

Caso clinico

Cocaina e insufficienza renale acuta

M. Terribile, D. Paracuollo, F. D'Anna, R. Genualdo, R. Rossano, M. Terribile, M. Paracuollo, M. Capuano

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale dei Pellegrini, ASL Napoli 1, Napoli



Maurizio Terribile

Introduzione

Il consumo di cocaina (C) è sempre più comune. In base ad analisi dei capelli, si stima che il 6% della popolazione degli USA ne faccia uso (1). La C è una sostanza i cui effetti possono riguardare vari sistemi ed apparati in relazione sia alla sua tossicità diretta che alle azioni mediate dall'interferenza sul metabolismo della dopamina e delle catecolamine. Infatti la C esalta gli effetti della stimolazione simpatica inibendo il re-uptake delle catecolamine nelle terminazioni nervose. In tal modo si prolungano e si esaltano gli effetti del sistema simpatico.

Può essere pertanto coinvolto: a) l'apparato cardiovascolare (2) con cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, aritmie, miocarditi, ipertensione arteriosa, dissezione aortica; b) neurologico (3) con convulsioni, ictus, agitazione, atrofia cerebrale; c) polmonare 4) con asma, broncopolmoniti, emorragia ed infarto polmonare, embolia polmonare, crack lung; d) gastrointestinale (5) con ischemie intestinali, infarti mesenterici, perforazioni intestinali, coliti; e) muscolo scheletrico con rhabdomiolisi.

Il rene, in relazione al suo primario ruolo di organo emuntorio, rappresenta uno dei principali bersagli dell'azione

tossica della C; contribuiscono indubbiamente gli alti livelli di concentrazione raggiunti dalla sostanza e dai suoi metaboliti nel parenchima renale.

Nella Tabella I sono riportati gli effetti della C sul rene.

TABELLA I - EFFETTI SUL RENE DA ABUSO DI COCAINA (6)

Insufficienza renale acuta per:
Rabdomiolisi
Ipertensione maligna
Nefrite interstiziale
GN con Ab anti-membrana basale
Microangiopatia trombotica
Alterazioni del sistema acido-base
Alterazioni del sistema idro-elettrolitico
Infarto renale
Infezione vie urinarie
Insufficienza renale cronica per:
Ipertensione arteriosa mal controllata
Ruolo della C nella progressione della IRC

Abbiamo riscontrato 4 casi clinici di insufficienza renale acuta (IRA) da C negli ultimi 18 mesi. Nella Tabella II sono riportati i dati clinici e laboratoristici iniziali dei pazienti da noi studiati.

TABELLA II - DATI CLINICI E LABORATORISTICI INIZIALI DEI 4 PAZIENTI CON IRA DA C

	Età (anni)	Sesso	Via di assunzione	Tempo intercorso ns osservazione (giorni)	Pressione arteriosa (mmHg)	Creat. (mg%)	Mioglobinememia (ng/mL)	CPK (U/L)	GOT (U/L)
Caso 1	43	M	Nasale	3	160/100	12,0	> 3000	26800	533
Caso 2	25	M	Nasale	2	150/90	10,2	> 3000	11300	430
Caso 3	19	M	Intestinale	2	160/80	12,9	> 2000	15800	551
Caso 4	39	F	Nasale	1	70/50	5,2	> 5000	12700	644

Caso 1

Paziente D. M. di 43 anni, HCV positivo, tossicodipendente. In seguito ad overdose di cocaina, assunta per via inalatoria (circa 10 grammi), presenta mialgie diffuse, oliguria, urine color marrone. Dopo 3 giorni effettua esami laboratoristici che evidenziano IRA (azotemia 218 mg/100 mL; creatinina 12 mg/100 mL; Na 131 mEq/L; K 6,4 mEq/L). Si ricovera pertanto presso la nostra Unità Operativa dove si rileva altresì rhabdomiolisi (R) con mioglobinemia > 3000 ng/mL; GOT 533 U/L; GPT 382 U/L; LDH 3197 U/L; CPK 26800 U/L; mioglobinuria. È presente positività per i metabolici della C. Si rileva altresì moderata ipertensione arteriosa (P.A. 160/100) e grave acidosi metabolica. Il paziente effettua 5 sedute emodialitiche per poi presentare una ripresa della diuresi con un miglioramento della funzionalità renale. Dopo 15 giorni dall'evento tossico il paziente viene dimesso con valori di creatininemia di 2,5 mg% che si normalizzeranno nell'arco di 1 mese.

Caso 2

Paziente R. F. di 25 anni, con normofunzione renale, in seguito ad overdose di cocaina (circa 14 grammi inalati) sviluppa perdita di coscienza, rimanendo nella stessa posizione per lungo tempo. Trasportato in Ospedale, si evidenzia grave R (mioglobinemia > 3.000 ng/mL; CPK 11.300 U/L; LDH 1220 U/L; GOT 430 U/L; mioglobinuria). Si evidenzia positività per i metabolici della C. Nei giorni successivi sviluppa oligoanuria ed IRA (azotemia 230 mg%, creatininemia 10,2 mg%) con grave acidosi metabolica. È pertanto trasferito presso la nostra Unità Operativa, ove effettua 7 trattamenti dialitici. Successivamente presenta però un peggioramento clinico, con crampi e dolori muscolari diffusi; si sviluppa una sindrome compartimentale con risalita contestuale di mioglobinemia, CPK, LDH e transaminasi. Presenta altresì grave iperpotassiemia (7,5 mEq/L) e marcata acidosi metabolica. Viene emodializzato in modo intensivo con ritmo quotidiano per 7 giorni, e la programmata fasciotomia non viene più effettuata per una lenta e progressiva ripresa clinica e della funzionalità renale. Nella fase poliurica necessita ancora di trattamento emodialitico per ipercalcemia (13,1 mg%) ed iperfosforemia (10,6 mg%). È poi dimesso dopo circa 30 giorni con creatininemia di 2 mg% e Clearance creatinina di 40 ml/min.

Caso 3

Paziente C.L. di 19 anni, tossicodipendente e dedito allo spaccio di stupefacenti. Per trasporto illecito, ingerisce 5 ovuli di cocaina ed eroina, ma per rottura accidentale di 1 ovulo presenta intossicazione acuta da C ed eroina. Svi-

luppa perdita di coscienza e permane in immobilizzazione prolungata in postura inusuale, con compressione muscolare e voluminoso ematoma all'emilato destro. Dopo 24 ore viene trasportato all'Ospedale più vicino dove si evidenzia R (mioglobinemia > 2000 ng/mL; CPK 15800 U/L; LDH 8260 U/L; GOT 551 U/L; mioglobinuria) ed IRA oligoanurica (azotemia 255 mg%; creatininemia 12,9 mg%; Na 130 mEq/L e K 7,5 mEq/L; uricemia 15 mg%). È altresì presente marcata acidosi metabolica (pH 7,25; HCO₃ 16 mEq/L; pCO₂ 36 mmHg). Gli esami tossicologici evidenziano positività per i metabolici della C ed eroina. Viene trasferito dopo 24 ore presso la nostra Unità Operativa e sottoposto ad immediato trattamento emodialitico. Si manifesta altresì una coagulazione intravasale disseminata (CID) con prolungamento del PT e PTT, trombocitopenia e ipofibrinogenemia; è necessario il ricovero in Terapia Intensiva ove viene sottoposto a terapia con AT III ed eparina. Sono effettuati 8 trattamenti emodialitici con una ripresa funzionale fino ad una normalizzazione dei parametri renali. È poi dimesso dopo 25 giorni di ricovero.

Caso 4

Paziente C.V. di 39 anni, in normofunzione renale. Fa uso abituale di cocaina da circa 4 anni. In seguito ad overdose da C (circa 15 grammi per via intranasale) il paziente presenta obnubilamento del sensorio. Dopo circa 24 ore è accompagnato al Pronto Soccorso del nostro Ospedale e ricoverato in Terapia Intensiva essendo le condizioni generali molto critiche (P max 70 mmHg; pH 7,12; HCO₃ 7 mEq/L; pCO₂ 44 mmHg). Il paziente presenta anuria da circa 12 ore ed IRA (creatininemia 5,2 mg%; K 7,4 mEq/L; Na 140 mEq/L; uricemia 10,5 mg%; mioglobinemia > 5000 ng/mL; CPK 12700 U/L; LDH 7800 U/L; GOT 644 U/L; mioglobinuria). Viene trattato con CAVHDF per circa 50 ore. Al terzo giorno sospende il trattamento continuo per la ripresa della diuresi e per un notevole miglioramento dei parametri laboratoristici. È poi dimesso dopo 10 giorni con creatininemia 1,9 mg%. Successivamente non si presenta ai nostri controlli clinici programmati.

Discussione

La principale causa di insufficienza renale acuta conseguente all'uso di cocaina è la R (7). L'associazione C-R è ampiamente riportata in letteratura (8, 9). Anche in tutti i 4 nostri casi clinici si è evidenziata tale associazione. I meccanismi patogenetici alla base della R da C sono molteplici. È stato dimostrato: a) un effetto tossico diretto della C sulla muscolatura scheletrica (10); b) un

effetto indiretto di ipossia e ischemia conseguente alla vasocostrizione prolungata (11); c) un danno da compressione muscolare secondaria a perdita di coscienza. La R potrebbe essere inoltre causata dalla presenza di sostanze contaminanti quali la stricnina, la fenciclidina, l'arsenico e le anfetamine, sostanze di cui è nota la capacità di causare convulsioni o R (12).

Caratteristica della R è la mioglobinuria, da noi sempre riscontrata. La precipitazione intratubulare di mioglobina con conseguente ostruzione è la principale causa del danno renale.

La marcata acidosi metabolica, da noi rilevata in tutti i pazienti, ha molteplici cause: la liberazione di acido lattico dai muscoli ischemici o ipoperfusi, la liberazione di amminocidi solforati dai muscoli in necrosi, la liberazione di acido urico dalla lisi cellulare, la perdita di bicarbonati che si legano al calcio nei muscoli danneggiati, ed infine la stessa acidosi uremica.

La grave iperpotassiemia, da noi sempre riscontrata, è ascrivibile non solo alla acidosi metabolica ma anche alla massiva liberazione di potassio dalle cellule muscolari lisate, e all'IRA oligo-anurica.

La ipercalcemia, rilevata nel Caso 2 durante la fase poliurica, è conseguente alla rapida mobilitazione di calcio da muscoli danneggiati.

La concomitanza di iperfosforemia, legata alle stesse cause, ha richiesto un rapido intervento con emodialisi per evitare la precipitazione metastatica di fosfato di calcio nei vari tessuti, con un possibile peggioramento della funzione renale. La CID, riscontrata nel Caso 3, dovuta all'immissione in circolo di attivatori della protrombina conseguente alla R, è un evento non raro e potenzialmente letale. La pronta terapia attuata ha consentito di evitare un quadro di CID acuta e progressiva, permettendoci un buon controllo sugli eventi coagulativi.

La Sindrome da compartimentazione, particolarmente evidente nel Caso 2, ha generato un aumento di pressione tissutale sui muscoli, che ha riacutizzato la lisi, ma non è stata tale da provocare danno nervoso e paralisi da edema compressivo.

Da rilevare come in tutti i casi sia stato necessario far ricorso alla terapia dialitica. Infatti il "late referral" alla nostra struttura nefrologica non ha consentito di istituire terapie farmacologiche, con adeguata idratazione mediante bicarbonato di sodio, che avrebbero probabilmente potuto prevenire l'IRA. Non abbiamo infine mai riscontrato gravi ipertensioni arteriose e pensiamo che tale mancato rilievo sia anch'esso da correlarsi al "late referral" presso la nostra struttura. Infatti la grave ipertensione arteriosa è molto spesso un momento iniziale della intossicazione da C, in quanto nelle giornate successive i meccanismi di compenso tendono a limitare il fenomeno.

In conclusione, poiché l'uso di C ha raggiunto proporzioni epidemiche, è sicuramente auspicabile l'esecuzione routinaria di uno screening tossicologico nelle persone giovani afferenti alle strutture di emergenza con assenza o minimo rischio cardiovascolare, ma in preda a quadri acuti di compromissione renale e/o cardiaca.

Riassunto

Il consumo di cocaina ha raggiunto proporzioni epidemiche. Le complicanze renali correlate al suo abuso sono sempre più frequentemente evidenziate. Descriviamo 4 casi clinici di insufficienza renale acuta da overdose di cocaina da noi riscontrati negli ultimi 18 mesi. La insufficienza renale era in tutti i casi correlata a rhabdomiolisi, che è il meccanismo patogenetico più comune. A causa del "late referral" alla nostra struttura, non è stata effettuata una pronta ed efficace terapia medica ed è stato necessario in tutti i casi istituire trattamento emodialitico prima della ripresa funzionale dell'organo.

Parole chiave: Insufficienza renale acuta, Cocaina, Rhabdomiolisi

TEST di VERIFICA - 8

1) Qual è la causa più comune di insufficienza renale acuta da cocaina?

- Infarto renale
- Rhabdomiolisi
- Iperensione maligno
- Trombosi vasi renali
- Disidratazione

2) Qual è il trattamento migliore per prevenire l'insufficienza renale acuta da rhabdomiolisi?

- Terapia diuretica
- Allopurinolo
- Bicarbonato
- Fisiologica
- Terapia cortisonica

3) L'acidosi metabolica nella IRA da cocaina è riconducibile a

- Acidosi uremica
- Aumento di acido lattico
- Aumento di acido urico
- Tutte le precedenti

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 24

Indirizzo degli Autori:

Maurizio Terribile, MD
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Ospedale dei Pellegrini- ASL Napoli 1 Centro
Via Portamedina alla Pignasecca 41
80134 Napoli
maurizio.terribile@fastwebnet.it

Bibliografia

1. Kidwell DA, Blanco MA. Cocaine detection in a university population by hair analysis and skin swab testing. *Forensic Sci Int* 1997; 84: 75-86.
2. Hollander J, Hoffman R. Cocaine-induced myocardial infarction, an analysis and review of the literature. *J Emerg Med* 1992; 10: 169-77.
3. Daras M, Tuchman A. Central nervous system infarction related to cocaine use. *Stroke* 1991; 22: 1320-25.
4. Itkonen J, Schnoll S. Pulmonary dysfunction in freebase cocaine users. *Arch Int Med* 1994; 144: 2195-97.
5. Nolbandian H, Sheth N. Intestinal ischemia caused by cocaine ingestion. *Surgery* 1995; 97: 374-76.
6. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5): 783-95.
7. Roth D, Alarcon FJ, Bourgiognie JJ, et al. Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med* 1988; 319: 673-7.
8. Horowitz BZ, Panacek EA, Jouriles NJ. Severe rhabdomyolysis with renal failure after intranasal cocaine use. *J Emerg Med* 1997; 15(6): 833-7.
9. Counselman FL, McLaughlin EW, Kardon EM, Bhamhani-Bhavnani AS. Creatine phosphokinase elevation in patients presenting to the emergency department with cocaine-related complaints. *Am J Emerg Med* 1997;15(3): 221-3.
10. Pagala M, Amaladevi B, Azad D, Pagala S, Herzlich B, Namba T, Grob D. Effect of cocaine on leakage of creatine kinase from isolated fast and slow muscles of rat. *Life Sci* 1993; 52(8): 751-6.
11. Welch RD, Todd K, Krause GS. Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1991; 20(2):154-7.
12. Crowe AV, Howse M, Bell GM, and Henry JA. Substance abuse and the kidney. *Q J Med* 2000; 93: 147-52.