

# Nefropatia da abuso di analgesici: una malattia evitabile

U. Zoni

*Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Milano*

**N**el corso degli ultimi trent'anni numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'abuso di alcuni analgesici è causa di grave danno renale, in particolare di necrosi papillare e di nefrite tubulointerstiziale corticale, che può condurre ad insufficienza renale irreversibile.

L'analgesico storicamente riconosciuto come il principale responsabile di tale danno renale è la fenacetina; ma ora che la fenacetina è stata quasi dovunque ritirata dal commercio l'indiziato numero uno è diventato il paracetamolo o acetaminofene, derivato oltre che metabolita della fenacetina (1).

Il paracetamolo viene abitualmente venduto nelle farmacie come prodotto da banco, da solo oppure sotto forma di associazione con aspirina e caffeina. Tale fatto deve

ulteriormente preoccupare per due ragioni: **1)** il fatto che tali farmaci vengano venduti nelle farmacie come prodotti da banco, cioè senza bisogno di ricetta medica, ne facilita in qualche modo l'abuso, cioè il consumo di quantità eccessive; **2)** il danno renale si verifica più facilmente quando l'abuso riguarda miscele di analgesici (2, 3). Inoltre, di solito il foglietto illustrativo all'interno della confezione non indica esplicitamente all'utente i possibili rischi di grave danno renale irreversibile derivanti da un eventuale abuso.

Tale stato di cose diviene esplicito se si considera la motivazione economica che lo giustifica; basti pensare che nel 1980 solamente negli USA si sono spesi in analgesici 1.200 milioni di dollari, di cui 300 in paracetamolo (4).

## La dimensione del problema

In alcuni paesi, come Australia e Svizzera, l'abuso di analgesici è ai primi posti tra le cause di insufficienza renale cronica (5). In Europa la nefropatia da analgesici è responsabile globalmente del 2.6% dei nuovi pazienti entrati in dialisi cronica nel 1987 (6). Vi sono tuttavia ampie variazioni da un paese all'altro, verosimilmente espressione di differenti capacità diagnostiche. La più alta incidenza spetta alla Svizzera con il 18.3%; Austria e Belgio seguono con il 10%, mentre Germania, Cecoslovacchia e Danimarca si attestano su valori di poco superiori al 5%. Quindi Olanda, Portogallo e Svezia con valori intorno al 3%. In Italia soltanto l'1% dei pazienti entrerebbe in dialisi a causa di una nefropatia da

analgesci (6); in realtà tale dato potrebbe essere sottostimato per imprecisione diagnostica. Molti casi potrebbero nascondersi dietro la diagnosi di nefrite interstiziale da causa ignota, che viene attribuita quasi al 10% dei nuovi pazienti che entrano in dialisi. In ogni caso, anche l'1% è un valore elevato: equivale a 30 persone l'anno che perdono l'uso dei reni per una causa evitabile.

Dal punto di vista istologico, la lesione renale caratteristica dell'abuso di analgesici è la necrosi papillare, cui può associarsi la nefrite cronica interstiziale corticale.

## Patogenesi

Gli esatti meccanismi patogenetici attraverso i quali gli analgesici inducono tali lesioni istologiche non sono del tutto chiari. Le ipotesi formulate indicherebbero la combinazione di un'azione di tipo ischemico e di un'azione di tipo tossico. Sono stati ipotizzati due meccanismi patogenetici. Il primo di essi postula l'inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello midollare renale da parte degli analgesici, determinando una riduzione del flusso ematico midollare con un danno ischemico e la necrosi della papilla. L'ostruzione dei tubuli collettori e la distruzione delle anse lunghe di Henle che si verificano nell'area ischemica producono a loro volta danno dei nefroni corrispondenti; si sviluppa quindi secondariamente un processo di fibrosi interstiziale corticale (7). Il secondo meccanismo ipotizzato considera l'azione tossica degli analgesici; secondo questa ipotesi il paracetamolo viene trasformato dal metabolismo enzimatico del citocromo P-450 in metaboliti ossi-

danti altamente reattivi. Le difese cellulari nei confronti di questi metaboliti tossici dipendono dalla presenza di adeguati livelli intracellulari di antiossidanti come il glutathione ridotto, derivanti dallo shunt degli esoso-fosfati. Quest'ultimo è inibito dai salicilati, che quindi potenziano la nefrotossicità del paracetamolo. Questa ipotesi giustifica il fatto che la combinazione di paracetamolo e aspirina è più dannosa dei singoli analgesici in quantità analoghe. Con questo secondo meccanismo di tipo tossico si produrrebbero danni a due livelli: un danno a livello papillare per l'accumulo di metaboliti ossidanti dovuto ai meccanismi di concentrazione renale, ed un danno corticale per la presenza nel tubulo prossimale di sistemi di trasporto e di metabolismo attivo degli analgesici, che determinerebbero quindi un danno diretto della cellula tubulare. Il danno corticale sarebbe pertanto indipendente dalla necrosi papillare (7). In ogni caso, la lesione iniziale, prima dello stabilirsi della necrosi papillare, sarebbe a carico dei vasa recta che irrorano la midollare interna; tale lesione determinerebbe una reazione infiammatoria locale che successivamente porterebbe a ischemia papillare, necrosi, fibrosi e calcificazione (5). La distruzione della papilla precede in genere l'estensione del danno tubulointerstiziale alla corticale e quindi insorge prima che le dimensioni del rene e il GFR siano alterati in modo significativo. Si pensa che la suscettibilità della papilla al danno da paracetamolo sia da imputare allo stabilirsi di un gradiente corticomidollare di paracetamolo, che raggiunge concentrazioni papillari dieci volte maggiori di quelle corticali (5). L'aspirina contribuisce al danno renale disaccoppiando la fo-

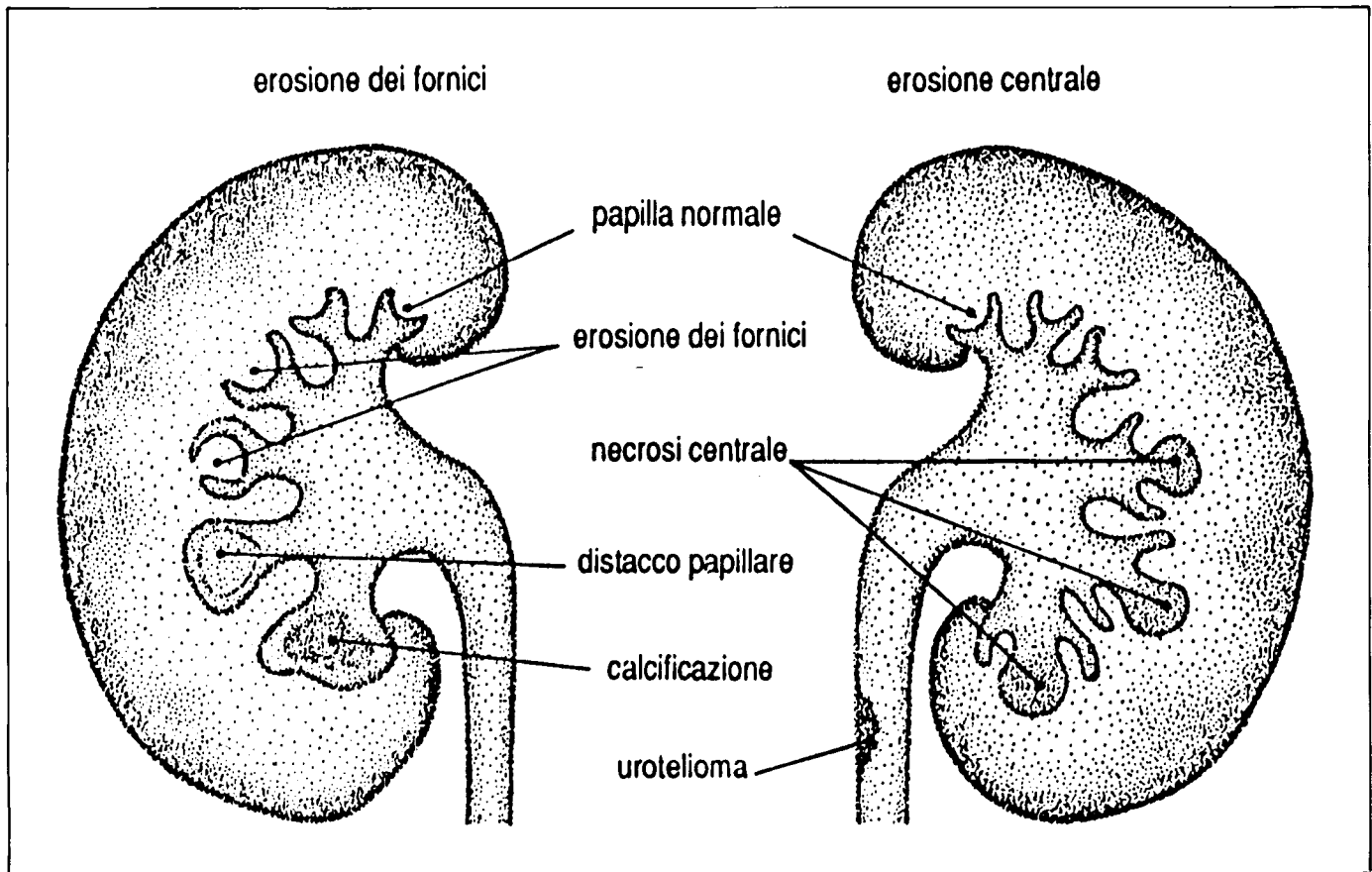
sforilazione ossidativa nei mitocondri renali e inibendo la sintesi di prostaglandine renali, che sono potenti ormoni vasodilatatori locali. Questi due effetti dell'aspirina favoriscono l'ipossia del tessuto renale, aumentando la suscettibilità della midollare interna al danno tossico.

Esiste una relazione tra il quantitativo totale di analgesico ingerito e il grado di compromissione renale. Si ritiene che l'assunzione di 1 g di paracetamolo al giorno per 1-3 anni, fino ad un dosaggio cumulativo di 1 kg di paracetamolo in associazione con altri analgesici, rappresenti il dosaggio minimo necessario per lo sviluppo della nefropatia da analgesici.

## Aspetti clinici

Tale patologia è quattro volte più frequente nelle donne che negli uomini, con un picco di frequenza nella quinta decade di vita; per lo più sono donne che assumono abitualmente analgesici per sindromi dolorose croniche, come cefalee, dolori cervico-lombari o dolori mestruali.

Dal punto di vista clinico, in questi pazienti di solito la funzione renale peggiora gradualmente in rapporto alle alterazioni regressive croniche del tessuto papillare e al danno tubulointerstiziale della corticale. La malattia può esordire con un episodio di macroematuria oppure con una colica renale dovuta all'incuneamento nell'uretere di frammenti di papilla necrotica. Più della metà dei pazienti presenta piuria con urine caratteristicamente sterili; mentre in alcuni casi può essere presente una pielonefrite attiva. L'anemia è di solito sproporzionata al grado dell'insufficienza rena-



**Fig. 1** - Gli aspetti radiologici più importanti della nefropatia da analgesici si riconducono a due aspetti fondamentali: la necrosi centrale della papilla renale e la necrosi dei fornici. La Figura illustra i due aspetti e la loro progressione. È infine da ricordare come l'abuso di analgesici può essere causa di urotelioma, evidenziabile anche molti anni dopo la sospensione del farmaco quando l'uremia è in fase già consolidata.

le, in quanto spesso si associa il sanguinamento gastroenterico occulto, secondario alla gastrite da analgesici. È frequente il riscontro di ipertensione moderata. La proteinuria, se presente, è di solito modesta. I reni di questi pazienti sono incapaci di concentrare le urine a causa del danno midollare e papillare. Il deficit funzionale renale nella concentrazione, acidificazione e conservazione di sodio può portare ad acidosi e deplezione di volume durante i periodi di clima caldo e/o di restrizione idrica. È descritta anche una forma di acidosi tubulare renale distale, che può contribuire allo sviluppo di nefrocalinosi (5).

In sintesi, sono pazienti che riferiscono una storia di sindromi dolorose croniche e che lamentano disturbi aspecifici come malessere generale, perdita di peso, anemia, dispepsia, infezioni urinarie ricorrenti, coliche renali e nefrolitiasi; per il medico può essere difficile correlare tutto ciò ad una necrosi papillare.

### Diagnosi

La diagnosi può essere difficile senza una storia certa di assunzione cronica di analgesici e senza il supporto di appropriate indagini stru-

mentali. Molti pazienti sottostimano la loro assunzione cronica di analgesici, mentre altri ignorano che farmaci assunti senza controllo possono provocare gravi effetti collaterali. Una radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto o una ecografia renale permettono di individuare eventuali calcificazioni delle papille oppure reni bilateralmente rimpiccioliti. All'urografia i reni appaiono entrambi di dimensioni ridotte ed i calici deformati; gli aspetti radiologici tipici della nefropatia da analgesici sono riconducibili a due lesioni fondamentali, cioè la necrosi centrale della papilla renale e la necrosi dei

fornici, accompagnate da immagini di erosione dei fornici, distacchi papillari e calcificazioni (7) (Fig. 1). In alcuni casi si evidenzia all'urografia il segno patognomonico dell'ombra anulare ("ring sign") determinato da un frammento di papilla necrotico, radiotrasparente, circondato dal mezzo di contrasto che riempie il calice (5).

È infine da ricordare che la massiccia introduzione di fenacetina è un fattore di maggior rischio per il carcinoma a cellule transizionali del tratto urinario inferiore; tale rischio può essere indipendente dalla necrosi papillare renale e non accompagnato da insufficienza renale (8). Il rischio di cancro uroteliale per l'uso di paracetamolo è invece meno chiaro (9).

Va anche ricordato che il problema della nefropatia da abuso di analgesici non riguarda solo il paracetamolo e le sue combinazioni con aspirina e caffeina, ma interessa anche l'ibuprofene e gli altri farmaci antiinfiammatori non steroidei. Non è chiaro se l'uso cronico giornaliero di ibuprofene o di altri FANS possa sistematicamente condurre a necrosi papillare o a nefrite interstiziale, anche se ciò è stato riportato in letteratura (10).

Allo stato attuale delle conoscenze, sembra che l'assunzione di aspirina da sola, anche se prolungata, non risulti correlata ad aumentato rischio di malattia renale cronica (1); ciò è rassicurante, alla luce della indicazione sempre più diffusa all'uso cronico di basse dosi di aspirina come antiaggregante piastrinico (11). In conclusione, si può affermare che ogni sforzo deve essere compiuto per convincere il paziente che abusa di analgesici a interrompere questa dannosa abitudine. Infatti, se il danno renale è ancora limitato, la cessazione dell'a-

buso di analgesici di solito arresta la progressione della malattia; spesso anzi la funzione renale migliora col tempo. Ma ancora di più, ogni sforzo deve essere compiuto per una prevenzione primaria della nefropatia da analgesici, mirante ad ottenere una riduzione, se non l'eliminazione, dell'abuso di analgesici, nella prospettiva di un uso ragionevolmente controllato. Ciò si potrà ottenere soltanto convincendo produttori, politici, amministratori, medici, farmacisti e consumatori che, in fondo, la nefropatia da abuso di analgesici è una malattia evitabile.

### Bibliografia

1. Sandler DP, Smith JC, Weiberg CR, et al. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med*, 1989; 320: 1238-43.
2. Pommer W, Bronder E, Greiser E, et al. Regular analgesic intake and the risk of end stage renal failure. *Am J Nephrol* (in press).
3. Analgesic-associated kidney disease. *JAMA* 1984; 251: 3123-5.
4. Consumer expenditure study: internal analgesics. *Product Marketing and Cosmetic and Fragrance Retailing* 1981; 10 (8): 38.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine. XIth edition, Mc Graw Hill.
6. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XVIII, 1987. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl. 1).
7. Brancaccio D, Gallieni M. Nefropatia da analgesici. *Syllabus di nefrologia*. Milano: Wichtig Ed 1986; 2: 53-5.
8. McCredie M, Stewart JH, Carter JJ, et al. Phenacetin and papillary necrosis: independent risk factors for renal pelvic cancer. *Kidney Int* 1986; 30: 81-4.
9. McCredie M, Stewart JH. Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis? *Nephron* 1988; 49: 296-300.
10. Adams DH, Howie AJ, Michael J, et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs and renal failure. *Lancet* 1986; 1: 57-60.
11. Bennet WM, DeBroe ME. Analgesic nephropathy: a preventable renal disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1269-71.