

Insufficienza renale acuta e rhabdomiolisi dopo overdose di cocaina: caso clinico e review della letteratura

Nefrologo in corsia

Anna Mudoni, Francesco Caccetta, Maurizio Caroppo, Fernando Musio, Antonella Accogli, Maria Dolores Zacheo, Maria Domenica Burzo, Vitale Nuzzo

U.O Nefrologia e Dialisi - Ospedale "Card. G. Panico" – Tricase (Lecce)



Anna Mudoni

Corrispondenza a:

Anna Mudoni
UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Cardinale G. Panico"
via PIO X, 73039 Tricase (Lecce);
Tel: +39 0833 7731111; Cell: +39 333 6868124;
E-mail: mudonia@libero.it

ABSTRACT

La cocaina, un alcaloide naturale derivato dalla pianta della coca, è una delle droghe illecite più comunemente utilizzate.

L'abuso di cocaina provoca effetti collaterali sistematici come ictus, infarto miocardico, dissezione arteriosa, trombosi vascolare e rhabdomiolisi.

L'uso della cocaina, inoltre, è associato a complicanze renali quali insufficienza renale acuta, vasculite, nefrite interstiziale acuta, insufficienza renale cronica, ipertensione maligna con microangiopatia trombotica.

L'insufficienza renale acuta può o no essere associata alla rhabdomiolisi.

La rhabdomiolisi causata dall'abuso di cocaina è multifattoriale, i meccanismi fisiopatologici interessano l'ischemia tissutale secondaria alla vasoconstrizione e i danni cellulari diretti causati dal farmaco.

Riportiamo il caso di un uomo di 50 anni, con storia di epatite cronica C e abuso di droga, giunto alla nostra osservazione per grave insufficienza renale acuta e rhabdomiolisi dopo overdose di cocaina tanto da rendere necessario il trattamento dialitico.

In conclusione la cocaina influenza negativamente la funzione renale; cocaina e rhabdomiolisi sono doppio pericolo per l'insufficienza renale acuta.

Il management del paziente con tossicità acuta da cocaina richiede un approccio multidisciplinare con stretta sorveglianza cardiaca, neurologica e della funzione renale.

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale acuta, rhabdomiolisi, cocaina.

ABSTRACT

Cocaine, a natural alkaloid derived from the coca plant, is one of the most commonly used illicit drugs.

Cocaine abuse causes systemic adverse effects like stroke, myocardic infarction, arterial dissection, vascular thrombosis and rhabdomyolysis.

Cocaine use is, also, associated with renal complications such as acute kidney injury, vasculitis, acute interstitial nephritis, chronic kidney disease, malignant hypertension with thrombotic microangiopathy.

Acute kidney injury may or may be not associated to rhabdomyolysis.

Rhabdomyolysis caused by cocaine abuse is multifactorial, involving tissue ischemia secondary to vasoconstriction and cellular damage caused by the drug.

We report a 50-year-old man with history of chronic hepatitis C and substance abuse admitted to our unit with severe rhabdomyolysis and acute kidney failure after nasal insufflation of cocaine overdose. Renal function recovered after several treatments of dialysis.

We conclude that cocaine adversely impacts kidney function; in addition cocaine and rhabdomyolysis are the double danger for acute kidney injury. Medical management of cocaine toxicity requires a multisystem approach, with close monitoring cardiac, neurological and renal function.

KEYWORDS: Acute kidney injury, rhabdomyolysis, cocaine.

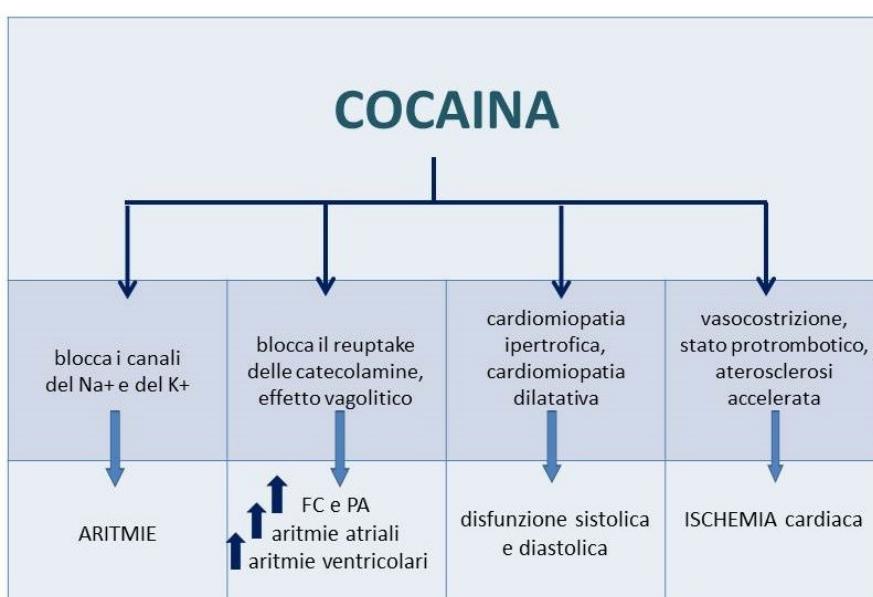
Introduzione

La cocaina, un alcaloide del tropano presente nelle foglie della pianta di coca di eritroxilone, nota come il più potente stimolatore di origine naturale, esalta e prolunga gli effetti della stimolazione simpatica inibendo il reuptake delle catecolamine nelle terminazioni nervose (1, 2).

L'azione tossica della cocaina interessa tutti gli organi e gli apparati dell'organismo anche se i fenomeni più significativi sono descritti a carico del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare. Il consumo di questa droga aumenta l'energia e la vigilanza ed è in grado di produrre euforia, soppressione dell'appetito e diminuzione del sonno. Gli effetti avversi includono ansia, irritabilità, paranoia, deliri e allucinazioni associati ad effetti fisiologici quali sudorazione, nausea e tachicardia (3).

Numerosi meccanismi fisiopatologici (vasocostrizione coronarica, accelerata aterosclerosi, trombosi), sono stati chiamati in causa per spiegare come la cocaina contribuisca a determinare infarto acuto del miocardio, insufficienza e/o la morte cardiaca improvvisa, oltre all'effetto diretto della cocaina sulle cellule miocardiche attribuibile alle proprietà di anestetico locale in grado di indurre aritmie con un meccanismo di antagonismo dei canali del sodio e del potassio e con aumento del calcio intracellulare (Figura 1).

Figura 1



In letteratura, inoltre, sono descritti quadri clinici vari e complessi derivanti dalla tossicità della cocaina, spesso associati a gravi complicanze (convulsioni, emorragia, dissezione aortica, ischemia mesenterica, rabdomiolisi, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale acuta, vasculiti e insufficienza multiorgano) (4).

L'uso cronico di cocaina può determinare "sensibilizzazione" per aumentata risposta al farmaco (nei casi di uso intermittente) o "tolleranza" per diminuita risposta al farmaco (nei casi di esposizione frequente, a lungo termine e con alte dosi) ed è associato a deterioramento cognitivo, aumentata incidenza di infezione e comportamenti sessuali a rischio.

Descriviamo la storia di un uomo che, dopo overdose di cocaina per via inalatoria, ha sviluppato insufficienza renale acuta e rabdomiolisi tanto da rendere necessario il trattamento dialitico ed esaminiamo gli effetti nefrotossici acuti e cronici della cocaina pura e della cocaina adulterata con levamisolo.

Caso clinico

Uomo di 50 anni, con anamnesi positiva per assunzione di cocaina, HCV positivo, giungeva in Pronto Soccorso per febbre, mialgie, dolori addominali da tre giorni ed oliguria. Tale sintomatologia era stata preceduta da macroematuria. Il paziente ha negato l'assunzione di sostanze illecite.

La Pressione Arteriosa era 160/100 mmHg con tachicardia (120 b/min) e, obiettivamente, alla palpazione addominale dolenzia in tutti i quadranti.

Gli esami di laboratorio mettevano in evidenza: grave insufficienza renale (azotemia 237 mg/dl, creatinina 8.77 mg/dl), iposodiemia (122 mmol/L) acidosi metabolica (pH 7.34, HCO_3^- 13.5 mmol/L, BEecf -12.3 mmol/L), elevati valori di transaminasi (GOT 2635 U/L, GPT 671U/L), mioglobina (M) (17513 ng/ml) e creatinfosfochinasi (CPK) (91204 IU/L). All'esame urine: densità 1019, pH 6.5, glucosio 100 mg/dl, proteine 300 mg/dl, emoglobina 1, al sedimento urinario un tappeto di eritrociti e rari leucociti. Il paziente ha, successivamente, ammesso di aver assunto un'overdose di cocaina dopo il riscontro della positività nelle urine di benzoilecgonina. L'urinocoltura era risultata positiva per Enterococcus faecalis.

All'Elettrocardiogramma era presente un QT ai limiti alti.

La radiografia del torace evidenziava bande di addensamento parenchimale basali bilateralemente. L'ecografia renale mostrava reni globosi, aumentati di volume come da danno acuto. Non idronefrosi, né calcoli. Rene destro pelvico, mal ruotato.

Persistendo anuria, dopo adeguata terapia idratante con bicarbonato di sodio, il paziente è stato precocemente sottoposto ad emodialisi (HD) intensiva con ritmo quotidiano (3 HD), poi, a giorni alterni (totale 9 HD) fino a progressiva ripresa della diuresi.

Transaminasi, Mioglobina e CPK sono tornati nella norma al decimo giorno, dopo 20 giorni si è assistito ad un graduale miglioramento della funzionalità renale.

Dopo ventinove giorni dall'evento tossico il paziente veniva dimesso con valori di creatinina pari a 4.9 mg/dl con normalizzazione degli indici di funzionalità renale entro 38 giorni.

La Tabella 1 sintetizza i dati di laboratorio, la diuresi e la frequenza dei trattamenti dialitici.

Tabella 1

| <i>Dati di laboratorio - Diuresi - Trattamenti dialitici</i> | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|------|------|------|
| Giorni | 1° | 2° | 3° | 5° | 7° | 9° | 11° | 13° | 15° | 20° | 28° | 34° | 38° |
| Azotemia (mg/dl) | 237 | 223 | 177 | 175 | 165 | 188 | 188 | 202 | 195 | 201 | 153 | 79 | 35 |
| Creatinina (mg/dl) | 8.77 | 10.30 | 10.08 | 11.01 | 12.33 | 13.10 | 14.02 | 13.1 | 10.39 | 9.82 | 5.94 | 2.75 | 1.2 |
| Calcemia (mg/dl) | 6.6 | 6.7 | 7.5 | 7.9 | 8.2 | 8.0 | 8.5 | 10.1 | 12 | 9.4 | - | 9.0 | 8.9 |
| Sodiemia mmol/L | 122 | 126 | 127 | 129 | 132 | 135 | 137 | 140 | 139 | 140 | 141 | 139 | 140 |
| Potassiemia mmol/L | 4.7 | 4.6 | 4.4 | 3.9 | 4.1 | 4.0 | 4.5 | 4.4 | 4.1 | 3.9 | 4.0 | 4.3 | 4.2 |
| Fosforemia (mg/dl) | 7.6 | 8.9 | 5.3 | 5.2 | 6.0 | 5.4 | 5.3 | 5.6 | 5.2 | 4.8 | - | 4.5 | 4.7 |
| Uricemia (mg/dl) | 23.8 | 16.8 | 16.8 | 10.1 | 11.4 | 7.8 | 9.7 | - | 9.8 | 11.1 | 6.2 | 7.4 | 7.5 |
| Globuli bianchi $10^9/\text{L}$ | 17.30 | 10.80 | 10.00 | - | 9.87 | 9.82 | 7.99 | - | - | - | 8.67 | - | 6.59 |
| GOT (U/L) | 2635 | 1040 | 578 | 96 | 65 | 47 | 42 | - | - | 26 | - | - | 12 |
| GPT (U/L) | 671 | 532 | 445 | 250 | 183 | 98 | 40 | - | - | 29 | - | - | 20 |
| CPK (IU/L) | - | 91204 | 91204 | 2372 | 764 | 400 | 395 | - | - | 197 | - | - | - |
| Mioglobina (ng/ml) | 17513 | 3089 | 3089 | 1500 | 152 | 100 | 65 | - | - | 60 | - | - | - |
| PCR (mg/dl) | 20.35 | - | 15 | - | - | - | 5.33 | - | 1.25 | 0.50 | - | - | 0.70 |
| Diuresi ml/24 h | 100 | 100 | 50 | 0 | 0 | 0 | 300 | 500 | 600 | 700 | 1100 | 2000 | 2600 |
| Emodialisi | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - |

Discussione

La cocaina pura, isolata per la prima volta nel 1859 dal chimico tedesco Albert Niemann, è stata impiegata, intorno al 1880, dapprima come anestetico locale nella chirurgia oftalmica e, successivamente, nella chirurgia del naso e della gola grazie alle sue proprietà di anestetico e vasoconstrictore con scarso rischio di sanguinamento (5).

La cocaina è abusata da più di 18 milioni di persone nel mondo, circa lo 0.4 % della popolazione tra i 15 e i 64 anni, con tassi più elevati negli USA ed un utilizzo spesso associato all'uso di altre sostanze legali ed illegali (6, 7).

L'assorbimento della cocaina varia in relazione alla via di assunzione; è immediato per la via endovenosa, molto rapido (pochi secondi) quando viene fumata, più ritardato (alcuni minuti) dopo inalazione e più lento dopo ingestione (Tabella 2). La cocaina si distribuisce rapidamente nella maggior parte degli organi (cuore, reni, fegato e ghiandole surrenali ecc) e si diffonde facilmente attraverso la barriera ematoencefalica.

Tabella 2

| <i>COCAINA: modalità di assunzione e farmacocinetica</i> | |
|---|---|
| Via nasale | Via endovenosa |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Picco plasmatico: 15-60 minuti ➤ Emivita plasmatica: 75 minuti ➤ Disponibilità: 60% ➤ Assorbimento: > 98 % dopo 4 ore ➤ Effetto euforizzante: 15-20 minuti | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Picco plasmatico: immediato ➤ Emivita plasmatica: 40 minuti ➤ Disponibilità: 100% ➤ Assorbimento: 100 % immediato ➤ Effetto euforizzante: 4-8 minuti |
| Via orale | Fumata (crack smoking) |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Picco plasmatico: 50-90 minuti ➤ Emivita plasmatica: 48 minuti ➤ Disponibilità: 60% ➤ Assorbimento: > 90% dopo 2 ore ➤ Effetto euforizzante: 45-90 minuti | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Picco plasmatico: 1-2 minuti ➤ Emivita plasmatica: 30 minuti ➤ Disponibilità: 33 % ➤ Assorbimento: 100% immediato ➤ Effetto euforizzante: 6-11 minuti |

I livelli di concentrazione di cocaina, dopo assunzione acuta, diminuiscono rapidamente nel plasma mentre la riduzione avviene più lentamente nel cervello; infatti, il rapporto delle concentrazioni di cocaina nel cervello e nel sangue (brain/blood = B/B), nei casi di overdose, può raggiungere il valore di 20 dopo circa 1-2 ore dalla somministrazione.

La cocaina, dopo assunzione orale, endovenosa, inalatoria o intranasale, viene rapidamente metabolizzata dalle colinesterasi plasmatiche ed epatiche ed in gran parte (85-90%) eliminata attraverso le urine (1-5% di farmaco immodificato ed il resto trasformata in metaboliti attivi ed inattivi) (8).

I metaboliti più importanti sono: 1) la benzoilecgonina, metabolita inattivo, conseguente ad idrolisi spontanea (> 50%); 2) la ecgonina metilester (32-45%), metabolita attivo, con effetto vasodilatatore, sedativo e anticonvulsivante; 3) la norcocaina, conseguente a metilazione dell'azoto della cocaina, costituisce una piccola frazione del metabolismo (2.6%-5%), è hepatotossica ed ha azioni farmacologiche simili a quella della cocaina (9, 10).

La determinazione urinaria della benzoilecgonina è prova certa di assunzione di cocaina ed è

presente fino a cinque giorni dopo l'assunzione, ma può essere rilevata fino a 14 giorni in base a dose, uso prolungato e metabolismo individuale (11).

La cocaina e i suoi metaboliti appaiono nel sangue, urine, capelli, sudore, saliva e nel latte materno.

La cocaina illegale viene consumata in due forme chimiche: base e sale cloridrato. Entrambe le forme hanno analoghe azioni farmacologiche sul cervello e sugli organi bersaglio, ma differenti proprietà fisiche che permettono vie di somministrazione diverse. Infatti, la cocaina base ("crack", "freebase") può essere fumata, è difficile da sciogliere in acqua, ma altamente solubile nell'etere etilico. Crack e freebase hanno effetti quasi istantanei, molto forti e causano entrambi alta dipendenza psichica e fisica. La cocaina cloridrato (forma farmaceutica usata come anestetico locale e abusata dai tossicomani per via nasale e/o endovenosa) non può essere fumata, è altamente solubile in acqua, iniettabile e viene assorbita facilmente attraverso le mucose.

Inoltre, l'uso di alcool e cocaina produce cocaetilene, un metabolita farmacologicamente attivo con una più lunga emivita ed effetti vasocostrittori, cardiotossici, aritmogeni e neurotossici più gravi e duraturi. La concentrazione sierica di cocaetilene varia a seconda della via di somministrazione della cocaina.

I consumatori di cocaina si presentano spesso d'urgenza in Pronto soccorso lamentando mialgie associate a febbre, convulsioni, delirio, ipotensione e dolore toracico (12). L'insorgenza della sintomatologia dipende dalla via di somministrazione; pochi secondi per la via inalatoria ed endovenosa invece da venti a trenta fino a novanta minuti per la via intranasale e gastrointestinale.

Le manifestazioni cliniche e la fisiopatologia della malattia renale legate all'uso di cocaina sono riassunte nella Tabella 3.

Tabella 3

Clinica e Fisiopatologia della Malattia Renale indotta da Cocaina

1) INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

- Rabdomiolisi (degenerazione acuta delle miofibrille, ischemia muscolare, necrosi dovuta ad epilessia o febbre)
- Vasculiti (~ il 69% di C è adulterato con levamisolo che induce agranulocitosi e vasculite sistemica con alto titolo p-ANCA, basso titolo anti MPO e anti-proteinasi 3. Casi rari di malattia da Ac antimembrana basale e sindrome di Goodpasture)
- Microangiopatia trombotica con ipertensione maligna (danno endoteliale ed attivazione piastrinica)
- Infarto (vasocostrizione e trombosi in seguito a stimolazione di aggregazione piastrinica e sintesi di trombossano)

2) MALATTIA RENALE CRONICA

- Effetti cronici da fibrosi periglomerulare, ialinosi glomerulare, ischemia glomerulare, accelerazione dell' arteriosclerosi e nefropatia ischemico-ipertensiva

3) IPERTENSIONE ARTERIOSA

- Attivazione del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina aldosterone

Gli effetti nefrotossici della cocaina sono vari, la fisiopatologia del danno renale è multifattoriale e coinvolge cambiamenti nell'emodinamica renale, alterazioni della sintesi della matrice glomerulare, degradazione e stress ossidativo e induzione della aterogenesi renale. Per quanto

riguarda l’alterazione dell’emodinamica renale, è noto che la cocaina causa una costrizione muscolare liscia vascolare e inibisce la reuptake di serotonina, norepinefrina e dopamina sino a promuovere l’ipertensione e la tachicardia (13–15). Ciò può essere dovuto in parte, presumibilmente, all’aumento della produzione di endotelina-1, che agisce su recettori localizzati su cellule muscolari lisce vascolari con la riduzione del flusso sanguigno renale e del filtrato glomerulare (16).

Inoltre l’abuso di cocaina è spesso associato ad insufficienza renale acuta (17) e sembra avere un ruolo nella progressione dell’insufficienza renale cronica (18).

Tuttavia, un recente report epidemiologico negli Stati Uniti ha concluso che non esiste alcuna correlazione tra uso di droghe illecite, compresa la cocaina, e l’insufficienza renale cronica (19).

I quadri clinici associati ad insufficienza renale acuta sono: rabdomiolisi, vasculiti, infarto renale, nefrite interstiziale acuta, microangiopatia trombotica e ipertensione maligna (20–22). È stata, anche, riportata un’iponatriemia severa ed acuta associata all’esposizione della cocaina, probabilmente dovuta alla stimolazione di ormone antidiuretico con successivo sviluppo di una sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (23).

La causa scatenante dell’insufficienza renale acuta da abuso di cocaina è la rabdomiolisi associata ad alterazioni elettrolitiche e dell’equilibrio acido-base. In genere, le mialgie sono un importante sintomo di presentazione dopo alcune ore dall’assunzione di cocaina.

La lesione muscolare indotta da cocaina, dopo uso singolo o ripetuto (orale, intranasale, endovenoso o crack cocaina), compare dopo qualche ora dalla somministrazione e varia dall’aumento asintomatico di CPK a rabdomiolisi massiva con insufficienza renale acuta. In generale, la gravità della rabdomiolisi è parallela alla gravità dell’intossicazione della cocaina; i pazienti con livelli di CPK molto elevati tendono ad avere le complicanze più gravi. Tuttavia, è importante ricordare che circa il 50% dei casi di rabdomiolisi, dimostrata sierologicamente, non presentano mialgie o debolezza muscolare, pertanto il sospetto clinico di rabdomiolisi deve essere considerato nei pazienti a rischio (24–26). A questo proposito, l’uso della risonanza magnetica nucleare è di grande aiuto per l’individuazione della distruzione della fibra muscolare che si manifesta come perdita di architettura normale e aree di necrosi (27). Va sempre tenuta in considerazione la storia clinica per la diagnosi differenziale con altre cause di mielonecrosi (anemia falciforme, lesioni di schiacciamento, mielonecrosi diabetica, sindrome compartimentale e ischemia grave).

I meccanismi della rabdomiolisi indotta da cocaina includono lesioni non traumatiche dovute a diretta tossicità della cocaina con degenerazione acuta delle miofibrille scheletriche sino ad ischemia e necrosi muscolare e lesioni traumatiche dovute ad epilessia o iperpiressia. La mioglobina rilasciata ha la potenzialità di provocare insufficienza renale acuta mediante vasocostrizione renale, citotossicità diretta, necrosi tubulare acuta, generazione di radicali liberi, formazione di cast intraluminali e inibizione dell’effetto vasodilatatorio dell’ossido nitrico. Molti meccanismi che determinano le lesioni renali correlati alla rabdomiolisi sono condivisi dall’azione diretta della cocaina (28).

Quindi cocaina e rabdomiolisi amplificano il rischio per l’insufficienza renale acuta.

Spesso la cocaina viene messa in commercio in forma adulterata (29). Adulteranti comuni comprendono prodotti inerti (destrosio, amido, mannitol o lattosio) e prodotti chimici attivi che possono mimare tanto l’effetto anestetico locale della cocaina (benzocaina, lidocaina) quanto quello psicoattivo (efedrina, anfetamine). Un’importante e interessante associazione tra l’uso di cocaina e lo sviluppo di una sindrome sistematica con manifestazioni renali ed extrarenali è emersa negli ultimi anni dopo la scoperta che la cocaina pura veniva tagliata dai rivenditori con levamisolo (30, 31). Il levamisolo, noto come agente antielmintico in veterinaria ed usato in passato nell’uomo per trattare una varietà di condizioni (disturbi autoimmuni, neoplasie, artrite reumatoide), è un farmaco con attività immunomodulatoria, ritirato dal mercato degli Stati Uniti per uso umano nel

1999 a causa degli effetti collaterali gravi (trombocitopenia, agranulocitosi tanto da sviluppare rapidamente infezioni anche fatali).

Il levamisolo potenzia il livello di dopamina nel sistema nervoso centrale attraverso l'inibizione delle monoamino ossidasi e catecol-O-metiltransferasi. Inoltre è possibile che cocaina e levamisolo abbiano un'azione sinergica sui recettori nicotinici dell'acetilcolina e questo può rendere l'associazione farmacologica particolarmente "appetibile", oltre che più pericolosa (32-34). Questo adulterante, rilevato per la prima volta nel 2003 dalla United States Drug Enforcement Agency nei pazienti che utilizzano cocaina, è associato ad una sindrome vasculitica caratterizzata da positività p-ANCA, neutropenia/agranulocitosi, lesioni purpuriche retiformi che coinvolgono il viso ed, in particolare, gli zigomi e i lobi delle orecchie e, con frequenza variabile, glomerulonefrite pauci-immunitaria ed emorragia polmonare (30). I pazienti con vasculite associate all'uso di cocaina adulterata con levamisolo dimostrano titoli insolitamente elevati di p-ANCA con anticorpi antimieloperossidasi (anti MPO) relativamente bassi o addirittura assenti e presenza, in alcuni casi, di anticorpi anti-PR3, antifosfolipidi, antinucleo, lupus anticoagulant e anticardiolipina (35-37).

La vasculite indotta da levamisolo è una diagnosi di esclusione; deve essere considerata in qualsiasi paziente con storia di uso di cocaina che presenti sintomi non specifici (febbre, perdita di peso, affaticamento, sudorazione notturna e mialgia) associati a 1) porpora retiforme che coinvolge l'orecchio e il naso; 2) artralgie, 3) neutropenia e soprattutto 4) positività ANCA ad alto titolo (38). La vasculite indotta da cocaina adulterata imita le sindromi idiopatiche della vasculite, ma tutti i meccanismi fisiopatogenetici non sono ancora noti.

Diaz e coll. nel 2013 (39) riportano un caso di sindrome nefrosica indotta da cocaina adulterata con levamisolo, provata dalla tossicologia del campione di cocaina con tipiche lesioni cutanee e spettro sierologico, seppure in assenza dei dati della biopsia renale. Gli autori concludono che è importante eseguire una diagnosi differenziale con altre vasculiti infettive o idiopatiche considerando che la sospensione della cocaina adulterata può migliorare il quadro clinico senza terapia immunosoppressiva.

Sono riportati in letteratura, inoltre, casi rari di infarto renale da overdose di cocaina (40, 41), riguardante soprattutto il rene destro. Infatti, il rene sinistro rappresenta un sito estremamente insolito di infarto renale correlato alla cocaina (42). La fisiopatologia dell'ischemia renale nel soggetto con abuso di cocaina è multifattoriale; le ipotesi più considerate sono verosimilmente la vasocostrizione e la trombosi mediata dall'azione della cocaina sull'aggregazione piastrinica e sulla sintesi del trombossano ed il danno endoteliale dovuto all'inibizione del reuptake di catecolamine. Infatti, i modelli animali hanno dimostrato che la cocaina aumenta l'accumulo di matrice, abbassa il glutathione intracellulare e accelera l'aterogenesi.

In letteratura sono descritti pochi casi di nefrite interstiziale acuta correlati all'uso di cocaina (43). La nefrite interstiziale acuta è un'entità eterogenea che causa un declino della funzionalità renale e deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di insufficienza renale acuta in caso di abuso di sostanze, considerando che la sintomatologia classica (febbre, eruzione cutanea o eosinofilia) è presente in meno del 30 % dei casi. Il meccanismo patogenetico rimane poco chiaro e resta da dimostrare se il danno renale è correlato alla cocaina, alle impurità o ai suoi adulteranti. La diagnosi definitiva di nefrite interstiziale acuta richiede la biopsia renale con riscontro di edema intersiziale, infiltrati interstiziali di linfociti ed eosinofili, fibrosi e ialinosi delle arteriole (44).

L'ipertensione arteriosa ed, in particolare, le crisi ipertensive sono di frequente riscontro nei soggetti che assumono cocaina. Il meccanismo d'azione alla base dell'aumento della pressione arteriosa è da ricondurre alla vasocostrizione periferica. Nei soggetti con uso cronico di cocaina l'ipertensione maligna è una delle possibili cause di insufficienza renale acuta associata ad edema polmonare, papilledema e a microangiopatia trombotica. Infatti, alcuni autori riportano nei casi sottoposti a biopsia renale il riscontro di necrosi fibrinoide, sclerosi glomerulare, lesioni trombotiche microangiopatiche nelle piccole arterie, severa fibrosi interstiziale e presenza di

atrofia tubulare (45–47). La lesione endoteliale mediata dalla cocaina e l’attivazione piastrinica possono svolgere importanti funzioni patogenetiche nei casi che sviluppano insufficienza renale acuta e ipertensione maligna.

Conclusioni

È ben noto che l’uso di cocaina provoca effetti avversi su sistemi ed organi con ampia variabilità nella risposta acuta e scarsa correlazione tra le concentrazioni plasmatiche e gli effetti tossici; infatti, una singola assunzione può determinare un attacco di cuore, un ictus o la morte improvvisa.

Il rene è, dunque, solo uno dei bersagli della tossicità acuta e cronica dell’abuso di questa droga e l’uso cronico, essendo associato a maggiore incidenza di infezioni (epatite, HIV), rappresenta un’insidiosa aggiuntiva per il rene.

In conclusione, le lesioni renali associate alla cocaina richiedono la conoscenza di tutti i possibili meccanismi fisiopatologici per poter definire una diagnosi appropriata ed un adeguato trattamento. Lo standard di terapia per l’insufficienza renale indotta da rabdomiolisi consiste nella reidratazione precoce e aggressiva con correzione dello squilibrio elettrolitico e metabolico; tale terapia può essere sufficientemente efficace solo nei pazienti con una forma lieve della malattia.

La nostra esperienza suggerisce che l’emodialisi precoce rappresenta un intervento terapeutico necessario per i pazienti con una forma più severa o nei casi di iperpotassiemia severa, sovraccarico volemico e/o marcata acidosi metabolica.

BIBLIOGRAFIA

1. Zimmerman JL. Cocaine intoxication. Crit Care Clin. 2012 Oct;28(4):517-26.
2. World drug report. Report no E.15.XI.6, United Nations Office on drugs and crime, Vienna, Austria 2015.
3. Richards JR, Garber D, Laurin EG, Albertson TE, Derlet RW, Amsterdam EA, Olson KR, Ramoska EA, Lange RA. Treatment of cocaine cardiovascular toxicity: a systematic review. Clin Toxicol (Phila) 2016 Jun;54(5):345-64.
4. Phillips K, Luk A, Soor GS, Abraham JR, Leong S, Butany J. Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. Am J Cardiovasc Drugs. 2009;9(3):177-96.
5. Grzybowski A. The history of cocaine in medicine and its importance to the discovery of the different forms of anaesthesia Klin Oczna. 2007;109(1-3):101-5.
6. Pomara C, Cassano T, D'Errico S, Bello S, Romano AD, Riezzo I, Serviddio G: Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. Curr Med Chem 19: 5647-5657, 2012.
7. Guide to Drug Abuse Epidemiology. 2000. World Health Organization
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63850/1/a58352_PartA.pdf
8. Edward J. Cone, Angela H. Sampson.Cone, William D. Darwin, Marilyn A. Huestis, and Jonathan M. Oyler Urine Testing for Cocaine Abuse: Metabolic and Excretion Patterns following Different Routes of Administration and Methods for Detection of False-Negative Results. Journal of Analytical Toxicology, Vol. 27, October 2003 pp 386-401.
9. Musshoff F, Thieme D, Schwarz G, Sachs H, Skopp G, Franz T. Determination of hydroxy metabolites of cocaine in hair samples for proof of consumption. Drug Test Anal. 2017 Oct 10. doi: 10.1002/dta.2317.
10. Kolbrich EA, Barnes AJ, Gorelick DA, Boyd SJ, Cone EJ, Huestis MA. Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration J Anal Toxicol. 2006 Oct;30(8):501-10.
11. Chen X, Zheng, Zhan M, Zhou Z, Zhan CG, Zheng F. Metabolic Enzymes of Cocaine Metabolite Benzoylecgonine ACS Chem Biol. 2016 Aug 19;11(8):2186-94. doi: 10.1021/acscchembio.6b00277.
12. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The Cardiovascular Effects of Cocaine. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 4;70(1):101-113.
13. L Jaffe JA, Kimmel PL: Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: A critical review. Clin J Am Soc Nephrol 1: 655-667, 2006.
14. Lange RA, Hills LD: Cardiovascular complications of cocaine use. N Eng J Med 2001, 345:351-358.
15. Fokko J van der Woude Cocaine use and kidney damage NDT 2000 15:299-301.
16. Sáez CG, Olivares P, Pallavicini J, Panes O, Moreno N, Massardo T, Mezzano D, Pereira J: Increased number of circulating endothelial cells and plasma markers of endothelial damage in chronic cocaine users. Thromb Res 128: e18-e23, 2011.
17. D de Mendoza Asensi, A Jornet Rodríguez, A Carvajal Díaz, FJ Andreu Navarro, M Sala Rodó, M Cervantes García Acute renal insufficiency associated to cocaine consumption Rev Clin Esp. 2004 Apr;204(4):206-11.
18. William F. Pendergraft, Leal C. Herlitz, Denyse Thornley-Brown, Mitchell Rosner and John L. Niles Nephrotoxic Effects of Common and Emerging Drugs of Abuse Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Nov 7; 9(11): 1996–2005.
19. Akkina SK, Ricardo AC, Patel A, Das A, Bazzano LA, Brecklin C, Fischer MJ, Lash JP: Illicit drug use, hypertension, and chronic kidney disease in the US adult population. Transl Res 160: 391–398, 2012.
20. CM Nzerue, K Hewan-Lowe, L J Riley Cocaine and the kidney: A synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives . Am J of Kidney disease Vol 35, Issue 5, May 2000 pp 783-795.
21. Welch RD, Todd K, Krause GS () Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. Ann Emerg Med 1991 Ann Emerg Med. 1991 Feb;20(2):154-7.
22. Narendra Goel, James M Pullman and Maria Coco Cocaine and kidney injury: a kaleidoscope of pathology Clin Kidney J (2014) 7:513-517.
23. Karim MR, Jawairia M, Rahman S, Balsam L, Rubinstein S: Cocaine-associated acute severe hyponatremia. Clin Nephrol 75[Suppl 1]: 11–15, 2011.
24. Huerta-Alاردín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis — an overview for clinicians. Crit Care. 2005 Apr;9(2):158-69.
25. Carrasco R1, Salinas M, Rossel V. Rhabdomyolysis and acute renal failure after cocaine overdose: report of one case Rev Med Chil. 2011 Apr;139(4):480-3.
26. S Forcellini, F Fabbian, Y Battaglia,A Storari Rabdomiolisi: ruolo del nefrologo Giornale Italiano di Nefrologia 2014; 31 (6).
27. Martínez JC, Traver ML, Pérez AL, Meléndez PN. [Solution to case 37]. Cocaine-induced rhabdomyolysis Radiologia. 2012 Jan-Feb;54(1):88-90.
28. Nemiroff L1, Cormier S, LeBlanc C, Murphy N Don't you forget about me: considering acute rhabdomyolysis in ED patients with cocaine ingestion. Can Fam Physician. 2012 Jul;58(7):750-4.
29. Kudlacek O, Hofmaier T, Luf A, Mayer FP, Stockner T, Nagy C, Holy M, Freissmuth M, Schmid R, Sitte HH Cocaine adulteration. J Chem Neuroanat 2017 Oct; 83-84:75-81.
30. Christopher S. Tallarida, Erin Egan, Gissel D. Alejo, Robert Raffa, Ronald J.Tallarida, and Scott M. Rawls Levamisole and cocaine synergism: a prevalent adulterant enhances cocaine's action in vivo Neuropharmacology. 2014 Apr;79:590-5.
31. Salehi M, Morgan MP, Gabriel A Levamisole-Induced Leukocytoclastic Vasculitis with Negative Serology in a Cocaine User Am J Case Rep. 2017; 18: 641–643. Published online 2017 Jun 8. doi:

- 10.12659/AJCR.903917.
32. Pearson T1, Bremmer M, Cohen J, Driscoll M Vasculopathy related to cocaine adulterated with levamisole: A review of the literature. *Dermatol Online J.* 2012 Jul;15(7):1.
 33. Carlson AQ, Tuot DS, Jen KY, Butcher B, Graf J, Sam R, et al. Pauci-immune glomerulonephritis in individuals with disease associated with levamisole-adulterated cocaine: a series of 4 cases. *Medicine.* 2014;93:290–297.
 34. Hammond BB, Craven J. Levamisole-Adulterated Cocaine Leading to Fatal Vasculitis: A Case Report. *Crit Care Nurse.* 2017 Aug;37(4):49-57.
 35. Vishnu Mohan, Abhishek Maiti, Michael G Swaby, Sujith V Cherian Vasculitis due to levamisole-adulterated cocaine *Postgrad Med J.* 2017 Sep 29.
 36. Nolan AL, Jen KY Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure. *Diagn Pathol.* 2015 May 6;10:48. doi: 10.1186/s13000-015-0279-z.
 37. McGrath MM, Isakova T, Rennke HG, Mottola AM, Laliberte KA, Niles JL. Contaminated cocaine and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Dec;6(12):2799-805.
 38. Lemaignen A, Goulenok T, Kalamarides S, Plat A, Pfau G, Fantin B. Agranulocytosis and vasculitis in a cocaine addict: levamisole, the hidden culprit. *Rev Med Interne.* 2014 Oct;35(10):676-9. doi: 10.1016/j.revmed.2013.10.337.
 39. Hortensia Álvarez Díaz, Ana Isabel Mariño Callejo, José Francisco García Rodríguez, Laura Rodríguez Pazos, Inmaculada Gómez Buela, Ana María Bermejo Barrera ANCA-positive vasculitis induced by levamisole adulterated cocaine and nephrotic syndrome: The kidney as an unusual target. *Am J Case Rep.* 2013; 14: 557-561.
 40. S Bemnian, M Motallebi and S M Nosrati Cocaine-induced renal infarction: report of a case and review of the literature *BMC Nephrology* 2005, 6:10.
 41. Fabbian F, Pala M, De Giorgi A, Tiseo R, Molino C, Mallozzi Menegatti A, Travasoni F, Misurati E, Portaluppi F, Manfredini R Left kidney: an unusual site of cocaine-related renal infarction. A case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Mar;16 Suppl 1:30-3.
 42. Mohammed Alzubaidi, Michael Ullian, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA Renal infarction is a rare complication of cocaine abuse. Various Cocaine Induced Left Renal Infarction NKF 2016 Spring Clinical Meetings Abstracts May 2016 Volume 67, Issue 5, Page A25.
 43. R Alfaro, N Vasavada, P Pauksakon, G T Hernandez, G R Aronoff Cocaine-induced acute interstitial nephritis: A case report and review of the literature *J Nephropathol.* 2013 Jul;2(3):204-9.
 44. Bahaa Aldeen M, Talibmamury N, Alalusi S, Nadham O, Omer AR, Smalligan RD When Coke Is Not Hydrating: Cocaine-Induced Acute Interstitial Nephritis *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014 Sep 30;2(3):2324709614551557.
 45. Gu X, Herrera GA. Thrombotic microangiopathy in cocaine abuse-associated malignant hypertension: report of 2 cases with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:1817–1820.
 46. Lamia R, El Ati Z, Ben Fatma L, Zouaghi K, Smaoui W, Rania K, Krid M, Ben Hmida F, Béji S, Ben Moussa F. Malignant hypertension-associated thrombotic microangiopathy following cocaine use. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016 Jan;27(1):153-6. doi: 10.4103/1319-2442.174195.
 47. Gu X, Herrera GA. Thrombotic microangiopathy in cocaine abuse-associated malignant hypertension: report of 2 cases with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Dec;131(12):1817-20.