicodipendenti italiani, mentre l'HTLV-I circola soprattutto fra i tossicodipendenti di colore negli Stati Uniti [25]. L'impatto sulla salute delle infezioni da HTLV nei tossicodipendenti è basso, considerata la scarsa espressività clinica (l'HTLV-I è in grado di provocare rare forme di leucemia o una sindrome neurologica nota come paraparesi spastica tropicale nelle aree endemiche del Giappone meridionale o dei Caraibi, mentre il potenziale neurotropismo dell'HTLV-II è tuttora da definire). Virus epatotropi minori, pure trasmessi per via parenterale, quali il TTV o l'HGV non sembrano avere conseguenze cliniche rilevanti, per cui l'elevata prevalenza riscontrata nei tossicodipendenti non determina particolari apprensioni.

Infezioni (sistemiche o localizzate) batteriche, micotiche e protozoarie

Le infezioni della cute e dei tessuti molli costituiscono in assoluto la causa più frequente di ospedalizzazione dei tossicodipendenti per via parenterale. Tra i tipi di infezione vanno ricordate soprattutto le celluliti e la fascite necrotizzante, più comune nei tossicodipendenti e gravata da elevata mortalità.

Sono diversi gli agenti batterici in grado di provocare infezioni sistemiche nei tossicodipendenti, tanto da rappresentare la principale causa di quadri acuti febbrili [26]. Lo streptococco beta-emolitico di gruppo A, ad esempio, frequentemente colonizza le superfici cutanee, ed è una delle cause più frequenti di setticemia nel tossicodipendente [27, 28]. Batteriemia, infezioni delle vie respiratorie e del tratto genito urinario sono condizioni frequenti nel tossicodipendente, e gli agenti etiologici più comunemente isolati sono *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, seguiti da *Pseudomonas* [29]. Una tipica sindrome febbrile del tossico dipendente è la cosiddetta cotton fever, malattia a decorso benigno, identificata nel 1975 in pazienti usi ad utilizzare cotone per filtrare l'eroina. Studi successivi ne hanno rivelato l'eziopatogenesi, che risulta riconducibile a endotossine prodotte da batteri gram-negativi, tra i quali *Enterobacter agglomerans* [30] ed *Eikenella corrodens* [31].

Il tetano è stato descritto fra i tossicodipendenti negli USA negli anni '50 e '60. Attualmente si verifica sporadicamente ed è associato all'iniezione sottocutanea accidentale (skin popping o "fuorivena"). Di rilievo però il fatto che il 55% dei casi (6 casi su 11) riportati in California nel 1997 si siano verificati in tossicodipendenti [32]. Sempre in California, il numero dei casi di tetano tra i tossicodipendenti è salito progressivamente negli ultimi anni. Il 60% dei casi totali di tetano e l'89% dei casi tra i tossicodipendenti per via parenterale si verificano tra ispanici messicani che, rispetto ad altri bianchi non-ispanici, sono più spesso privi di anticorpi protettivi nei confronti del tetano. Gli sporadici casi verificatisi in Italia negli ultimi anni sembrano essere ricollegabili alla progressiva compromissione degli accessi venosi tipica dei tossicodipendenti anziani: gli ascessi e i granulomi conseguenti allo stravasamento della sostanza iniettata costituirebbero infatti un ambiente anaerobio ideale per la germinazione delle spore eventualmente inoculate [33]. Gli studi di coorte evidenziano tuttavia la relativa rarità del tetano come causa di morte nel tossicodipendente [34], anche se non può essere esclusa una sottototifica.

Il botulismo, segnalato per la prima volta tra i tossicodipendenti negli Stati Uniti nel 1982, rappresenta una rara complicanza delle ferite da iniezione [35]. La solubilizzazione dell'eroina

mediante esposizione al calore non è sufficiente a garantire la distruzione delle spore di *Clostridium botulinum* e la segnalazione, nel 1995, di 19 casi in tossicodipendenti californiani che avevano utilizzato black tar heroin [36] ha suggerito che le modalità di preparazione e le sostanze di taglio impiegate possano avere un ruolo nell'aumentare il rischio di botulismo. In uno studio caso-controllo, basato su 26 casi osservati in California, è stata evidenziata una relazione statisticamente significativa tra botulismo da ferita e quantità di black tar heroin inoculata intramuscolo o sottocute.

Non solo batteri, ma anche miceti quali la *Candida*, possono dare gravi quadri clinici disseminati, con interessamento di cute, occhio, apparato osteo-articolare e respiratorio [37, 38]. Il dato epidemiologico comune è rappresentato dall'uso di eroina bruna iraniana (brown heroin) che, a causa della sua scarsa solubilità, deve essere diluita nel succo di limone (o in altri solventi acidi), che favoriscono la crescita di *Candida albicans*. Anche il succo d'arancia, usato per diluire preparati per uso orale contenenti metadone al fine di poterlo iniettare, può favorire la crescita del microrganismo.

Più recentemente in Irlanda e Gran Bretagna sono stati segnalati numerosi casi di una patologia acuta grave ad eziologia sconosciuta caratterizzata da estesa infiammazione locale in sede di iniezione sottocutanea o intramuscolare (ascessi, fascite, cellulite o miosite) associata a reazione leucemoide, ipotensione e collasso cardiocircolatorio [39]. Il quadro è risultato rapidamente fatale nel 51% dei casi nonostante terapia antibiotica ad ampio spettro. Gli estesi accertamenti microbiologici, che hanno consentito l'isolamento di varie specie batteriche tra cui in particolare *Streptococcus* di gruppo A, ma anche *Staphylococcus aureus* e *Clostridium* species, spesso con quadri polimicrobici, ed hanno escluso la presenza di *Bacillus anthracis*.

Anche le polmoniti sono comuni nei tossicodipendenti. Il polmone è infatti danneggiato da insulti infettivi e non nell'utilizzatore di sostanze (40-44). La tossicodipendenza per sé, a causa della azione diretta di alcune sostanze d'abuso, in seguito alla loro inalazione, e la compromissione immunitaria dovuta all'infezione da HIV, aumentano il rischio di polmoniti batteriche nel tossicodipendente. Tra gli agenti etiologici vi sono i più comuni agenti responsabili di infezioni polmonari comunitarie (*pneumococchi* ed emofili), con un aumentata incidenza di infezioni stafilococciche e da Gram-negativi. Da ricordare inoltre l'elevata prevalenza di tubercolosi nei tossicodipendenti.

Tra le patologie toraciche inusuali merita menzione, per le particolari modalità con cui viene provocato, il piopneumotorace. Infatti, l'iniezione nella fossa sopraclavicolare nel tentativo di raggiungere le vene giugulari, sottoclaveari e brachiocefaliche (pocket shot) può rendersi responsabile di ascessi, celluliti e talora, appunto, di piopneumotorace [45].

Mycobacterium tuberculosis rappresenta nel tossicodipendente una causa importante di malattia. La diffusione e la trasmissione del bacillo tubercolare sono in rapido aumento, sia in Europa, sia negli Stati Uniti [46]. Anche prima della diffusione di HIV, la tubercolosi era considerata una patologia a maggiore incidenza tra i tossicodipendenti, e venivano segnalate le difficoltà di trattamento dovute alla limitata aderenza alle terapie [47]. La maggior incidenza nei tossicodipendenti rispetto alle altre categorie a rischio, anche fra i soggetti con infezione da HIV [48], suggerisce una più elevata prevalenza di infezione latente. Tale assunto è confermato dal riscontro di percentuali di positività alla reazione tubercolinica nettamente maggiori nei tossicodipendenti rispetto alla popolazione generale, nonostante l'immunodepressione indotta da HIV sia in grado di ridurre o abolire la risposta cutanea alla tubercolina [49]. È tuttavia probabile che, a differenza della maggior parte delle infezioni nei tossicodipendenti, la maggior incidenza

di tubercolosi non sia direttamente associata all'uso della droga né alle modalità di assunzione o agli strumenti utilizzati per la sua preparazione, quanto piuttosto alle condizioni sociodemografiche e un più basso livello economico [50, 51]. La tosse, sintomo comune della dipendenza da eroina e da crack, così come la frequentazione di luoghi confinati e la detenzione, può contribuire ad aumentare la diffusione di micobatteri, e anche di ceppi multi-resistenti [52-56].

Un'altra grave patologia infettiva associata alla tossicodipendenza è l'endocardite batterica. La sua incidenza è stimata tra il 15 e i 20 casi per 1000 assuntori di sostanze stupefacenti per via endovenosa per anno [57, 58]. Descritte in associazione all'abuso endovenoso di sostanze stupefacenti già alla fine degli anni '30 [59], le endocarditi rappresentavano in alcune casistiche negli USA, nell'era pre-HIV, la seconda causa di ricovero ospedaliero dei tossicodipendenti dopo l'intossicazione acuta, e una fra le più frequenti cause di morte [60, 61]. In altre casistiche più recenti, le infezioni cardiovascolari rappresentavano una causa frequente di ricovero per patologie infettive comunitarie in tossicodipendenti, precedute peraltro dalle infezioni della cute / tessuti molli e dalle infezioni respiratorie [62]. La scarsa igiene nell'atto iniettivo fa sì che un ruolo predominante nel causare infezioni endocardiche sia assunto dai batteri della flora cutanea. Caratteristicamente le endocarditi nel tossicodipendente sono più frequentemente sostenute da *Staphylococcus aureus*, ed interessano le sezioni destre del cuore (tricuspide). Rappresentano inoltre una causa comune di batteriemia (sino al 40% in alcune casistiche). In 2/3 dei casi si verificano su valvole precedentemente sane. Classicamente il paziente presenta sintomi da 1-2 settimane, ed in particolare febbre; sono spesso presenti segni d' infezioni in altre sedi (2/3 dei casi) ed i comuni sintomi respiratori (tosse, dolore toracico); rari invece i segni di insufficienza tricuspide (1/3). È comune la compromissione del sensorio. Le emocolture sono positive nel 80-100% dei casi; l'ecografia transesofagea è sensibile (90-98%) e specifica (100%).

Encefalo e meningi rappresentano un altro bersaglio importante di processi infettivi che conseguono all'abuso di sostanze stupefacenti [63]. La maggior parte delle meningiti e degli accessi cerebrali trae origine da stati setticemici o da emboli settici in pazienti con endocardite [64]. Tra i vari agenti batterici implicati, *Staphylococcus aureus* è il più frequentemente riscontrato. Il progressivo aumento dell'età media e l'associazione con alcolismo e condizioni di emarginazione sociale rendono non improbabile un incremento del rischio di meningiti pneumococciche.

Il tossicodipendente presenta inoltre una più elevata incidenza di quadri infettivi a carico delle diverse porzioni anatomiche dell'occhio, superficiali o profonde (65-69)

Le infezioni profonde sono di regola dovute all'inquinamento del materiale iniettato. L'endoftalmite da *Candida*, già descritta dalla metà degli anni '80, è l'infezione oculare profonda più frequente nel tossi-codipendente [67] e spesso rappresenta la complicanza di una endocardite. È stato suggerito che la fonte dell'infezione sia da riportare all'abitudine di leccare l'ago prima dell'iniezione [68]. Più raramente l'agente patogeno in causa è *Aspergillus* [69]. Più recentemente, infine, è stata osservata un'endoftalmite da *Fusarium* in un assuntore di cocaina per via venosa [70].

I tossicodipendenti possono inoltre sviluppare infezioni del sistema scheletrico e articolare, secondarie alla disseminazione ematogena a partenza da focolai settici situati in altri organi, oppure, meno frequentemente, in conseguenza della diffusione per contiguità di infezioni di cute e tessuti molli.

Infine, è da sottolineare la possibilità di outbreak di malaria trasmessa, tramite aghi e/o siringhe scambiate da tossicodipendenti, come avvenuto in passato a New York o in Spagna [70],

mentre si ipotizza la possibilità di trasmissione di alcune forme di leishmaniosi da parte di pazienti immunodepressi quali i tossicodipendenti con infezione da HIV [71].

PECULIARITÀ DELLE COMPLICANZE INFETTIVE NEGLI UTILIZZATORI DI COCAINA

Effetti Farmacologici della cocaina e patologie infettive

Alcuni degli effetti farmacologici della cocaina possono spiegare la propensione a sviluppare infezioni negli utilizzatori. Sono da considerare soprattutto gli effetti sul sistema cardiovascolare e, in minor misura, sul sistema immunitario [1, 72-74]. La cocaina ha un effetto immunosoppressore sulle cellule mononucleate e sui polimorfonucleati in vitro, il cui significato clinico è però difficile da valutare [74]. Per contro, gli effetti sul sistema cardiovascolare giocano un ruolo importante nel determinismo di alcune complicanze infettive, ed in particolare delle endocarditi (vedi poi)

Complicanze dirette legate alla via di somministrazione

Così come per altre droghe quali l'eroina, la somministrazione parenterale di cocaina può associarsi ad un vasto spettro di infezioni, responsabili di elevata morbilità ed anche mortalità. In tal caso, la trasmissione dell'infezione può essere legata all'uso promiscuo delle siringhe, con possibilità di trasmissione di patogeni per via ematica (come nel caso dell'infezione da HIV e dei virus epatitici), o all'introduzione di microrganismi contaminanti le sostanze d'abuso ed i parafernalia, o più semplicemente alla rottura dell'integrità delle barriere mucocutanee con possibilità di invasione profonda da parte dei batteri componenti la flora superficiale (come nel caso delle endocarditi stafilococciche). Di queste patologie si è parlato in precedenza; l'epidemiologia ed i quadri clinici sono sovrapponibili indipendentemente dalla sostanza d'abuso.

Tra le infezioni così originate ricorderemo quelle della cute e dei tessuti molli, le sepsi, le infezioni osteoarticolari, le endocarditi batteriche, le infezioni vascolari non cardiache, le polmoniti, le epatiti, gli ascessi splenici, le infezioni del sistema nervoso centrale, le endoftalmiti, nonché l'infezione da HIV. Un cenno particolare meritano però le endocarditi nel cocainomane. In effetti, a causa della breve emivita della sostanza, la frequenza delle iniezioni e il conseguente rischio infettivo aumentano significativamente [61]. Indipendentemente poi dalla via di somministrazione, come in precedenza accennato, la cocaina esercita profondi effetti sul sistema cardiovascolare.

Lo spasmo coronario inducibile dalla cocaina, in associazione all'attività procoagulante può essere responsabile di lesioni endoteliali e successiva formazione di microtrombi, sui quali la possibilità di aderire e di proliferare di microrganismi circolanti nel sangue (ad es. in occasione della somministrazione parenterale) è elevata [72]. Questi dati potrebbero spiegare l'elevata prevalenza di endocardite batterica negli utilizzatori di cocaina rispetto ad altre sostanze di abuso [73]. Con gli stessi meccanismi, si è visto che la cocaina può determinare la formazione di lesioni trombotiche a distanza dal sito di iniezione ed anche lesioni infartuate dei muscoli e della cute dopo uso inalatorio [1]

Anche la via inalatoria determina una certa propensione a determinare o comunque favorire patologie infettive. In particolare, l'assunzione intranasale di cocaina può rendersi responsabile di una sindrome acuta delle vie aeree inferiori [40-42], per la quale non si esclude una patogenesi idiosincrasica specifica o innescata dagli additivi impiegati nella preparazione del crack, e di una polmonite interstiziale, con depositi di silicati, rapidamente evolvente verso l'insuffi-

Tabella 2. Prevalenza di infezioni a trasmissione sessuale e/o ematica in adulti americani. (20-59 anni).
Fonte: Center for Diseases Control di Atlanta [81]

Uso di cocaina nella vita	HBV	HCV	HSV-2
Mai usata	4.5	1.1	22.1
Sempre usata	10.9	14.5	36.3

cienza respiratoria [43]. Da ricordare, però, che anche l'inalazione di eroina può causare reazioni da ipersensibilità a livello polmonare ed edema polmonare [44].

Le infezioni oculari superficiali possono essere favorite, tra l'altro, dall'uso di crack, che può provocare lesioni corneali, la cui prima segnalazione risale al 1989 [64]. Tali lesioni sono riconducibili sia a effetti tossici diretti, sia alla diminuzione della sensibilità soggettiva dovuta alle proprietà anestetiche della sostanza [65]

Complicanze indirette

Dal momento che il crack viene spesso utilizzato in ambienti sovraffollati, poco ventilati, vi è la possibilità di trasmissione di agenti responsabili di infezioni respiratorie. Tale modalità è stata documentata in una epidemia di tubercolosi in una locale dove si utilizzava crack in California [75].

Ancora più importante sono gli effetti della cocaina sul comportamento, compresa l'attività sessuale. Ne consegue che l'impiego di cocaina può associarsi ad aumentata incidenza di malattie a trasmissione sessuale, quali infezione da HIV, sifilide, epatite B, sifilide e gonorrea [75-79]. A tal proposito, in Italia ed in altri paesi europei, la trasmissione sessuale è divenuta la principale modalità di acquisizione dell'infezione da HIV (fig.1). Inoltre, come sintetizzato in tabella 2, dati recenti dei Center for Diseases Control di Atlanta evidenziano una prevalenza significativamente maggiore di infezioni a trasmissione ematica e/o sessuale, ed in particolare HBV, HCV, ed herpes simplex, nei soggetti che hanno utilizzato cocaina rispetto ai non utilizzatori [81]. Queste allarmanti osservazioni rendono prioritaria l'implementazione di adeguate misure di prevenzione delle infezioni tra i tossicodipendenti in genere, ed in modo particolare tra i cocainomani.

CONCLUSIONI

La tossicodipendenza può complicarsi con varie patologie infettive, sostenute da virus, batteri, miceti ed anche protozoi. Lo spettro delle complicanze varia da infezioni localizzate alla cute a gravi infezioni sistemiche. I principali meccanismi responsabili di tali infezioni sono legati ai comportamenti che ne caratterizzano l'assunzione, ed in particolare all'iniezione di materiale non sterile e allo scambio di siringhe.

I cocainomani possono andare incontro a tutte le complicanze infettive descritte nei tossicodipendenti, ma presentano un rischio ancor maggiore di sviluppare infezioni trasmesse per via sessuale (per via dell'effetto della cocaina sul comportamento) ed endocarditi (favorite, in congiunzione con l'utilizzo della via parenterale, dagli effetti cardiovascolari della sostanza). Con l'aumentare della popolazione di soggetti che utilizzano cocaina, è ipotizzabile in un prossimo aumento parallelo delle complicanze infettive legate all'uso della sostanza. È importante che

i medici che hanno in carico pazienti con problemi di dipendenza siano a conoscenza di tali problematiche.

Parte del presente lavoro è basato sul seguente articolo: Rezza G. Infezioni e mortalità nei tossicodipendenti. . Ann Ist Super Sanità 2002;38(3):297-303

BIBLIOGRAFIA

1. Levine DP, Brown PD. Infection in Injection Drug users. In Mandell, Douglas, Bennett (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of Infectious diseases. Churchill Livingstone. Vth ed. 2000. Levine DP, Sobel JD.
2. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of intravenous drug user:25 years later. *Ann Intern Med* 1993;119:1017-28.
3. Scheidegger C, Zimmerli W. Incidence and spectrum of severe medical complications among hospitalized HIV-seronegative and HIV-seropositive narcotic drug users. *AIDS* 1996;10:1407-14.
4. Warner EA. Cocaina abuse. *Ann Intern Med* 1993; 119: 226-35.)
5. Musto DF, Ramos MR. Notes on the American medical history:a follow-up study of the New Haven morphine methadone maintenance clinic of 1920. *N Engl J Med* 1981;304:1071-7.
6. Bewley TH, Ben-Aire O, James IP. Morbidity and mortality from heroin dependance I: survey of heroin addicts known to the home office. *BMJ* 1968;1:725-6.
7. Wille R. Ten-year follow-up of a representative sample of London heroin addicts: clinic attendance, abstinence and mortality. *Br J Addict* 1981;76:259-66.
8. Vaillant GE. Twelve-year follow-up of New York narcotic addicts. II. The natural history of a chronic disease. *N Engl J Med* 1966;275:1282-8.
9. Joe GW, Lehman W, Simpson DD. Addict death rates during a four-year post-treatment follow-up. *Am J Public Health* 1982;72:703-9.
10. Joe GW, Simpson DD. Mortality rates among opiate addicts in a longitudinal study. *Am J Public Health* 1987;77:347-8.
11. Engstrom A, Adamsson C, Allebeck P, et al. Mortality inpatients with substance abuse: a follow-up in Stockholm county, 1973-1984. *Int J Addict* 1991;1:91-106.
12. Haastrup S, Jepsen PW. Seven year follow-up of 300 young drug abusers. *Acta Psychiatr Scand* 1984;503-9.
13. Selwyn PA, Hartel D, Wasserman W, Drucker E. 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* 1989;79:1358-62.
14. Perucci C, Davoli M, Rapiti E, Abeni DD, Forastiere F. Mortality of intravenous drug users in Rome: a cohort study. *Am J Public Health* 1991;81:1307-10.
15. Perucci CA, Forastiere F, Rapiti E, Davoli M, Abeni DD. *Br J Addict* 1992;87:1637-41.
16. Davoli M, Perucci C, Rapiti E, et al. A persistent rise in mortality among injection drug users in Rome, 1980 through 1992. *Am J Public Health* 1997;87:851-3.
17. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996;86:655-61.

18. Titti F, Rezza G, Verani P, et al. HIV, HTLV-1, and HBV infections in a cohort of Italian intravenous drug abusers: analysis of risk factors. *J AIDS* 1988;1:405-11.
19. Des Jarlais DC, Friedman SR, Novick DM, et al. HIV-1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City, from 1977 through 1987. *JAMA* 1989;261:1008-12.
20. Weniger BG, Limpakarnjanarat K, Ungkhusak K, et al. The epidemiology of HIV infection and AIDS in Thailand. *AIDS* 1991;5(Suppl 2):S71-85.
21. Follett EAC, McIntyre A, O'Donnell, Clements GB, Desselberger U. HTLV-HHH antibody in drug abusers in the west of Scotland: the Edinburgh connection. *Lancet* 1986;i:446-7.
22. Rezza G, Nicolosi A, Zaccarelli M, et al. Understanding the dynamics of the HIV epidemic among intravenous drug users: across-sectional versus a longitudinal approach. *J AIDS* 1994;7:500-3.
23. Rezza G, Sagliocca L, Zaccarelli, Nespoli M, Siconolfi M, Baldassarre C. Incidence rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users in an area with low HIV seroprevalence. *Scand J Infect Dis* 1996;28:27-9.
24. CDC. Hepatitis A among drug abusers. *MMWR* 1988;37:297-305.
25. Haverkos HW, Lange WR. Serious infections other than Human Immunodeficiency Virus among intravenous drug abusers. *J Infect Dis* 1990;161:894-902.
26. Scheidegger C, Zimmerli W. Incidence and spectrum of severe medical complications among hospitalized HIV-seronegative and HIV-seropositive narcotic drug users. *AIDS* 1996;10:1407-14.
27. Lentnek AL, Giger O, O'Rourke E. Group A beta hemolytic streptococcal bacteremia and intravenous substance abuse. A growing clinical problem? *Arch Intern Med* 1990;150:89-93.
28. Navarro VJ, Axelrod PI, Pinover W, Hockfield HS, Kostman JR. A comparison of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcal) bacteremia at an urban and a suburban hospital. The importance of intravenous drug use. *Arch Intern Med* 1993;153:2679-84.
29. Manfredi R, Costigliola P, Ricchi E, Chiodo F. Sepsis-bacteremia and other infections due to non-opportunistic bacterial pathogens in a consecutive series of 788 patients hospitalized for HIV infection. *Clin Ter* 1993;143:279-90.
30. Ferguson R, Feeney C, Chirugi VA. Enterobacter agglomerans-associated cotton fever. *Arch Intern Med* 1993;153:2381-2.
31. Angus BJ, Green ST, McKinley JJ, Goldberg DJ, Frischer M. *Eikenella corrodens* septicemia among drug injectors: a possible association with "licking wounds". *J Infect* 1994;28:102-3.
32. Rezza G, Pizzuti R, de Campora E, De Masi S, Vlahov D. Tetanus and injections drug use: Rediscovery of a neglected problem? *Eur J Epidemiol* 1996;12:655-6.
33. Galli M, Musicco M for the COMCAT Study Group. Mortality of intravenous drug users living in Milan, Italy: role of HIV-1 infection. *AIDS* 1994;8:1457-63.
34. Tetanus Among Injecting Drug Users-california 1997. *MMWR* March 6, 1998; 47
35. Centers for Disease Control. Wound botulism associated with parenteral cocaine abuse - New York City. *MMWR* 1982;31:87-8.
36. Centers for Disease Control. Wound botulism - California, 1995. *JAMA* 1996;275:9-96.
37. Newton-John HF, Wise K, Looke DF. Role of the lemon in disseminated candidiasis of heroin abusers. *Med J Aust* 1984;140:780-1.
38. Scheidegger C, Pietrzak J, Frei R. Disseminated candidiasis after intravenous drug use of oral methadone. *Ann Intern Med* 1991;115:576.
39. Unexplained illness and death among injecting-drug users-Glasgow, Scotland; Ireland; and

- England, April-June 2000. *MMWR* 2000;49:489-92.
40. O'Donnell A, Mappin FG, Sebo TJ, Tazelaar H. Interstitial pneumonitis associated with "crack" cocaine abuse. *Chest* 1991;100:1155-7.
 41. McCarroll KA, Roszler MH. Lung disorders due to drug abuse. *J Thorac Imaging* 1991;6:30-5.
 42. O'Donnell AE, Selig J, Aravamuthan M, Richardson MS. Pulmonary complications associated with illicit drug use. An update. *Chest* 1995;108:460-3.
 43. Centers for Disease Control. Acute lower respiratory tract illness in illicit drug users - South Carolina, 1995. *MMWR* 1995;44:727-34.
 44. Brander PE, Tukiainen P. Acute eosinophilic pneumonia in a heroin smoker. *Eur Respir J* 1993;6:750-2.
 45. Lewis Jw jr, Groux N, Elliott JP jr, Jara FM, Obeid FN, Magilligan DJ jr. Complications of attempted central venous injections performed by drug abusers. *Chest* 1980;4:613-7.
 46. Perlman DC, Salomon N, Perkins MP, Yancovitz S, Paone D, Des Jarlais C. Tuberculosis in drug users. *Clin Infect Dis* 1995;21:1253-64.
 47. Elk R, Grabovski J, Rhoades H, Spiga R, Schmitz J, Jennings W. Compliance with tuberculosis treatment in methadone-maintained patients: behavioral interventions. *J Subst Abuse Treat* 1993;19:371-82.
 48. Friedman LN, Sullivan GM, Bevilaqua RP, Loscos R. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1188-92.
 49. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, Bonds M, Rizzo RT, Scavotto J, Astemborski J, Vlahov D. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *JAMA* 1992;267:369-73.
 50. Centers for Disease Control. Prevention and control of tuberculosis in U.S. communities with at risk minority populations and prevention and control of tuberculosis among homeless persons. *MMWR* 1992;41:1-23.
 51. Friedman LN, Williams MT, Singh TP, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med* 1996;334:828-33.
 52. Leonhardt KK, Gentile F, Gilbert BP, Aiken M. A cluster of tuberculosis among crack house contacts in San Mateo county, California. *Am J Public Health* 1994;84:1834-6.
 53. Zolopa AR, Hahn JA, Moss AR, Trachtenberg AL. Tuberculosis transmission in methadone maintenance programs. *JAMA* 1995;273:1260.
 54. King L, Geis G. Tuberculosis transmission in a large urban jail. *JAMA* 1977; 237:791-2.
 55. Stead WW. Undetected tuberculosis in prison: source of infection for community at large. *JAMA* 1978;240:2544-7.
 56. Valway SE, Greifinger RB, Papania M et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990-1991. *J Infect Dis* 1994;170:151-6.
 57. Simberkoff MS. Narcotic associated infective endocarditis. In: Kaplan EL, Taranta AV (Ed.). *Infective endocarditis: an American Heart Association symposium: proceedings of a seminar.* (Dallas, Texas, 14-15 May 1976). Dallas: American Heart Association; 1977. p. 46-50.
 58. Bank T, Fletcher R, Ali N. Infective endocarditis in heroin addicts. *Am J Med* 1973;55:444-51.
 59. Chambers JG, Mils J. Endocarditis associated with intravenous drug abuse. In: Sande MA, Kaye D, Root RK (Ed.). *Endocarditis.* New York: Churchill Livingstone; 1984. p. 183-200.
 60. Cherubin CE, Baden M, Kavalier R, et al. Infective endocarditis in narcotic addicts. *Ann Intern Med* 1968;69:1091-8.
 61. Reisberg BE. Infective endocarditis in the narcotic addict. *Prog Cardiovasc Dis*

- 1979;22:193-204.
62. Gordon RJ, Lowy FD. Bacterial infections in drug users. *N Engl J Med.* 2005; 353:1945-54.
 63. Richter RW. Infections other than AIDS. *Neurol Clin*1993;11:591-603.
 64. Lerner PI. Neurologic complications of infective endocarditis. *Med Clin North Am* 1985;69:385-98.
 65. McHenry JG, Zeiter JH, Madion MP, Cowden JW. Corneal epithelial defects after smoking crack cocaine. *Am J Ophthalmol* 1989;108:732
 66. Sachs R, Zigelbaum BM, Hersh PS. Corneal complications associated with the use of crack cocaine. *Ophthalmology* 1993;100:187-91
 67. Sorrell TC, Dunlop C, Collignon PJ, et al. Exogenous ocular candidiasis associated with intravenous heroin abuse. *Br J Ophthalmol* 1984;68:841-5.
 68. Lance SE, Friberg TR, Kowalski RP. *Aspergillus flavus* endophthalmitis and retinitis in an intravenous drug user. A therapeutic success. *Ophthalmology* 1988;95:947-9.
 69. Gabriele P, Hutchins RK. *Fusarium* endophthalmitis in an intravenous drug abuser. *Am J Ophthalmol* 1996;122:119-21.
 70. Gonzales-Garcia JJ, Arnalich F, Pena JM, et al. An outbreak of *Plasmodium vivax* malaria among heroin users in Spain. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80:542-52.
 71. Amela C, Lopez-Gay D, Alberdi JC, Castilla J. Injecting drug use as risk factor for visceral leishmaniasis in AIDS patients. *Eur J Epidemiol* 1996;12:91-2.303
 72. Rump AF, Theisohn M, Klaus W. The pathophysiology of cocaine cardiotoxicity. *Forensic Sci Int.* 1995 Jan 30;71(2):103-15.
 73. Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med.* 1987 Jun;106(6):833-6.
 74. Mukunda BN, Callahan JM, Hobbs MS, West BC. Cocaine inhibits human neutrophil phagocytosis and phagolysosomal acidification in vitro. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2000 May;22(2):373-86.
 75. Crack cocaine use among persons with tuberculosis: Contra Costa County, California, 1987-1990. *MMWR.* 1991; 40:485-9.
 76. Marx R, Aral SO, Rolfs RT, Sterk CE, Kahn JG. Crack, sex, and STD. *Sex Transm Dis.* 1991; 18:92-101.
 77. Rolfs RT, Goldberg M, Sharrar RG. Risk factors for syphilis: cocaine use and prostitution. *Am J Public Health.* 1990; 80:853-7.
 78. Alternative case-finding methods in a crack-related syphilis epidemic—Philadelphia. *MMWR.* 1991; 40:77-80.
 79. Minkoff HL, McCalla S, Delke I, Stevens R, Salwen M, Feldman J. The relationship of cocaine use to syphilis and human immunodeficiency virus infections among inner city par-turient women. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163:521-6.
 80. Chaisson RE, Bacchetti P, Osmond D, Brodie B, Sande MA, Moss AR. Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco. *JAMA.* 1989; 261:561-5.
 81. Kruszon-Moran D, McQuillan GM, . Seroprevalence of six infectious diseases among adults in the United States by race/ethnicity: data from the third national health and nutrition examination survey. *CDC. Advance data.* 2005; 352, March 9, 1-12

