

Droghe d'abuso e rene

Articoli Originali

**Giuliano Boscutti¹, Vittorio Di Maso², Alessandra Marega¹, Ugo Gerini², Alberto Zacchi³,
Francesco Bianco²**

1 Struttura Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale Azienda Sanitaria
Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Ospedale Santa Maria della Misericordia di Udine
2 Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI),
Ospedali di Cattinara e Maggiore di Trieste
3 Struttura Complessa di Anatomia ed Istologia Patologica Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano
Isontina (ASUGI), Ospedale di Cattinara di Trieste



Giuliano Boscutti

Corrispondenza a:

Giuliano Boscutti
S.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Ospedale S. Maria della Misericordia di Udine, ASUFC;
piazzale S. Maria della Misericordia 15 Udine.
E-mail: giuliano.boscutti@asufc.sanita.vg.it

ABSTRACT

Presentiamo un caso di insufficienza renale acuta con necessità di Trattamento dialitico in un paziente tossicodipendente in terapia di mantenimento con Metadone.

Il caso ci consente di analizzare gli effetti renali delle principali droghe di abuso, sottolineando lo spostamento avvenuto dalle quattro "vecchie sorelle" (ovvero Marijuana, Cocaina, Eroina e Anfetamine) alle nuove droghe sintetiche (soprattutto Catinoni e Cannabinoidi sintetici) con i problemi di grande diffusione, facile ottenimento, mancata regolamentazione e difficile riconoscimento analitico che sollevano importanti interrogativi medici e legali. Dal punto di vista del Nefrologo è fondamentale alzare la guardia per fare emergere questo tipo di patologia ed estendere le indagini cercando comunque di riconoscere le sostanze potenzialmente in causa.

PAROLE CHIAVE: Danno renale acuto; Insufficienza renale acuta; Droghe d'abuso; Rabbdomiolisi

Introduzione

Per definire i rapporti tra droghe di abuso e rene è necessario innanzitutto caratterizzare e definire le proprietà delle sostanze di cui andiamo a trattare. Come vedremo per alcune di queste i confini tra farmaco e sostanza di abuso sono labili, definiti talora soltanto dal setting di utilizzo della sostanza.

Cerchiamo allora per un primo inquadramento di utilizzare gli strumenti moderni di ricerca medica che utilizziamo ogni volta che facciamo una ricerca bibliografica.

Se utilizziamo PubMed con la definizione di ingresso di “street drugs/recreational drugs” il vocabolario MESH ci restituirà “Illicit Drugs” e spiegherà che si tratta di “sostanze prodotte, ottenute o vendute illegalmente”, sottolineandone poi la frequente “grossolana impurità fonte di tossicità inaspettate” [1]. Il termine è stato introdotto fin dal 1977, ma la voce è stata modificata recentemente (2020) eliminando i riferimenti alle motivazioni che inducono all’uso in precedenza riportate nella definizione, concentrandosi sulla illiceità di tali sostanze. Il termine precisa inoltre che la natura illegale può scaturire anche dal fatto di essere farmaci forniti in assenza di prescrizione. Da questo punto di vista nella letteratura si può distinguere in effetti un utilizzo improprio (“misuse” di farmaci prescritti, ad esempio analgesici, in dosi non appropriate) da un abuso (“abuse” cioè l’uso ai fini di ottenere un effetto psicotropo: euforia o alterato stato mentale o evitare la crisi di astinenza).

Il sito italiano dei Carabinieri, quindi di una capillare forza pubblica impegnata nella prevenzione e repressione del fenomeno, riporta la definizione WHO che definisce sostanze stupefacenti “sostanze di origine vegetale o sintetica che agendo sul sistema nervoso centrale provocano stati di dipendenza fisica e/o psichica” sottolineando quindi l’effetto centrale ed i fenomeni di dipendenza e tolleranza [2]. A partire dall’effetto sul SNC ne deriva la suddivisione in droghe deprimenti, stimolanti ed allucinogene (tabella 1).

OPPIACEI	STIMOLANTI	DEPRESSIVI	ALLUCINOGENI	CANNABIS e derivati
Oppio	Cocaina	Barbiturici	Mescalina	Marijuana
Morfina	Amfetamine	Tranquillanti	L.S.D.	Hashish
Eroina	Crack	–	2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamine (DOM)	Olio di hashish
Metadone	–	–	Ecstasy o M.D.M.A.	–

Tabella 1 (modificata da <http://www.carabinieri.it>)

L’alcool etilico ha un ruolo di primo piano essendo una droga legale, socialmente accettata, con una diffusione amplissima ed una severa sequela di patologie principalmente a carico del SNC ed epatiche, ma anche cardiache e, con minore impatto e meno sottolineate, renali [3; 4].

Il caso clinico

Maschio di 37 anni seguito dal SERT in trattamento con Metadone. A domicilio comparsa di febbre ed agitazione psicomotoria con possibile crisi comiziale che lo induce a presentarsi in Pronto Soccorso. Esegue TC cranica priva di reperti patologici. All’ EEG: discreti segni di sofferenza encefalica diffusa; assenza di grafoelementi irritativi tipici. Gli esami urgenti eseguiti evidenziano glicemia 271 mg/dl, Urea 21 mg/dl, creatininemia 1,1 mg/dl; sodiemia 138 mEq/l, potassiemia 3,64 mEq/l; bilirubina totale 0,52 mg/dl; AST (GOT) 22 U/l; ALT (GPT) 19 U/l; PCR 3,2 mg/l. Veniva inoltre

eseguita una rachicentesi (rivelatasi un poco indaginosa) che al esame chimico-fisico mostrava un liquor torbido, rosato; glucosio 96 mg/dl, proteine 107 mg/dl, con 75/ul elementi nucleati per il 72% polinucleati e 28% mononucleati (insieme con la segnalazione di numerose emazie e possibili elementi figurati dal sangue per probabile contaminazione). Il colturale era poi risultato negativo mentre la colorazione di Gram mostrava emazie (++) e leucociti (+). La Nested Multiplex PCR per batteri (Pneumococco, Meningococco, Streptococcus Agalactiae, Listeria, E.Coli, Haemofilus Influenzae), per virus (CMV, Enterovirus, Herpes Simplex 1 e 2, Human Herpesvirus 6, Human parechovirus, Varicella Zoster) e Torula Neoformans era negativa.

Le sierologie per Borrelia e per HCV risultavano negative mentre del pattern per il Virus B della Epatite erano positivi soltanto gli anticorpi anti HBsAg ad alto titolo (858 mUI /ml), esito di verisimile vaccinazione.

Ricoverato in Reparto semiintensivo già il giorno seguente, a diuresi conservata, la creatininemia saliva rapidamente (5,45 mg/dl); Urea 65 mg/dl; AST (GOT) 133 U/l; ALT (GPT) 33 U/l; PCR 49,9 mg/l; Procalcitonina 0,81 ng/ml; CK totali 12615 U/l; Mioglobina 11414,5 ug/l. Il quadro era a questo punto suggestivo di una sepsi e diagnostico di rhabdomiolisi associata inducendo ad iniziare una CRRT isovolemica previo cateterismo venoso femorale. Un esame a fresco del sedimento urinario da parte del Nefrologo mostrava massiva cristalluria di urati con presenza di cellule tubulari molto danneggiate spesso raccolte a formare cilindri; l'esame chimico-fisico urinario mostrava marcata positività per emoglobina in assenza di emazie.

Già in Pronto soccorso era stati eseguiti i dosaggi di Benzodiazepine urinarie (1264 ng/ml; coerenti con la terapia della crisi convulsiva), Metadone urinario (>1000 ng/ml; coerente con la terapia cronica in atto), Cannabinoidi urinari (>100 ng/ml; <50 negativo) mentre negative risultavano le ricerche urinarie di Oppiacei, Cocaina, Barbiturici e Anfetamine.

Il giorno seguente gli indici di miolisi apparivano in ulteriore incremento (CPK 75218 U/l; mioglobinemia 11414,5 ug/l; AST (GOT) 565 U/l) con quadro emodinamico stabile e diuresi attiva in terapia con diuretico.

In terza giornata proseguendo CRRT creatininemia 4,43 mg/dl; Urea 64 mg/dl; AST (GOT) 495 U/l; ALT (GPT) 127 U/l; CK Totali 49818 U/l; Mioglobinemia 6910 ug/l. PCR 25 mg/l. Hb 10,1 g/dl; GB 15000/ul.

In quinta giornata proseguendo terapia sostitutiva con HD intermittente veniva trasferito in Nefrologia ed in 8^a giornata veniva sottoposto ad agobiopsia renale sx ecoguidata real time: la manovra era priva di complicanze.

Questa mostrava frustoli di parenchima renale comprendenti, nei vari livelli istologici esaminati, sino a 27 glomeruli con aspetti ischemici e congesti. Il quadro morfologico era dominato (Fig.1) da fenomeni di necrosi tubulare con aspetti rigenerativi, detriti cellulari endotubulari ed un intenso infiltrato tubulo/peritubulare linfo-monocitario ed eosinofilo in presenza di cilindri pigmentati (mioglobina). Minima fibrosi interstiziale. I vasi arteriosi, specialmente quelli di piccolo calibro, presentano note di ispessimento parietale. L'esame tramite immunofluorescenza diretta (IFD) ha evidenziato alcuni aspetti aspecifici (deboli depositi capillari di IgA e focali deboli depositi capillari di C3 e IgM) ed è apparso negativo per C1q, C4, IgG e per le catene leggere (Kappa e Lambda). L'insieme dei reperti, anche in considerazione dei dati clinici, appare riferibile ad una necrosi tubulare acuta (esotossica) associata a mioglobinuria.

Seguiva una breve fase poliurica con miglioramento della funzione renale che consentiva la sospensione del trattamento dialitico e la rimozione del cvc femorale. Il decorso ulteriore era complicato da una broncopolmonite basale destra trattata la quale in 20^a giornata veniva dimesso

con creatininemia 2,0 mg/dl. A 30 giorni dalla dimissione la creatininemia era 1,24 mg/dl e l'esame urine era privo di alterazioni.

Il caso presentato è insieme classico di una frequente forma di tossicità renale in corso di abuso di sostanze psicotrope (NTA con cilindruria in corso di mioglobinuria) ma negative erano le ricerche delle droghe d'abuso più classiche coinvolte in questi quadri (Oppiacei, Cocaina, Anfetamine).

Cerchiamo prima di tutto di esaminare le sindromi renali associate all'abuso di droghe.

OPPIACEI:

Dalla incisione della capsula immatura del papavero da oppio (*Papaver Somniferum*), originario della Anatolia, si ottiene un lattice che si rapprende all'aria formando una massa gommosa brunastra che può essere formata in pani o per ulteriore essiccazione trasformata in polvere: è questo l'oppio grezzo il cui primo uso medico era stato il trattamento della dissenteria. L'oppio grezzo può già essere fumato senza ulteriori trasformazioni e questo utilizzo si era diffuso principalmente in oriente nel XVIII° secolo; esso contiene circa una trentina di alcaloidi naturali, di cui il più potente è la morfina (estratta da Sertürner nel 1806). La sua azione è mediata dal legame a recettori specifici nel SNC (Recettori Oppioidi i cui normali ligandi sono i cosiddetti oppioidi endogeni: endorfine, encefaline e dinorfine) appartenenti a tre tipi diversi (m, il principale; k e d). La morfina può essere sottoposta ad un processo chimico di acetilazione ottenendo la diacetil-morfina o Eroina che si caratterizza per la maggiore liposolubilità con più rapida penetrazione nel tessuto nervoso con intenso effetto psicotropo. Il Metadone, oppioide sintetico, è caratterizzato da efficacia per via orale analoga alla morfina e lunga durata di azione nella soppressione dei sintomi da astinenza; la crisi da astinenza di questo farmaco è a sua volta caratterizzata da sintomi più lievi ma di maggiore durata. I farmaci morfinosimili inducono analgesia, sonnolenza, cambiamento dell'umore e obnubilazione; alcuni provocano euforia. La prima somministrazione di morfina può essere peraltro spiacevole associandosi a nausea e vomito. Sono caratterizzati da tolleranza e dipendenza fisica; la intossicazione acuta da coma, miosi pupillare e depressione respiratoria.

L'Eroina, principale oppiaceo di abuso, non ha applicazioni terapeutiche; per la sua assunzione può essere sniffata, assunta per os, fumata, iniettata in vena da sola o associata alla cocaina, iniettata sottocute (skinpopping). Data la sua linea di produzione completamente illegale si caratterizza per la impurità sia chimica per la presenza di additivi ed adulteranti (mannitolo, saccarosio, glucosio, lattosio, caffeina etc.) che microbiologica con possibilità di trasmettere nell'uso parenterale Epatite B e C, HIV, endocarditi batteriche e fungine, infezioni cutanee e sepsi da piogeni.

Le complicanze renali dell'uso di oppiacei sono numerose (tabella 2) e comprendono la Rabbdomiolisi con insufficienza renale acuta in corso di mioglobinuria; questa è in genere determinata dalla perdita di coscienza con lunga permanenza a terra con ischemia dei muscoli, vasi muscolari e nervi sottoposti a pressione diretta.

Quadri renali associati con l'abuso parenterale di Eroina:	
1) Glomerulosclerosi Focale e Segmentaria (FSGS)	5) Nefrite interstiziale (anche granulomatosa)
2) Glomerulonefrite Membrano Proliferativa (MPGN)	6) Amiloidosi
3) Glomerulonefrite a lesioni minime	7) Vasculiti
4) Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA	8) IRA mioglobinurica

Tabella 2: Quadri renali segnalati in letteratura come associati all'abuso parenterale di eroina

Tuttavia i quadri renali segnalati sono tanti e diversi e tra essi è interessante rivalutare la storia della glomerulonefrite associata (Heroin Associated Nephropathy o HAN), una forma ampiamente

proteinurica con sindrome nefrosica descritta per la prima volta nel 1970 [5]. Nell'abstract erano riportati tre casi (2 eroinomani ed un cocainomane) con apparenti lesioni minime; successivamente ad una seconda biopsia uno sviluppa una glomerulonefrite membranosa.

Le segnalazioni successive mostrano tuttavia quadri di volta in volta diversi: GNMP con depositi di IgM e complemento, GN con aspetti di GN acuta, GSFS, glomerulosclerosi globali.

Dal punto di vista clinico quando strettamente definita si caratterizzava per una massiva proteinuria, più spesso con S. Nefrosica, che compariva dopo protratto uso di eroina (anni). Si trattava di una forma resistente alla terapia immunosoppressiva, spesso con presenza all'esordio di IRC e rapida evoluzione verso l'uremia in 6-48 mesi.

In realtà nel tempo la descrizione della HAN deviava decisamente tra le due sponde dell'Atlantico.

Negli Stati Uniti viene segnalata con grande prevalenza in questo quadro una GSFS; si tratta soprattutto di pazienti di razza nera [6]. Il quadro appare privo di aspetti proliferativi, di solito senza depositi immuni ma talora con IgM e C3 focale e segmentario. Un ulteriore confondente viene ad essere in seguito la positività HIV.

In Europa viceversa a prevalere è una GNMP [7]; si tratta di pazienti di razza bianca, caratterizzati da positività per HCV, talora HBsAg ed HIV.

Nel tempo si è assistito alla scomparsa quasi completa alla fine degli anni '80 dei casi di HAN. A ciò avrebbero contribuito l'epidemia di HIV con l'incremento di casi di HIVAN, le misure igieniche correlate all'HIV stessa, la migliore purezza della eroina, il riconoscimento che le forme di GNMP in pazienti HCV + erano evidentemente correlate all'infezione (crioglobulinemiche o meno che fossero) [8].

Dagli studi sperimentali effettuati nel tempo emerge che le cellule mesangiali non sono in grado di metabolizzare l'eroina [9]; tuttavia la morfina riduce l'attività delle 72 kDa metalloproteinasi riducendo la degradazione della matrice mesangiale, stimola la proliferazione delle cellule mesangiali e la sintesi di collagene [10]. Riduce l'efficacia della fagocitosi delle macromolecole ed aumenta la deposizione di IC nel mesangio [11].

Un'altra rara complicanza renale dell'abuso parenterale di oppiacei severamente proteinurica e di solito con IRC evidente già all'esordio è la Amiloidosi; si tratta di una Amiloidosi AA associata ad infezioni croniche, soprattutto cutanee negli "Skin Poppers". La prognosi è pessima sia dal punto di vista del rene che per quanto riguarda la sopravvivenza complessiva [12] con il 65% dei pazienti in dialisi entro un mese dalla diagnosi ed una mortalità per sepsi vicina al 50% con una mediana di sopravvivenza di 19 mesi.

Un nuovo problema emergente nasce ora dalla prescrizione medica di farmaci psicotropi, benzodiazepine ma anche oppiacei per il trattamento del dolore, in pazienti anziani che tende a trasformarsi successivamente in abuso [13]. Si tratta più spesso di donne anziane, che vivono sole con molteplici problemi di salute e spesso trattate con polifarmacia, talora con precedenti psichiatrici. La riduzione del filtrato glomerulare in questo quadro può essere un fattore aggravante se si confronta l'uso dei FANS vs l'uso degli oppiacei, associato con un aumento delle ospedalizzazioni e della mortalità complessiva [14].

COCAINA:

Estratta dalle foglie di un arbusto sudamericano, più esattamente Boliviano, (Erythroxyton Coca) è attualmente la droga più usata negli USA. Si calcola che 23 milioni di americani l'abbiano provata

almeno una volta; 3,6 milioni sarebbero i consumatori abituali. Uno studio sulla popolazione universitaria ha mostrato un 6% di users [15].

Possiamo distinguere due forme di Cocaina: la Cocaina Idrocloruro, solubile in acqua e instabile al calore, somministrabile per via orale, endovenosa e per inalazione e la Cocaina alcaloide (Freebase, Crack), ottenuta per alcalinizzazione del sale, non idrosolubile e stabile al calore che deve essere fumata. La prima inizia il suo effetto in 1-5 minuti e raggiunge il picco in 20-60 minuti mentre il Crack inizia il suo effetto in secondi raggiungendo il picco in un minuto.

La Cocaina agisce con effetto simpaticomimetico per blocco del reuptake di Dopamina per combinazione col recettore deputato al riassorbimento per cui il mediatore resta nello spazio sinaptico più a lungo prolungando così l'effetto dopaminergico sulla cellula postsinaptica [15].

L'attivazione simpatica si traduce in un effetto stimolante ed euforizzante.

Ne possono conseguire effetti collaterali importanti a livello sistemico (tachicardia, ipertensione arteriosa, tachipnea, ipertermia, midriasi, agitazione, delirio, reazioni psicotiche) Cardiac (Scompenso ventricolare sx, Endocardite, Miocardite, dissecazione aortica, Infarto, aritmie, arresto cardiaco) Neurologico (agitazione, iperattività, TIA, Ictus, convulsioni) Respiratorio (edema polmonare acuto, ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, emorragie, infarti) del Tratto Gastroenterico (ischemia mesenterica, epatite, necrosi epatica) Vascolari (vasculiti, trombosi, tromboflebiti) e, non ultima, la Rabdomiolisi [16]. A livello Renale gli effetti della Cocaina sono mediati dal rilascio di catecolamine e dal incremento dello stress ossidativo che aumentano il fabbisogno metabolico mentre la contemporanea attivazione del RAS e del sistema delle endoteline e la inibizione della vasodilatazione indotta da Ossido Nitrico induce un vasospasmo e conseguente ischemia; su questo si sovrappone ed integra un effetto procoagulante e di aggregazione piastrinica attivati attraverso incremento del trombossano e riduzione della antitrombina III.

La cocaina è in effetti un potente vasocostrittore che agisce attraverso la inibizione centrale dell'uptake sinaptico di catecolamine, il blocco del re-uptake di noradrenalina nelle terminazioni periferiche ed il rilascio di catecolamine dalla midollare surrenale.

Non sorprende allora che nel quadro della tossicità acuta dominano essenzialmente la insufficienza renale acuta in cui rabdomiolisi, ipertensione maligna e microangiopatia trombotica fanno la parte del leone anche se talora può esserci anche una più rara nefrite interstiziale acuta [17] a sostenere il quadro. La possibilità del raro infarto renale deve essere sempre tenuta presente in questo setting, annunciato da dolore lombare e/o al fianco, macroematuria incremento della creatinemia e delle LDH [18; 19]. La rabdomiolisi da cocaina presenta eziologia multifattoriale; il sospetto deve sorgere principalmente in presenza di ipertermia, convulsioni, agitazione o ottundimento del sensorio. La diagnosi si basa sull'incremento degli enzimi muscolari (CPK, LDH) nel siero [19]; un'altra chiave diagnostica è il rilievo di positività degli stick urinari per l'emoglobina in assenza di globuli rossi all'esame microscopico delle urine, che può corrispondere alla presenza di mioglobina.

Nella Insufficienza Renale Cronica l'uso di cocaina si associa peraltro a scarso controllo pressorio, progressione più rapida delle nefropatie con IRC, aumentata morbilità e mortalità, aumentata incidenza di infezioni nei dializzati [15]. È descritto un aumento della sclerosi/fibrosi a livello glomerulare che troverebbe giustificazione nella inibizione della sintesi della metalloproteinasi-2 con ridotta degradazione della matrice mesangiale, incremento dello stress ossidativo per riduzione del contenuto in glutazione nelle cellule renali in coltura e la attivazione del RAS con stimolo della produzione di TGF- β [20].

Infine la cocaina sembra accelerare l'aterogenesi sia a livello renale che a livello sistemico nell'animale da esperimento e nell'uomo [15-17; 21-23].

CANNABIS:

Al genere Cannabis appartengono piante di specie diverse (Cannabis Indica, Cannabis Sativa) (Figura 1) che erano coltivate in passato per ottenerne fibre tessili (Canapa).



Figura 1: Coltivazione di Cannabis

Esistono numerose cultivar a diverso contenuto di TetraHidroCannabinolo (THC), che insieme al Cannabidiolo costituiscono i più abbondanti fitocannabinoidi; dalla resina della pianta si ricava l'Hashish, più potente, mentre dalle infiorescenze femminili si ottiene la Marijuana. Vengono più spesso fumate con completa combustione oppure riscaldate e vaporizzate, anche attraverso sigarette elettroniche, ed assorbite per via respiratoria ma possono anche essere assunte per ingestione con effetto più lento ma di maggior durata. Gli effetti dei fitocannabinoidi sono mediati da due diversi recettori: CB1 e CB2. Il THC, principale componente psicoattivo della cannabis, è parziale agonista di entrambi [24]. Il rene presenta recettori CB1 e CB2 i cui effetti fisiologici sono poco conosciuti; CB1 è stato identificato nell'uomo nelle cellule dei tubuli convoluto prossimale, distale e collettori mentre CB2 è stato identificato in coltura sulle cellule mesangiali, tubulari prossimali ed in alcuni casi sui podociti in coltura [25]. I cannabinoidi avrebbero inoltre un effetto vasodilatatore sulla vascolatura renale non mediato da un meccanismo recettoriale. Da oltre 10 anni in Italia i medici possono prescrivere preparazioni magistrali contenenti sostanze attive vegetali a base di cannabis per uso medico da prepararsi in strutture preposte; dal 2007 è possibile l'importazione di diversi farmaci registrati altrove contenenti fitocannabinoidi. Dal 2014 lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze produce una canapa indicata come FM2. Non esistendo indicazioni autorizzate la prescrizione avviene sotto responsabilità del medico che deve raccogliere il consenso informato e indicare sulla ricetta le esigenze particolari che ne giustificano l'utilizzo. Come previsto dal Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015, la prescrizione di cannabis "a uso medico" in Italia è limitata al suo impegno nel dolore cronico principalmente neurogeno e quello associato a sclerosi multipla oltre che a lesioni del midollo spinale; alla nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV; come stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa; effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie abituali; riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette [26]. Ne è stato anche preconizzato l'utilizzo per trattare alcuni sintomi presenti nella insufficienza renale cronica terminale e per ridurre l'utilizzo di oppioidi in questo quadro [27]. Quanto alla possibile patologia renale acuta o cronica nei consumatori abituali i dati sono al momento attuale non indicativi [28] se si escludono le forme in genere pre-renali secondarie alla peraltro rara "Cannabinoid Hyperemesis

Syndrome”[29]. Perfino nel problematico campo del trapianto di rene né l’uso nel ricevente [30] né nel donatore vivente [31] pare avere effetti sulla sopravvivenza del paziente, del donatore o del rene trapiantato.

ALLUCINOGENI: LSD E PSILOBICINA:

Se la Dietilamide del Acido Lisergico (LSD), potente serotoninergico, è attualmente studiata per le sue potenzialità di utilizzo come farmaco psichiatrico [32] tuttavia l’interesse nefrologico appare trascurabile salvo una segnalazione di rbdomiolisi associata più all’uso della camicia di forza come contenimento di uno stato di agitazione dissociativa che alla sostanza in sé [33]. Più interessanti per il nefrologo appaiono i funghi del genere *Psilocybes* (Magic Mushrooms) di cui i più noti interessano le americane essendo famoso lo *Psilocybes Cubensis* un fungo sudamericano già conosciuto dagli Aztechi. Sono segnalati infatti casi di rbdomiolisi associata con l’assunzione [34, 35]. Bisogna sapere che in Italia esiste una varietà della specie, spontanea (*Psilocybe Semilanceata*) o funghetto comune che ha le stesse proprietà. Altri prodotti d’ abuso sono i solventi che, sniffati in colle, vernici etc. danno sintomi simili alla intossicazione alcoolica con anche brevi fenomeni allucinatorii. In particolare il Toluene è stato associato a numerose manifestazioni renali (principalmente interstiziali dalla Sindrome di Fanconi alla acidosi tubulare distale ma anche forme glomerulari proteinuriche e fino alla sindrome di Goodpasture) [36].

ANFETAMINE E ECSTASY:

L’anfetamina (MDA: 3,4 Metilen Dioxy Anfetamina) è un farmaco con proprietà anoressizzanti e psicostimolanti. Agonista indiretto del sistema catecolaminergico, agisce soprattutto a livello centrale inibendo la ricaptazione di noradrenalina e dopamina dalla fessura sinaptica. La sua azione si traduce quindi in una maggiore permanenza di neurotrasmettitore a livello sinaptico. Molto simile (differisce dalla MDA soltanto per la presenza di un metile sul gruppo amminico) la MDMA (3,4-metilenediossimetamfetamina), più comunemente nota come Ecstasy è una metanfetamina dagli spiccati effetti eccitanti ed entactogeni (aumenta la socialità e la emotività), anche se non propriamente allucinogeni [37]. Sono farmaci di sintesi, assunti per via orale, spesso in “rave party” con balli di gruppo protratti; l’iperattività fisica in ambienti caldi può condurre ad ipertermia. Inoltre nell’animale da esperimento l’MDMA può dare febbre. Effetti indesiderati lievi sono anoressia, nausea, vomito, cefalea, trisma, e crampi. Più severe convulsioni, iperpiressia, disfunzione epatica, rbdomiolisi, coagulazione intravascolare disseminata ed IRA.

NUOVE DROGHE SINTETICHE: CATINONI E CANNABINOIDI:

Il qat (*Catha edulis*), è una pianta originaria dell’Etiopia diffusa nella penisola Arabica. La sua coltivazione e l’uso sono molto presenti in Yemen. Le foglie contengono un alcaloide (Catinone) dall’azione stimolante, che causa stati di eccitazione e di euforia, e provoca dipendenza. La sostanza, simil-anfetaminica, ha spiccato effetto psicotropo, euforizzante e spegne fame e fatica; ha anche un importante effetto analgesico. I Catinoni sintetici [38] sono sostanze prodotte chimicamente che riproducono questi effetti; ne esistono un numero molto grande (Methcatinone, Methedrone, Methylone etc.) ed anzi per essere più chiari ne vengono sintetizzati continuamente di nuovi. Non sono conosciuti e quindi non sono formalmente illegali; vengono commercializzati per uso animale e comunque non umano, prodotti il più spesso in Asia e facilmente reperibili in Internet indicati con nomi di fantasia o con nomi generici (Salt Baths). Il fatto di essere sostanze sempre nuove e diverse fa sì che non siano comunemente dosate nei liquidi biologici. La tossicità è per alcuni versi simile a

quella delle anfetamine (tachicardia, ipertensione, agitazione psicomotoria, aggressività etc.) mentre a livello renale si possono avere incrementi della creatininemia con quadri di insufficienza renale acuta, iposodiemia, iperpotassiemia, iperuricemia; si può avere un danno muscoloscheletrico fino alla rhabdomiolisi. Allo stesso modo i cannabinoidi sintetici [39] sono anche essi prodotti chimicamente ed interagiscono con i recettori dei cannabinoidi con potenza simile o anche di molto superiore al prodotto naturale ed hanno strutture diverse tali da non essere rilevati dagli abituali dosaggi. Sono indicati con nomi generici (legal Highs; Erbal Highgs; spices), talora con sigle (K2, K3) o nomi di fantasia e possono essere facilmente ottenuti in Internet, indicati il più spesso come misture di vegetali cui sono stati addizionati “non per uso umano”, che possono essere fumati ma anche come compresse, capsule o polveri ingeribili oppure liquidi da utilizzare nelle “sigarette elettroniche” [40]. Se ne conoscono oltre 200 e se ne sintetizzano continuamente di nuovi; la loro diffusione è stata ampia soprattutto tra i giovani. Gli effetti sono spesso “individuali” dipendendo da dosi e vie di somministrazione. Comprendono sedazione, atassia, midriasi, tachicardia, euforia, agitazione psicomotoria ma anche allucinazioni, deliri, convulsioni, rhabdomiolisi, depressione respiratoria, insufficienza renale acuta [41]. Ancora una volta i comuni esami tossicologici (compreso il dosaggio del THC) risultano negativi.

LA KETAMINA:

La Ketamina è un anestetico dissociativo che induce depressione del sistema talamo-corticale e attivazione del sistema limbico; la sua indicazione è principalmente per piccoli interventi in cui induce una ridotta inibizione respiratoria con anche il mantenimento di riflessi protettivi delle vie aeree (specie uso pediatrico e veterinario). L'uso è limitato dalla induzione nella fase di risveglio di uno stato sognante vivace (piacevole o spiacevole) fino a veri e propri stati allucinatorii. Ha effetti antidepressivi e sono in corso sperimentazioni per l'utilizzo in psichiatria e del tutto recentemente un suo enantiomero è stato infine approvato dalla FDA per l'utilizzo nelle depressioni resistenti alle usuali terapie [42]. Con dosi inferiori a quelle per uso anestetico somministrate per via endovenosa, intramuscolare, attraverso la mucosa nasale o aggiunte al fumo può essere utilizzata come droga d'abuso per esaltare l'esperienza sessuale in rave parties e per ottenere effetti di estraniamento (K-hole) con sensazione di “uscita dal corpo” [43]. Gli effetti acuti della Ketamina includono tachicardia, ipertensione, aumento della frequenza o depressione respiratoria, aumento delle secrezioni bronchiali, nausea e vomito. Può associarsi a rhabdomiolisi inducendo ipertono muscolare e agitazione psicomotoria [44]. Nell'uso cronico presenta in particolare una tossicità gastroenterica probabilmente diretta che si esprime con dolore epigastrico, dilatazione delle vie biliari e colestasi. Per il Nefrologo sono però soprattutto interessanti i danni a carico del tratto urinario causati dall'abuso cronico. Il primo report di una sindrome urologica risale al 2007 [45]; da allora numerosi sono i report in letteratura. I sintomi riportati comprendono disuria, pollchiuria, urgenza, incontinenza e macroematuria. La vescica è l'organo più spesso coinvolto e la cistoscopia può evidenziare eritema, edema ed ulcerazioni mentre le biopsie possono mostrare infiltrati eosinofili ed infiltrazione di mastocellule. La radiologia può dimostrare una vescica di volume ridotto con parete ispessita con l'infiammazione che si estende a livello perivescicale. A livello renale vi può essere evidenza di idronefrosi e insufficienza renale. Anche in questo caso prevale l'ipotesi di una tossicità diretta del farmaco e/o dei metaboliti. Il tempo necessario sarebbe di 1-4 anni.

Tornando al caso clinico

Nel tentativo di chiarire il più possibile il quadro del nostro paziente abbiamo esteso i dosaggi alle droghe non comunemente ricercate.

Abbiamo inviato pertanto un campione urinario raccolto all'inizio della nostra storia ad un laboratorio specializzato per la ricerca di Catinoni Sintetici; questa risultava negativa; il laboratorio però precisava nel suo referto che le analisi eseguite non potevano essere considerate esaustive per tutti i catinoni continuamente immessi sul mercato clandestino. Inoltre segnalava che nel contesto delle analisi eseguite era emersa invece la presenza di Ketamina e del suo metabolita Norketamina.

Conclusioni

Il caso presentato era paradigmatico di come sia mutato il quadro dell'abuso di sostanze a scopo voluttuario negli ultimi 20 anni; non più solo le sostanze note ben classificate e sottoposte a controlli che possiamo dosare facilmente nei nostri presidi ma una pletera di nuove sostanze che sfuggono ai controlli e che non risultano nemmeno formalmente illegali. Il problema che ne scaturisce è enorme in quanto si continuano a dosare le quattro "vecchie sorelle" ovvero Marijuana, Cocaina, Eroina e Anfetamine mancando così di poter rivelare le droghe di abuso più diffuse attualmente.

Se pensiamo soltanto ai test di controllo obbligatori per molte professioni ci rendiamo conto di quanto sia pericolosa questa condizione di "invisibilità" delle droghe sintetiche. Oltretutto le droghe sintetiche possono rappresentare porte di ingresso a sindromi psichiatriche severe.

Naturalmente gli "abuser" sono il più delle volte consumatori di molteplici sostanze ed anche per questo in presenza di patologie suggestive non ci si deve fermare alle sostanze più "classiche".

Dal punto di vista più strettamente nefrologico l'invito deve essere a intensificare il più possibile le ricerche nei casi sospetti di nefrotossicità da sostanze d'abuso in quanto questi pazienti spesso sono esposti a sostanze diverse e molteplici sono i danni possibili correlati ad esse.

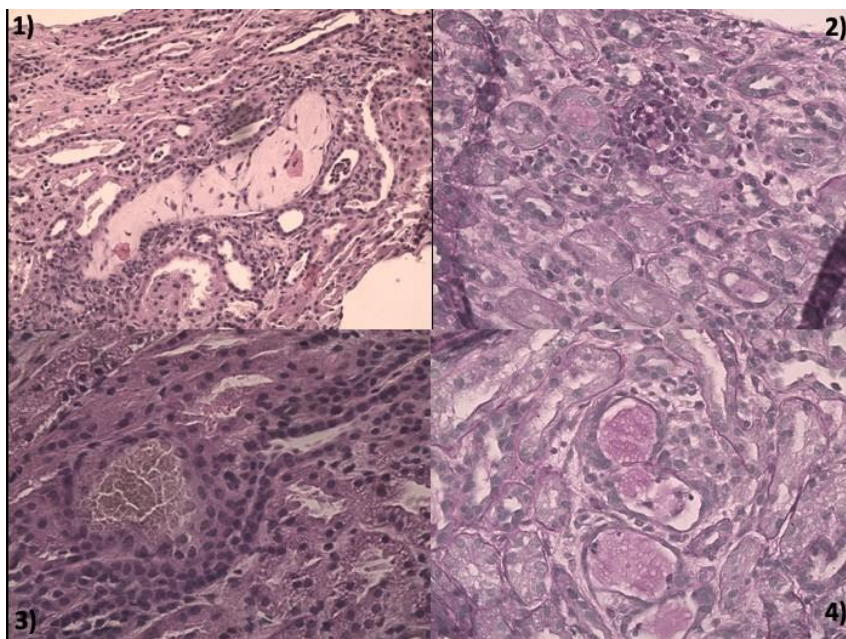


Figura 2: Aspetti di danno tubulare correlati con mioglobinuria. 1) cilindro ialino endotubulare con detriti cellulari ed assottigliamento di parete in presenza di aspetti infiammatori acuti tubulari e peritubulari. EE 20X. 2) infiltrato linfo-monocitario e granulocitario anche eosinofilo peritubulare con aggressione della parete del tubulo. PAS 40X. 3) cilindri granulari eosinofili (mioglobina) EE 40X. 4) danno tubulare con aree di rarefazione ed assottigliamento epiteliale ed altre di rigenerazione. PAS 40X

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=street+drugs%2FRecreational+drugs>.
2. <http://www.carabinieri.it/cittadino/consigli/tematici/questioni-di-vita/tossicodipendenza-da-sostanze-stupefacenti/le-principali-droghe>.
3. De Marchi S, Cecchin E., Basile A., Bertotti A., Nardini R., Bartoli E.: Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse-effects of abstinence. *N Engl J Med* 329, 1927-34, 1993.
4. Varga ZV, Matyas C., Paloczi J., Pacher P.: Alcohol Misuse and Kidney Injury: Epidemiological Evidence and Potential Mechanisms. *Alcohol Res* 38 (2), 283-88, 2017.
5. Mc Ginn JT et Al: Nephrotic syndrome in heroin and cocaine addicts (Abs.). *Clin Res* 18: 699A, 1970.
6. Rao TKS, Nicastrì, AD, Friedman EA : Natural History of Heroin-Associated Nephropathy. *N Engl J Med*: 290:19-23, 1974.
7. Do Sameiro Faria M, Sampaio S, Faria V and Carvalho E: Nephropathy associated with heroin abuse in Caucasian patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2308–2313, 2003.
8. Friedman E, Tao TK: Disappearance of uremia due to heroin-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 25(5):689-93, 1995.
9. Singhal PC, Gibbons N, Abramovici M: Long term effects of morphine on mesangial cell proliferation and matrix synthesis. *Kidney International*, Vol. 41, 1560-1570, 1992.
10. Sagar S, Sorbi D, Arbeit LA, Singhal PC: Morphine modulates 72-kDa matrix metalloproteinase. *Am J Physiol.* 267(4 Pt 2):F654-9, 1994.
11. Patel J, Manjappa N, Bhat R, Mehrotra P, Bhaskaran M, Singhal PC: Role of oxidative stress and heme oxygenase activity in morphine-induced glomerular epithelial cell growth. *Am J Physiol Renal Physiol.* 285(5):F861-9, 2003.
12. Connolly JO, Gillmore JD, Lachmann HJ, Davenport A, Hawkins PN, Woolfson RG: Renal amyloidosis in intravenous drug users. *QJM.* Nov;99(11):737-42, 2006.
13. Simoni-Wastila L, Yang HK: Psychoactive drug abuse in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 4(4):380-94. 2006.
14. Novick TK, Surapaneni A, Shin JI, Alexander GC, Inker LA, Wright EA, Chang AR, Grams ME: Associations of Opioid Prescriptions with Death and Hospitalization across the Spectrum of Estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol.* 14(11):1581-1589, 2019.
15. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, and Riley LJ, Jr: Cocaine and the Kidney: A Synthesis of Pathophysiologic and Clinical Perspectives. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 35, No 5 (May): pp 783-795, 2000.
16. Zimmerman JL: Cocaine Intoxication. *Crit Care Clin* 28: 517-526, 2012.
17. Goel N, James M. Pullman JM and Coco M: Cocaine and kidney injury: a kaleidoscope of pathology. *Clin Kidney J* 7: 513–517, 2014.
18. Furaz K, Bernis Carro C, Cirugeda García A, Pérez de José A, and Sánchez Tomero JA: Renal infarction and acute renal failure due to cocaine use. *Nefrología*; 28 (3) 347-349, 2008.
19. Mudoni A, Caccetta F, Caroppo M, Musio F, Accogli A, Zacheo MD, Burzo MD, Nuzzo V: Insufficienza renale acuta e rabdomiolisi dopo overdose di cocaina: caso clinico e review della letteratura. *G Ital Nefrol Mar*;35(2). 2018.
20. Jaffe JA and Kimmel PL: Chronic Nephropathies of Cocaine and Heroin Abuse: A Critical Review. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 655–667, 2006.
21. Di Paolo N, Fineschi V, Di Paolo M, Wetly CV, Garosi G, Del Vecchio MT, Bianciardi G: Kidney vascular damage and cocaine. *Clin Nephrol.* 47(5):298-303, 1997.
22. Fogo A, Superdock KR, Atkinson JB: Severe arteriosclerosis in the kidney of a cocaine addict. *Am J Kidney Dis.* 20(5):513-5, 1992.
23. Van der Woude FJ, Waldherr R: Severe renal arterio-arteriolosclerosis after cocaine use. *Nephrol Dial Transplant.* 14(2):434-5, 1999.
24. Rein JL: The nephrologist's guide to cannabis and cannabinoids. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 29:248–257, 2020.
25. Park F., Potukuchi P.K., Moradi ,and Kovesdy C.P.: Cannabinoids and the kidney: effects in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 313: F1124–F1132, 2017.
26. Decreto del Ministero della Salute 9 novembre 2015: Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972. (GU Serie Generale n.279 del 30-11-2015).
27. Ho C., Martinusen D., and Lo C.: A Review of Cannabis in Chronic Kidney Disease Symptom Management. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* Volume 6: 1–14, 2019.
28. Park F.,Potukuchi P.K., Moradi H., and Kovesdy C.P.: Cannabinoids and the kidney: effects in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 313: F1124–F1132, 2017.
29. Galli J.A., Andari Sawaya R., and Friedenber F.K.: Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Curr Drug Abuse Rev.* December ; 4(4): 241–249. 2011.
30. Greenan G., Ahmad S.B., Anders M.G.,Leeser A., Bromberg J.S., Niederhaus S.V.: Recreational marijuana use is not associated with worse outcomes after renal transplantation. *Clinical Transplantation* 30: 1340-46, 2016.

31. Ruckle D., Keheila M., West B., Baron P., Villicana R., Mattison B., Thomas A., Thomas J., De Vera M., Kore A., Wai P. and Baldwin D.D.: Should donors who have used marijuana be considered candidates for living kidney donation? *Clinical Kidney Journal*, vol. 12, no. 3, 437–442. 2019.
32. Liechti M.E.: Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology* 42, 2114–2127, 2017.
33. Mercieca J., Brown E.A.: Acute renal failure due to rhabdomyolysis associated with the use of a straitjacket in lysergide intoxication. *British Medical Journal* 288: 1949-50, 1984.
34. Bickel M, Ditting T, Watz H, Roesler A, Weidauer S, Jacobi V, Gueller S, Betz C, Fichtlscherer S, Stein J. Severe rhabdomyolysis, acute renal failure and posterior encephalopathy after 'magic mushroom' abuse. *Eur J Emerg Med.* Dec;12(6):306-8, 2005.
35. Austin E, Myronc HS, Summerbell RK, Mackenzie CA: Acute renal injury cause by confirmed *Psilocybe cubensis* mushroom ingestion. *Medical Mycology Case Reports* 23 55–57, 2019.
36. Tang HL, Chu KH, Cheuk A, Tsang WK, Chan HW, Tong KL. Renal tubular acidosis and severe hypophosphataemia due to toluene inhalation. *Hong Kong Med J.* Feb;11(1):50-3, 2005.
37. Christophersen AS. Amphetamine designer drugs – an overview and epidemiology. *Toxicol Lett.* Mar 15;112-113:127-31, 2000.
38. Karila L, Megarbane B, Cottencin O and Lejoyeux M: Synthetic Cathinones: A New Public Health Problem. *Current Neuropharmacology*, 13, 12-20, 2015.
39. Ford BM, Tai S, Fantegrossi WE and Prather PL: Synthetic Pot: Not Your Grandfather's Marijuana. *Trends Pharmacol Sci.* March ; 38(3): 257–276, 2017.
40. Karila L, Benyamina A, Blecha L, Cottencin O and Billieux J: The synthetic Cannabinoids Phenomenon. *Current Pharmaceutical Design* 22: 6420-6425, 2016.
41. Wang GS, Hoyte C: Novel drugs of abuse. *Pediatrics in Review* 40(2): 71-78, 2019.
42. Trujillo KA, Iniguez SD: Ketamine beyond anesthesia: Antidepressant effects and abuse potential. *Behav Brain Res* September 15; 394: 112841 2020.
43. Bokor G, Anderson PD: Ketamine: An Update on Its Abuse. *Journal of Pharmacy Practice* Dec;27(6):582-6, 2014.
44. Tsai SF, Tsai JL and Chen CH: A patient with severe Rhabdomyolysis and high levels of creatinine kinase had renal functions fully recovered after haemodialysis: a case report. *Journal of International Medical Research* Dec 25:300060519888105, 2019.
45. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ: Ketamine-associated ulcerative Cystitis: a new clinical entity. *Urology* 69(5): 810-12, 2007.