

Linee guida delle - MaReD - Malattie Respiratorie da Droga

AUTORI

Barone Pasquale - *Direttore U.O. Pneumologia-Osp. "Cardinale Panico"-Tricase (LE)*
Bisconti Mario - *Direttore U.O. Pneumologia 1^ - Osp. "A. Galateo"-S. Cesario di Lecce (LE)*
Cantatore Domenico - *Direttore U.O. Pneumologia - Osp. "M. Sarcone" Terlizzi (BA)*
Carbonara Sergio - *U.O. Degenza e Isolamento - Clin. Mal. Inf. Policlinico - (BA)*
Dadduzio Francesco - *Responsabile Struttura Semplice - Pneumotisiologia - Barletta*
Di Napoli Pier Luigi - *Responsabile Struttura Semplice - Fisiopatologia Respiratoria - Osp. Regionale "F. Miulli" - Acquaviva delle Fonti (BA)*
Foschino Barbaro Maria Pia - *Prof. Ord. - Mal. App. Respir. Università degli Studi - (FG)*
Giorgio Vincenza - *Direttore U.O. Pneumologia - Osp. "F. Fallacara" - Triggiano (BA)*
Gramiccioni Enzo - *Professore Ordinario Mal. App. Respir. - Università degli Studi - (BA)*
Infantino Antonio - *Medico di Famiglia - Resp. Naz. Dip. Pneumol. dell'AIMEF - Ass. It. Med. Fam. - Casamassima (BA)*
Lamorgese Vito - *Direttore U.O. Pneumologia - Putignano (BA)*
Manzella Matteo - *Responsabile Struttura Semplice - Pneumotisiologia - S. Severo (FG)*
Morlino Paride - *Direttore U.O. Pneumologia - Torre Maggiore (FG)*
Perchinunno Antonio - *Responsabile Servizio Pneumologia - Cerignola (FG)*
Resta Onofrio - *Prof. Ord. - Mal. App. Respir. - Università degli Studi - (BA)*
Scoditti Alfredo - *Dirigente Medico - U.O. Pneumologia - Osp. "N. Melli" - S. Pietro Vernotico (BR)*
Viesti Gennaro - *Responsabile Struttura Semplice - Pneumologia - Osp. SS. Annunziata - (TA)*

Presentazione

Scrivere le Linee Guida su un argomento nuovo o poco conosciuto è un'impresa ardua più che difficile, perché se da un lato esse possono essere apprezzate, dall'altro rischiano di essere ignorate. Una novità scientifica, infatti, prima di essere accettata deve superare il vaglio della critica più diversa. Tuttavia, poiché l'interesse scientifico per le malattie da droga è di grande attualità, obiettivo principale delle Linee Guida delle - MaReD - Malattie Respiratorie da Droga, è quello di fornire al destinatario uno strumento che apra la strada all'approfondimento di argomenti sconosciuti.

Le Malattie Respiratorie da Droga si sono diffuse sin dalla seconda metà del XX secolo e, sebbene la letteratura medica è ancora in fase embrionale, essa è già ricca di casistiche e di numerosi studi preannunciando la nascita di un nuovo capitolo, quello delle "Patologie Emergenti da Sostanze d'Abuso in Pneumologia".

Le malattie da droga meritano un'attenzione particolare, perché le conseguenze da

esse derivanti non sono soltanto di carattere sanitario, ma anche sociale. Se l'"epidemia" della droga si è diffusa, anche le malattie respiratorie correlate sono aumentate, tuttavia in Italia sono ancora poco conosciute.

Queste Linee Guida, che con il tempo saranno sicuramente ampliate, perché gli effetti delle droghe sono ancora in fase di studio e le casistiche sono in aumento, sono destinate a tutti gli operatori sanitari che vengono a contatto con gli assuntori. Tuttavia, visto il dilagante uso delle droghe ed i rischi alla salute da esse derivanti, appare necessario che ogni operatore conosca queste nuove cause di malattia per evitare che egli curi patologie di cui non conosce l'eziologia e la patogenesi e che potrebbe erroneamente considerare da causa sconosciuta.

Prof. Onofrio Resta
Ordinario Malattie Apparato Respiratorio
Università degli Studi - Bari

Prefazione

Le MaReD – Malattie Respiratorie da Droga – sono provocate dall'azione direttamente svolta dalla sostanza assunta a scopo voluttuario, ai germi da questa veicolati ed ai materiali inquinati utilizzati per somministrarla. La loro propagazione è stata favorita dall'errata convinzione che le droghe inalate siano meno nocive delle iniettate. Ma, se ciò è vero da un lato perché l'assuntore evita di andare incontro all'AIDS, non lo è dall'altro, perché l'inalazione di *marijuana*, *eroina* e *cocaina* genera una serie di alterazioni altrettanto gravi e, talvolta, addirittura, mortali.

Scopo di queste Linee-guida è di diffondere la conoscenza di tali patologie anche in Puglia dove, come in altre Regioni, l'uso della droga è presente. Infatti, in un'indagine condotta dall'AUSL/LE1 nelle scuole Medie Superiori della Provincia di Lecce, nel 2006, è emerso che su 725 alunni, 125, dopo assunzione di *marijuana*, *eroina* e *cocaina* hanno riportato sintomatologia respiratoria acuta caratterizzata da tosse, catarro, fischi al petto, dolore toracico ed emottisi, senza che il Medico curante, consultato dal paziente, abbia sospettato il fattore causale.

Il "tossicodipendente" maggiormente conosciuto è quello da strada o delle Comunità terapeutiche, ma una nuova figura sta emergendo: il "tossicodipendente in cravatta" che assume la sostanza saltuariamente o, come accade sempre più negli U.S.A., ma anche in Italia, prima di recarsi al lavoro; egli sniffa la sua dose di *cocaina*

per migliorare le sue prestazioni di dirigente per raggiungere una maggiore produttività. Poiché l'assuntore è portato a celare la sua tossicodipendenza, nel raccogliere la storia clinica è necessario che l'operatore pratichi un' "anamnesi umanizzata" e non "tecnicizzata" che gli permetterà di individuare il fattore eziologico della malattia (Tabella 1).

Le MaReD sono un esempio tipico di patologie multidisciplinari non soltanto per quanto riguarda l'aspetto scientifico, ma anche pratico, perché le professionalità coinvolte sono molteplici (Tabella 2). La stessa sostanza può essere responsabile di alterazioni a carico dell'apparato respiratorio, di quello cardiovascolare, nervoso e, comunque, sistemiche. Infatti, dopo inalazione di vapori di *eroina* può comparire asma bronchiale, depressione del centro bulbare del respiro, manifestazioni cardiovascolari, danni del parenchima cerebrale e la sindrome da astinenza che richiedono un trattamento specialistico diversificato.

Pertanto, se la prima fase è quella di scoprire l'agente eziologico e la seconda di curare l'asma, la terza mirerà alla prevenzione delle recidive attraverso la terapia farmacologica e la psicoterapia, finalizzata ad eliminare il fattore di rischio. Infatti, soltanto attraverso il recupero dell'equilibrio psichico alterato, che ha condotto il paziente sulla via della droga, si potrà dire di avere guarito definitivamente la patologia riscontrata.

Tabella 1. Approccio anamnestico per la ricerca di un fattore eziologico insolito. (da M. Bisconti, Le Malattie Respiratorie da Droga, 2002, PICCIN) (modificata).

- Realizzare un rapporto confidenziale con il paziente
- Raccogliere l'anamnesi in un ambiente riservato e non disturbato
- Condurre un'anamnesi "umanizzata" e non "tecnicizzata"
- Rammentare incisivamente l'obbligo che il Medico ha del segreto professionale
- Chiedere al paziente se ha mai assunto "sostanze d'abuso"
- Spiegare che per guarire la sua malattia è necessario scoprire il fattore causale
- Illustrare i danni provocati dalla droga
- Descrivere i rischi derivanti dall'uso di strumentazione infetta
- Informare che la droga è veicolo di infezione anche quando è assunta per via inalatoria

Dopo avere scoperto la "sostanza d'abuso" utilizzata, per ritenerla responsabile, è necessario verificare una sua correlazione con la patologia riscontrata.

Tabella 2. Figure professionali coinvolte nelle MaReD – Malattie Respiratorie da Droga.

Pneumologo
Cardiologo
Microbiologo
Tossicologo
Psichiatra
Psicologo
Medico del SERT
Medico di Medicina Generale

Dr. Mario Bisconti
Direttore Pneumologia 1 ^
Ospedale "A. Galateo – S. Cesario Lecce (LE)

Paragrafo 1

Sostanze d'abuso e apparato respiratorio

Marijuana

Profilo farmacologico

La Canapa indiana (o varietà indica della *Cannabis sativa*) il cui principio attivo è il delta-tetraidrocannabinolo (THC) è usata per i suoi effetti voluttuari. Le sostanze inebrianti derivano dalle foglie e dalle infiorescenze.

Dall'essudato resinoso delle infiorescenze è ottenuto l'hashish che è fumato in pipe speciali o è aggiunto ad uno "spinello" per aumentare gli effetti voluttuari delle foglie della pianta che contengono minore quantità di THC.

Presentazione ed uso

La marijuana può essere acquistata clandestinamente sotto forma di sigarette. Le foglie della pianta possono essere masticate.

I gambi macerati possono essere assunti nelle bevande o negli alimenti.

Azione

Il THC è una sostanza lipofila che si lega al tessuto cerebrale, esplicando la propria azione. In questa si distingue la prima fase, durante la quale compare una sensazione di benessere con aumento dell'ideazione e la seconda in cui sono presenti i sintomi dell'intossicazione consistenti in nausea, vomito, torpore, allucinazioni, ansietà ed angoscia, tachicardia, secchezza delle fauci, perdita del senso del tempo e della misura, desiderio di piaceri sessuali. Il THC, metabolizzato nel fegato, è eliminato con le feci e con le urine molto lentamente.

Tolleranza

La marijuana determina tolleranza e dipendenza psichica e comporta, nell'assuntore cronico, una moderata sindrome fisica di astinenza caratterizzata da ansia, depressione, irritabilità ed irrequietezza.

Eroina

Profilo farmacologico

L'eroina, 3,6-diacetilmorfina, è una sostanza semisintetica che deriva dalla aceti-

lazione della morfina, il principio essenziale dell'oppio. Si presenta sotto forma di polvere bianca e cristallina, è inodore, il sapore è leggermente amaro; è quasi insolubile negli oli, scarsamente solubile in alcool a temperatura bassa, si scioglie in alcool se riscaldato. Viene trasformata a livello epatico in morfina, quindi eliminata dal rene in 24h.

Presentazione ed uso

In passato era usata per deprimere il centro della tosse, ma la sua completa abolizione ne fece bandire l'uso, visto che la sostanza non presentava vantaggi rispetto ad altri farmaci e induceva dipendenza.

Azione

Dopo assunzione, l'eroina è rapidamente trasformata in 6-monoacetil-morfina, che è il suo metabolita attivo; questo, attraversando la barriera emato-encefalica, svolge un'azione diretta sui centri pontini e bulbari, riducendone la sensibilità nei confronti della PaCO₂ e deprimendo la regolazione automatica della ventilazione. La 6-monoacetilmorfina è escreta, in forma libera o coniugata, con le urine.

Effetti extraencefalici dell'eroina da strada

Sono dovuti all'azione propria dell'eroina e delle sostanze da taglio, alla via di somministrazione ed alla concentrazione batterica o di tossine.

Effetti derivati dalla somministrazione per via endovena dell'eroina

Compaiono tremori, vomito, astenia, diarrea, brividi alternati ad arrossamento e sudorazione, contrazioni muscolari, dolori addominali, alle spalle ed alle estremità.

Gli eroinomani continuano ad assumere la sostanza per i suoi effetti euforizzanti, perciò è difficile lo svezamento. Spesso, la disassuefazione è soltanto apparente, per cui il soggetto riprende l'abitudine voluttuaria divenendo asociale, pericoloso e, a volte, criminale.

Impiego voluttuario

L'eroina è una delle sostanze più diffuse fra i tossicodipendenti. Posta in un cucchiaino, dopo l'aggiunta di acqua e l'acidificazione, è riscaldata, aspirata in una siringa ed iniettata. Ma può anche essere sniffata, fumata con una pipa, con uno spinello di marijuana o una sigaretta di tabacco.

Tolleranza, dipendenza, sindrome da astinenza

L'eroina crea tolleranza, per cui l'organismo ha bisogno di dosi sempre maggiori per ottenere gli effetti iniziali, con il rischio dell'overdose. Crea dipendenza psichica e fisica, nonché sindrome da astinenza.

Cocaina

Profilo farmacologico

La cocaina svolge un'azione sulla circolazione sistemica, ma non è ancora sufficientemente chiara quella svolta sul circolo polmonare per cui sono in corso indagini per definirne meglio l'attività.

Presentazione ed uso

La cocaina è il principale alcaloide contenuto nella foglia della coca. In commercio è venduta sotto forma di cristalli prismatici incolori o di polvere cristallina bianca, di sapore amaro, solubile in alcool, etere, cloroformio ed acqua.

Azione

È un farmaco stimolante ed anestetico locale, con potente azione vasocostrittiva e tossica sistemica. In caso di abuso la sua azione farmacologica si svolge a carico del sistema nervoso, cardiovascolare e sulla temperatura corporea.

Impiego voluttuario

Non si conosce la dose esatta responsabile di tossicità, ma si sa che è variabile da un individuo all'altro ed è compresa tra 0,2 e 2 grammi. Il suo impiego voluttuario provoca effetti di tipo organico e psichico. È assunta in vari modi: sniffata, iniettata per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea, fumata o per via orale.

Tolleranza dipendenza e sindrome da astinenza

La cocaina crea dipendenza psichica, ma non è ancora noto l'effetto della tolleranza e della dipendenza fisica.

Segni di intossicazione acuta e cronica

A piccole dosi la cocaina provoca sensazione illusoria di benessere fisico, enfasi, eccitazione corticale e spinale.

A grandi quantità, dopo pochi minuti dall'assunzione per via endovenosa o inalatoria nasale, genera i segni della tossicità acuta soprattutto a carico del S.N.C.

Principali manifestazioni sistemiche provocate dall'azione tossica della cocaina

- **CARDIACHE:**
infarto del miocardio, aritmia, miocardiopatia, miocardite.
- **NEUROLOGICHE:**
cefalea, crisi epilettiche, emorragia cerebrale, infarto cerebrale, atrofia corticale, vasculopatia cerebrale.
- **PSICHIATRICHE:**
ansia, depressione, paranoia, delirio, psicosi, suicidio.
- **ALTRE:**
morte improvvisa, disfunzioni sessuali, iperpiressia.

Bibliografia

Warner EA.. Cocaine abuse. *Ann Intern Med*, 119: 226-35, 1993.

Denis R. *Le droghe*. Edizione italiana a cura di Giorello G. e Mondadori M. 1998, Milano-stampa, Farigliano (Cuneo).

Foltin RW, Fischman MW. Sel administration of cocaine by humans :choice between smoked and intravenous cocaine. *J Pharmacol Exp Ther*, 261:841-9, 1992.

National Institute on Drug Abuse. *National*

Household Survey on Drug Abuse: Main Findings 1990. Washington, DC: U.S.Department of Health and Human Services. DHHS publication no. (ADM) 91,1788, 1991.

Smart RG. Crack cocaine use: a review of prevalence and adverse effects. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 17:13-26, 1991.

Cohen WE, Inaba DS. *Uppers, downers, all arounders. Physical and Mental Effects of Psychoactive Drugs*, 2nd Edition, 1993, CNS Productions, INC. Ashland.

Paragrafo 2

Edema polmonare da overdose di eroina

Definizione

L'edema polmonare acuto (EPA) da overdose di eroina (OdE) è un Edema Polmonare lesionale, è una delle più importanti complicanze della OdE e viene definito come "Sindrome nella quale il paziente sviluppa un'importante Insufficienza Respiratoria entro 24 ore dalla comparsa di manifestazioni cliniche legate ad una Overdose di Eroina".

Si accompagna ad una evidenza radiografica di diffusi infiltrati polmonari non attribuibili ad altre cause ed è caratterizzata da risoluzione clinica e radiografica entro le prime 48 ore.

Epidemiologia e patogenesi

L'EPA è stato per la prima volta descritto come reperto autopsico da William Osler nel 1880 e solo nel 1953 come complicanza di una Sindrome da Overdose di Eroina (SOE) non fatale.

Il meccanismo principale nel determinismo dell'edema consiste nella lesione dell'endotelio vascolare, peraltro comune agli altri tipi di Edema Polmonare Lesionale. Con quali modalità e per quale motivo si attui tale lesione è, però, ancora da chiarire. L'Istamina è stata chiamata in causa come possibile mediatore. Essa causa incrementi del flusso linfatico polmonare e della permeabilizzazione dei capillari polmonari. Altra ipotesi patogenetica è quella che attribuisce alla ipossia, legata alla depressione respiratoria indotta dall'Eroina, la causa di una patologica permeabilità dei capillari polmonari. È stato preso in considerazione da Zhou e coll. il ruolo giocato dalle ICAM-1 espresse dalle cc. endoteliali capillari, ma anche in questo caso i risultati necessitano di ulteriori conferme.

Manifestazioni cliniche

La SOE è una condizione clinica costituita da:

- alterazione dello stato di coscienza;
- severa depressione del drive respiratorio;
- pupille a punta di spillo;

- evidenza di uso di droga.

La sua più importante complicanza è rappresentata dalla presenza di:

- ipossia persistente dopo risoluzione della depressione respiratoria droga-correlata;
- secrezioni schiumose, in genere rosastre, color lavatura di carne;
- pattern radiografico costituito da diffusi e sfumati infiltrati polmonari.

I pazienti con SOE non fatale giungono in Ospedale già trattati con dosi più o meno elevate di Naloxone per il trattamento della depressione del drive respiratorio ed i sintomi più significativi di EPA sopraggiungono in genere entro 2 ore dall'arrivo in Ospedale, per cui un'attenta osservazione di tale durata dovrebbe essere adeguata per un tempestivo trattamento. Uno studio prospettico ha dimostrato che solo lo 0,25% dei pazienti con SOE sviluppa un EPA tra le 2 e le 24 ore successive al ricovero. Ne deriva che il periodo ottimale di osservazione clinica per i pazienti con SOE che possa garantire dall'insorgenza di EPA è di circa 24 ore.

Le manifestazioni cliniche si sviluppano acutamente con i classici sintomi dell'EPA: dispnea, tachipnea, tosse secca, oppressione retrosternale, agitazione, cianosi ed escreato schiumoso e spesso striato di sangue.

In particolare la tachipnea e l'agitazione si manifestano in maniera ancor più evidente in quanto fanno seguito alla fase di depressione del drive respiratorio e dello stato di coscienza, tipici della SOE. Il trattamento è costituito nella maggior parte dei casi dalla somministrazione di O₂ con maschera facciale e osservazione e solo nei casi più gravi è prevista la ventilazione meccanica.

Quadro radiologico

Rx torace:

Il quadro radiologico classico è costituito da opacità scarsamente definite, disseminate in entrambi i polmoni. L'aspetto è simile a quello dell'edema polmonare cardiogeno,

Reperto radiografico	Edema cardiogeno	Edema da lesione
Dimensioni del cuore Peduncolo vascolare	Aumentate Normale o ingrandito	Non aumentate Normale o ridotto
Distribuzione del flusso di sangue polmonare Volume di sangue polmonare Linee settali Manicotti peribroncovasali Broncogramma aereo	Invertita Normale o aumentato Non frequenti Molto frequenti Non frequente	Normale o bilanciata Normale Assenti Non frequenti Molto frequenti
Distribuzione regionale(2) edema polmonare Effusione pleurica	Uniforme Molto frequente	Periferica Non frequente

(1)lungo l'asse verticale del polmone
(2)lungo l'asse orizzontale del polmone

Tabella 1

tranne che per l'Ombra Cardiaca, che si presenta di dimensioni normali e per la distribuzione prevalentemente periferica delle opacità. L'interessamento polmonare è tipicamente diffuso, con coinvolgimento di tutte le regioni, dall'apice alla base. È inoltre spesso presente un broncogramma aereo.

È importante considerare i potenziali effetti della Ventilazione Meccanica e della PEEP sull'aspetto radiografico che può anche tornare alla normalità nel giro di poche decine di minuti.

TAC torace

Nella maggior parte dei casi le opacità sono bilaterali e forza di gravità dipendenti.

Estremamente frequente è anche la presenza di opacità a vetro smerigliato. Invariabilmente presente il broncogramma aereo, molto più facilmente distinguibile che nella radiografia convenzionale.

Non infrequente il rilievo TAC di versamento pleurico mono o bilaterale, molto più facilmente evidenziabile che nella radio-

grafia convenzionale.

Come nella radiografia standard, gli aspetti dell'EPA lesionale possono rapidamente variare quando il paziente è sottoposto a ventilazione Meccanica. Le principali condizioni cliniche che devono essere considerate nella d.d. radiologica sono l'EPA Cardiogeno severo e la Polmonite Batterica Diffusa, quadri clinici meno frequenti ma anche essi presenti nelle complicanze della SOE.

Per quanto riguarda le Polmoniti la diagnosi non può essere solo radiografica ma, soprattutto, clinica.

Per l'Edema Polmonare Cardiogeno, la d.d. si baserà su: vedi tabella 1.

Edema polmonare monolaterale

Sebbene l'edema polmonare lesionale sia generalmente bilaterale, non è raro che possa essere monolaterale ascrivibile secondo alcuni A.A. all'effetto gravitazionale. Infatti il paziente è stato trovato decubere dal lato dell'edema.

Bibliografia

Smith DA, Leake L, Loflin JR, et al. Is admission after intravenous heroin overdose necessary? *Am Emerg Med* 1992;21:1336-1330.

Bertini G, Russo L, Cricelli F, et al. Role of a prehospital medical system in reducing heroin-related deaths. *Crit Care Med* 1992; 20:493-498.

Osterwalder JJ, Patients intoxicated with heroin or heroin mixtures: how long should they be monitored? *Eur J Emerg Med* 1995; 2:97-101.

Christenson J, Etherington J, Grafstein E, et al. Early discharge of patients with presumed opioid overdose: development of a clinical prediction rule. *Acad Emerg Med* 2000; 7:1110-1118.

Otto D, Franke M, Madden JF. Hypothermia

accompanied by noncardiogenic pulmonary edema: a case report. *Del Med J* 1996;68:499-502.

Spore KA, Dorn E. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema: a case series. *Chest* 2001;120:1628-1632.

Sterret C, Brownfield J, Korn CS, Hollinger M, Henderson SO. *The Am J Emerg Med* 2003; 21:6-25.

Zhou Q, Bai M, Zou S. Intercellular adhesion molecule-1 in the pathogenesis of heroin-induced acute lung injury in rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24(5):430-2.

Sporer KA. Acute heroin Overdose. *Ann Int Med* 1999; 130:584-588.

Hassan W, Elshaer R, et al. *Congest Heart Fail* 2005 11(4):220-3.

Paragrafo 3 Crack Lung Sindrome

Definizione

Nel 1990 Forrester et al. hanno osservato, a Denver, nel Colorado, quattro giovani che, dopo avere inalato cocaina, presentavano un quadro clinico caratterizzato da:

- dolore toracico;
- febbre;
- emorragia polmonare;
- infiltrati polmonari diffusi.

Pertanto era definita una nuova entità clinica denominata "Crack Lung Sindrome".

Patogenesi

Il meccanismo responsabile della Crack Lung Sindrome non è stato ancora ben chiaro, ma si pensa di poterlo ascrivere:

- ad un'azione tossica svolta dalla sostanza sull'epitelio alveolare;
- a vasocostrizione del circolo polmonare, con anossia delle cellule endoteliali ed epiteliali, conseguente emorragia alveolare ed edema;
- alla trombocitopenia indotta dalla cocaina.

Rilievi clinici

La Crack Lung Sindrome, che compare entro due ore dall'assunzione di crack-cocaina o di free-base cocaina, si manifesta con una sintomatologia caratterizzata da dispnea, dolore toracico, febbre, tosse ed emottisi.

È stata descritta insufficienza respiratoria

ipossiémica, con ipocapnia, ed, inoltre, leucocitosi neutrofila.

La Tabella 1 riporta il quadro clinico, radiologico e patologico occorso nei quattro pazienti studiati da Forrester e coll.. Dispnea ed ipossiémia sono presenti in tutti; tosse, emottisi e febbre soltanto in due; infiltrati alveolari diffusi ed alterazioni anatomiche con cellule infiammatorie alveolari comparivano in tutti i soggetti esaminati.

Rilievi radiologici

Si osservano alterazioni radiologiche con differente distribuzione nei campi polmonari come segue:

- infiltrati alveolari bilaterali diffusi con considerevole risparmio degli apici polmonari e dei seni costofrenici;
- infiltrati alveolari bilaterali diffusi più evidenti alle basi polmonari;
- pneumomediastino spontaneo;
- normale silhouette cardiaca.

Il tempo di risoluzione del quadro radiologico è variabile. Due pazienti, intubati, ventilati e trattati con terapia cortisonica, presentarono importante miglioramento, rispettivamente dopo quattordici giorni e dopo cinque settimane. Mentre gli altri due, che avevano avuto miglioramento clinico spontaneo, rispettivamente entro 12 e 24

Tabella 1. Manifestazioni della "Crack lung sindrome"
(da Forrester JM et al., Am Rev Respir Dis, 1990)

Dispnea	++++*
Tosse	++
Febbre	++
Emottisi	++
Ipossiemia	++++
Infiltrati radiologici alveolari diffusi	++++
Emorragia alveolare	++
Cellule infiammatorie a livello interstiziale	++
Cellule infiammatorie a livello alveolare	++++

*Ogni segno "+" indica il numero di pazienti che hanno presentato la manifestazione.

ore dall'ammissione in reparto, presentarono, entro 3 giorni, l'uno risoluzione completa e l'altro parziale del quadro radiologico.

Rilievi istologici

L'esame eseguito su pezzo operatorio e biopsia transbronchiale, in due dei quattro pazienti di Forrester et al., ha permesso di osservare:

- emorragia interstiziale;
- edema interstiziale;
- emorragia alveolare;
- formazione di membrane ialine alveolari;
- infiltrato infiammatorio interstiziale con presenza di eosinofili, linfociti e plasmacellule;
- lume alveolare ripieno di macrofagi carichi di emosiderina, mescolati con neutrofili e numerosi eosinofili;
- iperplasia delle cellule alveolari di II Tipo.

Queste alterazioni non erano tutte presenti nei quattro pazienti; in tutti era assente eosinofilia nel sangue periferico; in due sono stati osservati eosinofili all'esame istologico; in nessuno è stata descritta vasculite.

Diagnosi e diagnosi differenziale

In un paziente che presenta infiltrati polmonari diffusi da causa sconosciuta, con o senza sintomatologia, il medico deve indagare anche l'abitudine voluttuaria da cocaina.

Diagnosi

Se entro 24 ore non si verifica la risoluzi-

zione spontanea della sintomatologia acuta, è necessario eseguire:

- lavaggio broncoalveolare (BAL);
- biopsia polmonare a cielo aperto.

Diagnosi differenziale

Se l'assunzione di cocaina è temporalmente correlata con la manifestazione clinica della Crack Lung Sindrome, la diagnosi è facilmente formulabile; nelle altre circostanze è meno agevole ed è necessario porre la diagnosi differenziale con altre patologie di seguito riportate:

- Edema polmonare lesionale;
- Edema polmonare cardiogeno;
- Polmonite eosinofila;
- Polmonite infettiva;
- Emorragia alveolare.

Terapia

La terapia corticosteroidica si è dimostrata efficace, inducendo un rapido miglioramento del quadro patologico, in due casi di Forrester nei quali, all'esame istologico, erano presenti cellule infiammatorie con eosinofili; ma, per correggere l'insufficienza respiratoria grave, è stato necessario il ricorso alla ventilazione assistita.

Negli altri due casi, interrotta l'assunzione della cocaina, entro 36 ore è stato possibile registrare risoluzione spontanea dell'episodio acuto, scomparsa degli infiltrati polmonari, della dispnea e dell'ipossiemia. Tuttavia, tale rapida evoluzione favorevole, può anche assumere carattere di gravità.

Bibliografia

Kissner DG, Lawrence WD, Selis JE, et al. Crack lung: pulmonary disease caused by cocaine abuse. *Am Rev Respir Dis*, 136:1250-2, 1987.

Patel RC, Dutta D, Schonfeld SA. Free-base cocaine use associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Ann Intern Med* 107:186-7, 1987.

Forrester JM, Steele AW, Waldron JA, et al. Crack lung : an acute pulmonary syndrome

with a spectrum of clinical and histopathological findings. *Am Rev Respir Dis*; 142: 462-7, 1990.

Leissinger CA. Severe thrombocytopenia associated with cocaine use. *Ann Intern Med*, 112:708-10, 1990.

Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD. The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review. *Chest*, 107: 233-40, 1995.

Generalità

La cocaina, un tempo ritenuta droga di *elite*, ha subito negli ultimi tempi una netta riduzione dei costi, divenendo accessibile a tutti gli strati sociali della popolazione. Le patologie ad essa correlate sono numerose e fra queste si annovera l'Edema Polmonare Acuto (EPA).

EPA da iniezione e inalazione di cocaina

L'Edema Polmonare Acuto (EPA) si può avere sia dopo somministrazione parenterale che in seguito a fumo e sniffamento della cocaina. Numerosi riscontri autoptici indicano una prevalenza di EPA tra coloro che fumano crack-cocaine.

EPA da intossicazione acuta e cronica di cocaina

Sebbene la forma più conosciuta sia quella che si manifesta subito dopo la somministrazione di cocaina (EPA da intossicazione acuta da cocaina), esiste una forma, meno nota ed ancora in fase di studio, che insorge alcuni giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose, in seguito, cioè, ad uso protratto della sostanza (EPA da intossicazione cronica da cocaina). Infatti, è stato documentato EPA in seguito alla introduzione di un catetere di Foley, prima dell'intervento chirurgico, in un soggetto che già da tre giorni aveva sospeso l'assunzione di crack e che risultava, pertanto, non più dosabile nelle urine. L'insorgenza di ipertensione arteriosa ed edema polmonare dopo l'introduzione del catetere vescicale, era stata favorita da un'alterazione cronica del sistema nervoso simpatico, indotta dalla cocaina, e persistente anche dopo cessazione del fumo della sostanza.

EPA da iniezione endovenosa di cocaina

La prima descrizione di EPA da iniezione endovenosa di cocaina risale al 1981 e riguarda un soggetto maschio di 36 anni, il cui quadro clinico era caratterizzato da

improvvisa dispnea seguita da febbre, ipotensione arteriosa, tachicardia e tachipnea, esitato dopo tre ore con il decesso per grave insufficienza respiratoria e refrattarietà dell'ipotensione alla terapia.

EPA da inalazione di cocaina

La prima osservazione di EPA da fumo di free-base cocaina risale al 1987 e riguarda un maschio di 31 anni che accusava astenia, oppressione toracica e dispnea 6-8 ore dopo il fumo di cocaina.

Accanto a queste forme, con decorso prolungato e a risoluzione spontanea entro 72 ore, ne esistono altre che insorgono due o tre ore dopo l'assunzione della sostanza e assumono carattere di gravità con quadro polmonare di ARDS ed esito infausto.

Ipotesi patogenetiche

Sebbene gli studi siano numerosi, non vi è ancora accordo unanime sul meccanismo patogenetico. Secondo alcuni A.A., in corso di intossicazione acuta si verificherebbe una alterazione della permeabilità vasale, mentre secondo altri sarebbero in causa meccanismi multifattoriali. L'alterazione della membrana alveolo-capillare sarebbe simile a quella provocata dall'eroina e dal metadone, caratterizzata, cioè, da notevole aumento della permeabilità senza ipertensione all'interno dei capillari polmonari, tipica, invece, dell'EPA cardiogeno.

Il riscontro nel Liquido di Lavaggio Broncoalveolare (BAL), di una notevole quantità di proteine, quadruplicata, ha fatto ipotizzare un loro ruolo nel danneggiamento dell'endotelio capillare polmonare, avvalorando l'ipotesi non cardiogena dell'EPA da cocaina.

Un'altra ipotesi patogenetica è quella definita multifattoriale che prende in considerazione il ruolo di meccanismi diversi, quali l'ipoventilazione, l'ipossia, reazioni allergiche e microembolie polmonari.

Alcuni A.A., inoltre, prendono in considerazione la natura neurogena dell'edema, in quanto la stimolazione del sistema nervoso

centrale da parte della cocaina, potrebbe causare modificazioni della pressione microvascolare e della permeabilità dell'endotelio dei vasi polmonari.

Benché sia stata proposta una transitoria compromissione funzionale del ventricolo sinistro indotta da ischemia o intensa vaso-costrizione ed ipertensione del circolo periferico da iperstimolazione del sistema nervoso simpatico, non è stato possibile osservare un'alterazione della silhouette cardiaca.

Tuttavia, studi su modelli animali dimostrano una notevole elevazione pressoria dopo somministrazione endovenosa di cocaina a livello dell'atrio e del ventricolo sinistro ed aumento della pressione venosa centrale con compromissione della forza contrattile e della frequenza cardiaca.

Ancora scarsi sono invece gli studi rivolti a dimostrare i fattori che potrebbero facilitare l'insorgenza dell'EPA in corso di intossicazione cronica da cocaina.

L'ipotesi più accreditata è quella di un'alterazione cronica del sistema nervoso simpatico indotta dalla sostanza.

Quadro radiologico

Il quadro radiologico dell'EPA da cocaina non mostra ingrandimento dell'ombra cardiaca, presenta infiltrati periilari, alveolari ed interstiziali, bilaterali e simmetrici, talvolta con un pattern a farfalla e redistribuzione del circolo polmonare.

Terapia

Il trattamento dell'EPA da cocaina prevede l'uso di ossigeno, diuretici e della ventilazione meccanica invasiva e non invasiva.

Ciò consente generalmente un rapido miglioramento clinico ed emogasanalitico già in prima giornata, con risoluzione del quadro radiologico in seconda-quinta giornata. Non ci sono, inoltre, evidenze cliniche sulla utilità dell'uso del Naloxone.

Bibliografia

Bird DJ, Markey JR. Massive pulmonary edema in a habitual crack cocaine smoker not chemically positive for cocaine at the time of surgery. *Anesth Analg*, 84:1157-9, 1997.

Susskind H, Weber DA, Volkow ND. Increased lung permeability following long-term use of freebase cocaine (crack). *Chest* 100:903-9, 1991.

Frاند UI, Schim CS, Williams MH. Methadone induced pulmonary edema. *Ann Intern Med*, 76:975-9, 1972.

Bisconti M, Coluccia B, Capone F, D'Andrea A, Errico G, Aversa C, Scoditti S. Edema polmonare acuto, bilaterale e unilaterale da eroina: osservazioni personali. *Riv Tuberc Mal App Resp*, 1:41-6, 1992.

Wray NP, Nicota MB. Pathogenesis of neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis*, 118:783-6, 1978.

Hoffman CK, Goodman PC. Pulmonary edema in cocaine smokers. *Radiology*, 172:463-5, 1989.

Lang SA, Maron MB. Hemodynamic basis for cocaine induced pulmonary edema in dogs. *J Appl Physiol*; 71: 1166-70, 1991.

Kline JN, Hirasuna JD. Pulmonary edema after freebase cocaine smoking-not due to an adulterant. *Chest* 97:1009-10, 1990.

Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD. The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review. *Chest*, 107: 233-40, 1995.

Paragrafo 5

Esacerbazione asmatica da inalazione di cocaina

Definizione

Allo stato attuale delle conoscenze non sembra che l'inalazione di cocaina sia in grado di generare asma bronchiale, ma di esacerbarla in pazienti affetti dalla malattia; tuttavia, in una certa percentuale di casi è stato osservato un evidente "wheezing".

Esacerbazione asmatica da inalazione orale di cocaina

La cocaina è inalata sia sotto forma di "free-base cocaine", che, soprattutto, di "crack cocaine", per mezzo di pipe tradizionali o di vetro, o, dopo essere stata mescolata a tabacco o marijuana, attraverso sigarette o spinelli.

Tecniche di assunzione della cocaina

Tra le tecniche di assunzione, l'inalazione orale è la più utilizzata anche perché, adottando particolari accorgimenti è in grado di indurre maggiori effetti voluttuari.

Le due modalità più usate sono l'inalazione profonda, sfruttando la manovra di Valsalva e la tecnica "mouth to mouth" (bocca a bocca) durante la quale una seconda persona, che ha precedentemente inalato la sostanza, la soffia energicamente nella bocca dell'altro esercitando una forte pressione positiva, (questa pratica può generare barotrauma e PNX).

Entrambe queste modalità aumentano la superficie di assorbimento delle vie aeree, facilitando l'assorbimento e gli effetti voluttuari.

La manifestazione asmatica

L'inalazione di cocaina provoca severe riacutizzazioni specialmente negli asmatici cronici, come dimostra la durata media dei ricoveri e la necessità di ricorrere all'intubazione ed alla ventilazione assistita a causa dell'insufficienza respiratoria secondaria. Infatti, sono stati segnalati casi ad evoluzione fatale, perché la sensibilità all'ipossia e la percezione della dispnea, già depresse nei casi di asma grave, in tali pazienti tossico-

dipendenti, per l'effetto della droga sul SNC, sono ulteriormente ridotti e perché il trattamento terapeutico è spesso procrastinato, se non addirittura rifiutato dal paziente.

Esacerbazione asmatica da inalazione nasale di cocaina

È noto che anche l'inalazione nasale di cocaina può provocare gravi riacutizzazioni asmatiche, con la necessità di ricorrere all'intubazione ed alla ventilazione assistita, a causa dell'insufficienza respiratoria secondaria.

Patogenesi

Sebbene i meccanismi patogenetici responsabili dell'ostruzione bronchiale non siano ancora stati definiti, il verificarsi del broncospasmo in seguito alla inalazione e non dopo l'assunzione per via parenterale della droga, permette di escludere un effetto farmacologico direttamente svolto dalla sostanza sulla muscolatura liscia bronchiale.

Meccanismo patogenetico

La cocaina agisce sulle vie aeree con meccanismo irritativo su una condizione di iperreattività bronchiale caratteristica dei soggetti asmatici, facilitato dalle tecniche di inalazione sopra descritte e dalla presenza di sostanze contaminanti o adulteranti contenute nella droga, sicché la sua azione si esplica determinando infiammazione dell'epitelio bronchiale.

Come accade per tutti gli altri irritanti/stimolanti aspecifici, (aria fredda, esercizio fisico, sostanze chimiche, polveri inerti), in grado di scatenare un attacco asmatico nei soggetti predisposti, la possibilità e/o la gravità della esacerbazione asmatica da cocaina sembra essere proporzionale al grado di iperreattività bronchiale aspecifica ed alla dose di cocaina inalata.

Per quanto il meccanismo irritativo sembra essere prevalente, in taluni casi è stata anche chiamata in causa un'ipersensibilità Ig E mediata.

Bibliografia

Elizabeth Warner. Cocaine Abuse. *Annals of Internal Medicine*, 1 August 1993 | Volume 119 Issue 3 | Pages 226-235.

Ettinger NA, Albin RJ. A review of the respiratory effects of smoking cocaine. *Am J Med*. 1989; 87:664-8.

Lauren A. Rome, MD; Michael L. Lippmann, MD, FCCP; William C. Dalsey, MD; Pamela Taggart, PhD and Sherry Pomerantz, PhD. Prevalence of Cocaine Use and Its Impact on Asthma Exacerbation in an Urban Population. *Chest*. 2000;117:1324-1329.

Rebhun J. Association of asthma and free-

base smoking. *Ann Allergy*. 1988; 60:339-42. + 110,904-910.

Shesser R, Davis C, Edelstein S. Pneumo-mediastinum and pneumothorax after inhaling alkaloidal cocaine. *Ann Emerg. Med*. 1981; 10: 213-5.

Suhl J, Gorelick DA. Pulmonary function in male freebase cocaine smokers (Abstract). *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137:488.

Tashkin, DP, Kleeup, EC, Koyal, SN, et al Acute effects of inhaled and IV cocaine on airway dynamics. *Chest*, 110:904-10, 1996

Introduzione

Diversi A.A. hanno dimostrato che il *tetra-idro-cannabinolo (THC)* ed altri *cannabinoidi*, contenuti nel fumo della *marijuana*, hanno azione antiemetica e che la sostanza è stata usata in corso di chemioterapia antineoplastica. Ma il suo utilizzo non è scevro da rischi ed infatti è stato osservato che essa può essere contaminata dal *paraquat* e da altre sostanze tossiche, o veicolare funghi, perchè dalle sue culture è stato possibile isolare vari tipi di *Aspergilli*.

Pertanto il riscontro di Aspergilloso e di precipitine sieriche in soggetti che avevano fumato la sostanza, ha indotto a pensare che la droga potrebbe essere una fonte di infezione capace di indurre sensibilizzazione ai miceti da essa trasportati.

Precipitine sieriche da marijuana

Da una ricerca condotta da Kagen SL et all., nel 1981, è emerso che il 52% degli assuntori aveva una notevole quantità di precipitine sieriche verso gli antigeni aspergillari, dimostrando che le spore fungine, termostabili, attraversano la sigaretta di *marijuana* quando viene fumata.

La quantità di sigarette fumate non sembra essere importante, perchè, secondo quanto emerso da un altro studio condotto da Kagen SL nel 1983 precipitine sieriche sono state osservate sia dopo il fumo di 100 che di 32.760 sigarette.

Precipitine sieriche da altri vegetali

Tuttavia, anche altri vegetali possono veicolare l'infezione, perchè Aspergilloso polmonare è stata documentata dopo inalazione di polvere di fieno; ed *Aspergillus flavus* è stato isolato sia prima che dopo la conservazione del *tabacco* nei depositi industriali.

Precipitine sieriche da eroina

Elevata incidenza di precipitine sieriche è stata documentata anche negli assuntori di eroina.

Infatti, i processi di distillazione, diluizione con acqua non sterile e filtrazione della droga favoriscono l'inquinamento dell' "eroina da strada".

Come dimostra la crescita di batteri e funghi nelle culture di laboratorio e gli anticorpi ritrovati in soggetti che avevano fatto uso della sostanza.

Aumento di opsonine verso *Escherichia coli* e *Serratia marcescens* sono state ritrovate in un altro gruppo di eroinomani.

Gli aspergilli

I *Miceti* sono microrganismi sporigeni, la maggior parte dei quali vive su materiale organico non vitale ed in decomposizione.

Le spore di *Aspergillus* sono presenti sulle foglie degli alberi cadute a terra, nel concime e nel letame; si disperdono nel suolo e nell'aria e dopo inalazione provocano sia colonizzazione che malattie polmonari. È possibile perciò osservare:

- esacerbazione asmatica;
- aspergilloso broncopolmonare allergica;
- aspergilloso invasiva;
- aspergilloma.

A parte le reazioni di ipersensibilità, le malattie da miceti non sono frequenti e si verificano in corso di riduzione delle difese immunitarie, in presenza di caverne polmonari o di processi infiammatori.

Alterazioni polmonari da aspergilli contaminanti la marijuana

Prima di immetterla sul mercato clandestino, taluni rivenditori, allo scopo di accelerarne lo stagionamento, usano sottoporre la marijuana ad interrimento.

Ma gli Aspergilli presenti nel suolo la contaminano, perciò spore fungine possono essere inalate quando l'assuntore fuma la sigaretta sia accesa che spenta.

Da uno studio condotto da Kagen et all. è emerso che nelle culture di *marijuana* l'*Aspergillus fumigatus* è predominante, che

non vi era correlazione tra numero di sigarette fumate, riscontro di precipitine sieriche e sintomatologia immediata o ritardata, che su 23 pazienti esaminati il 52% presentava precipitine sieriche almeno verso un antigene aspergillare e che l'*Aspergillus fumigatus* compariva negli assuntori in maniera statisticamente significativa.

Aspergillosi invasiva

L'Aspergillosi invasiva polmonare e sistemica è tipica dei soggetti immunodepressi o affetti da malattie granulomatose croniche, tuttavia può verificarsi anche dopo polmonite, infarto polmonare, terapia corticosteroidica, o, raramente, ex novo.

Pertanto, Aspergillosi polmonare invasiva da *Aspergillus fumigatus* ed Aspergillosi invasiva sistemica da *Aspergillus niger* è stata descritta in fumatori di marijuana.

Infatti, la crescita del germe nella cultura della droga, dell'espettorato, delle secrezioni nasali, delle lesioni cutanee, delle urine e della biopsia polmonare, nonché il riscontro di precipitine sieriche nell'assuntore e di infiltrati polmonari bilaterali nonché l'insorgenza della sintomatologia temporalmente correlata con l'assunzione della sostanza, hanno indotto gli studiosi a pensare che la marijuana, potrebbe svolgere un ruolo nella patogenesi delle lesioni in tali soggetti.

Aspergillosi broncopolmonare allergica

Nel 1952, Hinson e coll. descrissero, per

la prima volta, un quadro caratterizzato da asma, episodi ricorrenti di febbre, eosinofilia periferica, infiltrati polmonari e tappi di muco bronchiale contenenti *Aspergillus fumigatus*, denominato "aspergillosi broncopolmonare allergica".

Questa, che col tempo, si associa a bronchiectasie, si instaura solitamente in soggetti asmatici, ma anche in individui sani.

Segni clinici

Una sintomatologia con febbre, wheezing e tosse è stata messa in relazione con il fumo di marijuana contaminata da Aspergilli.

Aspetto radiologico

In seguito al fumo di marijuana sono stati osservati infiltrati polmonari a chiazze e radiopacità a banda, interessati uno o due segmenti.

Elementi diagnostici

La conferma diagnostica, per la definizione di specie, deriva dalla cultura, e, solitamente, dall'esame istologico del materiale biotico.

In soggetti fumatori di marijuana, sono state osservate precipitine sieriche verso l'*Aspergillus*, elevazione dei valori di IgE; nonché tests cutanei positivi all'antigene aspergillare.

Aspergillus fumigatus è stato isolato oltre che dalla cultura della droga, anche dalla biopsia dell'infiltrato comparso in seguito al fumo della sostanza.

Bibliografia

Chusid MJ, Gelfand JA, Nutter C, Fauci AS. Pulmonary aspergillosis, inhalation of contaminated marijuana smoke, chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med* 82:682, 1975.

Kagen SL, Sohnle PG, Kurup VP, Fink JN. Aspergillus: an inhalable contaminant of marijuana. *N Engl J Med* 304:483, 1981.

Kagen SL, Sohnle PG, Kurup VP, Fink JN. Marijuana smoking as a source of Aspergillus exposure; in *Proceedings of the 37th Annual Meeting of the American Academy of Allergy*, March 1981, San Francisco, California, p. 63.

Kagen SL, Kurup PW, Sohnle PG, Fink JN. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*, 71:389-93, 1983.

Good RA, Quie PG, Winndhorst DB et al. Fatal (chronic) granulomatous disease

of childhood: a hereditary defect of leukocyte function. *Semin Hematol*, 5:215-54, 1968.

Laham MN, Carpenter JL. Aspergillus terreus, a pathogen capable of causing infective endocarditis, pulmonary mycetoma, and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 125, 769, 1982.

Metzger JB, Garagusi VF, Kerwin DM. Pulmonary oxalosis caused by Aspergillus niger. *Am Rev Respir Dis*, 129, 501, 1984.

Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS: Bronchopulmonary aspergillosis: A review and report of eight new cases. *Thorax* 7:317-333, 1952.

Malo JL, Pepys J, Simon G. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 2. Radiological findings. *Thorax*, 32, 262, 1977.

Definizione

L'asma bronchiale, provocata da iniezione o inalazione di *eroina*, è un'entità nosologica di recente individuazione, che può essere di lieve, media e grave entità, tanto da richiedere il ricorso alla ventilazione assistita.

Patogenesi

Allo scopo di evitare i rischi connessi con l'uso di siringhe infette e poiché anche attraverso la via inalatoria viene garantito un rapido assorbimento, alla via iniettiva è ora preferita quella di inalare i vapori, dopo avere riscaldato al fuoco l'eroina diluita in un piccolo recipiente metallico.

L'entità del fenomeno

In Italia, a parte qualche sporadica segnalazione non esistono dati riguardanti l'incidenza dell'asma bronchiale da eroina; invece, in altri paesi è possibile conoscere l'entità del fenomeno che ha risvolti allarmanti. In un'indagine condotta a Chicago, riguardante soggetti con asma ad evoluzione fatale, è emerso che il 31,5% era positivo all'esame tossicologico ed il 20% alle sostanze d'abuso: *cocaina* e/o il suo metabolita inattivo nel 17% dei casi, *morfina* nel 2%, *oppiacei* vari nell'1%.

Asma occupazionale e voluttuario da eroina

L'asma bronchiale da inalazione di eroina non si verifica soltanto tra gli eroinomani, ma anche fra coloro che a causa della loro attività lavorativa sono a contatto con la droga; perciò è possibile distinguere l'*asma voluttuario da eroina* e l'*asma occupazionale da eroina*.

La prima segnalazione di asma voluttuario da eroina risale al 1986 e riguarda tre uomini che, in seguito all'inalazione della sostanza, presentavano dispnea e broncospasmo. Altri casi sono stati segnalati successivamente anche ad evoluzione fatale.

Nel 1990, Shaikh segnalava il primo caso di asma occupazionale da eroina riguardante

un uomo Indiano di 46 anni, venditore della sostanza, il quale durante la manipolazione e lo sniffamento per saggiarne la purezza e la qualità andava incontro ad episodi asmatici associati ad orticaria.

Azione dell'eroina

L'eroina provoca manifestazioni di tipo allergico come è dimostrato dalla comparsa di orticaria, di asma insorto pochi minuti dopo l'inalazione della sostanza, dalla positività dello skin prick test (SPT) e del test di provocazione bronchiale specifico che mostra risposta attenuata quando è preceduto da premedicazione con disodio-cromoglicato.

Della reazione di tipo immediato sarebbe responsabile: a) l'istamina (i farmaci *oppiacei* sono dei potenti istamino-liberatori), b) altri mediatori che, con meccanismo non IgE-mediato sarebbero rilasciati a causa dell'azione svolta sulle mastocellule dalla sostanza che indurrebbe anche edema locale.

Ruolo delle sostanze da taglio

Le sostanze da taglio hanno scarsa importanza, anche se in taluni soggetti con ipersensibilità individuale, possono concorrere con l'*oppiaceo* nel favorire la manifestazione clinica.

Quadro clinico

L'inalazione di vapori di *eroina* genera manifestazioni respiratorie e sistemiche (Tabella 1, Tabella 2).

Il quadro clinico dell'asma bronchiale è simile a quello indotto da altre cause, ma se ne differenzia perché, talvolta, si associa un polimorfismo sintomatologico.

Polimorfismo sintomatologico

Il quadro clinico dell'asma bronchiale da inalazione di *eroina* si caratterizza per il seguente polimorfismo sintomatologico:

- manifestazione asmatica;
- quadro di depressione respiratoria;

- sintomatologia sistemica;
- sindrome da astinenza.

La manifestazione asmatica.

I primi segni della sintomatologia asmatica, di dispnea e broncospasmo, insorgono 10' dopo l'inalazione della sostanza.

Nel 28% dei casi, la crisi conclamata si manifesta entro un'ora, o nel giorno successivo, in seguito ad una dose massiva o ridotta, ma ravvicinata, della sostanza.

Può essere moderata o talmente grave da giungere all'arresto respiratorio entro un'ora dall'assunzione della droga.

Sebbene a dosi terapeutiche gli oppiacei non provochino alterazioni respiratorie, a dosi elevate generano broncospasmo, che è particolarmente grave in soggetti con precedenti asmatici o di atopia nella loro storia. Tuttavia l'assunzione cronica può indurre tolleranza dell'effetto broncocostrittore.

Sono scarsi i dati riguardanti l'incidenza degli episodi di esacerbazione fra gli asmatici che fanno uso inalatorio della droga ed ancora meno numerosi quelli riguardanti i soggetti senza precedenti di asma nella loro storia. Un'indagine condotta su 2276 individui assuntori di oppiacei, ha mostrato che il 4,9% aveva un'anamnesi personale positiva per asma e, di questi, il 10% aveva anche un'anamnesi familiare positiva ed un altro 10% allergica, invece il 28% mostrava una correlazione tra iniezione o inalazione di eroina ed attacco asmatico.

L'asma bronchiale da inalazione di eroina, più di ogni altra forma di asma richiede il ricorso alla ventilazione assistita.

Infatti, oltre all'azione bronco-costrittiva, l'oppiaceo deprime i centri bulbari del respiro e predispone all'arresto respiratorio.

Tabella 1. Manifestazioni respiratorie da inalazione di vapori di eroina.

Asma bronchiale lieve, moderato, grave
Insufficienza respiratoria acuta
Tachipnea
Apnea
Tappi di muco bronchiale

Tabella 2. Manifestazioni sistemiche da inalazione di vapori di eroina.

Collasso e ipertensione
Tachicardia e sudorazione
Fibrillazione atriale e asistolia
Convulsioni generalizzate
Polso paradossale
Perdita di coscienza

Quadro di depressione respiratoria.

Quasi sempre il paziente tossicodipendente si rivolge al medico soltanto quando incorre in una crisi asmatica conclamata.

Questa, se è lieve, risponde prontamente agli steroidi e ai beta-2-stimolanti, ma se è grave può essere resistente; non solo, ma può precipitare in una condizione di insufficienza respiratoria, tanto da richiedere l'uso della ventilazione assistita.

Sintomatologia sistemica.

Questa è espressione, prevalentemente, di alterazioni a carico dell'apparato cardiovascolare e del parenchima cerebrale (Tabella 2).

Quadro clinico della sindrome da astinenza.

Può accadere che, superato l'episodio acuto, il paziente presenti rinorrea, lacrimazione, ipertensione arteriosa, tachicardia ed altre manifestazioni che definiscono la *sindrome da astinenza*, che può anche essere fatale.

Elementi diagnostici

Anamnesi

L'anamnesi, che normalmente indirizza verso la diagnosi ed il fattore eziologico, nel tossicodipendente fallisce, perché egli tende a celare la sua abitudine voluttuaria.

Indagini strumentali

Le indagini diagnostiche strumentali, come in altre forme di asma, si articolano in vari momenti che vedono coinvolti il dosaggio delle IgE totali, il *prick test* ed il test di provocazione bronchiale specifico, il quale permette di osservare una reazione di tipo immediato.

IgE

Il dosaggio delle IgE totali nel sangue periferico può essere elevato o normale.

Skin prick test

Il *prick test* si è dimostrato positivo nelle diverse indagini. Esso dev'essere praticato con antigene ottenuto da estratti di diluizioni di eroina e dà reazione positiva in 15 m'.

Test di provocazione bronchiale specifico

Il test è eseguito con estratto di polvere di eroina, nella forma pura e non tagliata, con dosaggi inferiori a quelli terapeutici.

La positività compare dopo 10' dall'inalazione, dimostrata dalla caduta del FEV1.

Test di controllo

Poiché il Test di Provocazione Bronchiale e lo skin prick test possono essere influenzati dagli additivi della droga, anche essi devono essere saggiati.

Rilievi radiologici

È possibile il riscontro di infiltrati polmonari.

Terapia

Poiché l'eroina induce un polimorfismo sintomatologico, anche la terapia dev'essere multifattoriale.

Terapia della crisi asmatica

L'asma bronchiale da eroina risponde ai trattamenti standard, ma la sua definitiva scomparsa è legata alla sospensione dell'assunzione della droga.

Il *disodiocromoglicato* attenua la gravità delle crisi, i *corticosteroidi*, i *beta-2-stimolanti*, l'*ipatroprio bromuro* ed i *teofillinici* la risolvono.

Terapia della depressione respiratoria

In seguito all'assunzione di una dose di eroina superiore a quella tollerata, alla manifestazione asmatica si associa depressione del centro bulbare del respiro, che dev'essere prontamente trattato con la somministrazione endovenosa di *naloxone*, per prevenire le complicanze che possono giungere fino all'arresto respiratorio.

Nelle forme di asma grave con insufficienza respiratoria, è indicata la ventilazione meccanica.

Terapia delle manifestazioni sistemiche

Esse devono essere trattate a seconda del tipo e gravità.

Terapia della sindrome da astinenza

Superata la crisi asmatica, può accadere che nei giorni successivi si presenti il quadro clinico della sindrome da astinenza che dev'essere prontamente trattata. La sua insorgenza è favorita dalla riluttanza del paziente a confessare la propria abitudine voluttuaria.

Prevenzione delle recidive asmatiche

La prevenzione non si basa soltanto sulla terapia antiasmatica, ma anche sull'allontanamento del fattore eziologico.

Pertanto, sarà necessaria la psicoterapia allo scopo di ristabilire nel paziente l'equilibrio psichico, dal momento che è stato questo ad avviarlo sulla via della droga.

Soltanto così si potrà dire di aver guarito definitivamente il paziente dalla sua asma bronchiale da eroina.

Asma bronchiale da inalazione di eroina e polmonite acuta eosinofila

Talvolta, alla manifestazione asmatica provocata dall'eroina, si associa il quadro della polmonite eosinofila, caratterizzata da infiltrati polmonari eosinofili, che si risolvono in pochi giorni, associati o no ad eosinofilia periferica e nel liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL).

Bibliografia

Greenberger PA, Miller TP, Lifschultz B. Circumstances surrounding deaths, from asthma in Cook County (Chicago) Illinois. *Allergy Proc*, 14:321-6,1993.

Levenson T, Greenberger PA, Donoghue ER, Lifschultz B. Asthma deaths confounded by substance abuse. *Chest* 110:604-10, 1996.

Hunt LW, Rosenow EC. Asthma producing drugs. *Annales of allergy*, 68(6): 453-62, 1992.

Agius R. Opiate inhalation and occupational asthma . *BMJ*, 298:323,1989.

Bisconti M, D'Andrea A, Capone F, Scoditti S. Asma bronchiale da inalazione

di eroina. *Rass Patol App Resp*, 1(VI), 3:32, 1991.

Mygind N. *Essential allergy*, 1st ed. pp 201. Blackwell Scientific, Oxford, 1986.

Iglesias A, Gòmez J, el-Khatib I, Fernandez F. Crisis asmàtica por heroïna inhalada. *Rev Clin Espanola*, 194(9): 731-2, 1994.

Liebow AA, Carrington CB. The eosinophilic pneumonia. *Medicine*, 48: 252-85, 1969.

Brander PE, Tukiainen P. Acute eosinophilic pneumonia in a heroin smoker. *Eur Resp J*, 6:750-2, 1993.

Paragrafo 8 Manifestazioni respiratorie da cocaina

Introduzione

La cocaina oltre ad essere iniettata e sniffata può anche essere fumata raggiungendo, data l'ampia superficie mucosa di assorbimento delle vie aeree, concentrazioni ematiche simili a quelle della via iniettiva. Essa raggiunge la circolazione cerebrale in 6-8 secondi, a differenza di quella iniettata che impiega 16-20 secondi e di quella sniffata 180-300 secondi prima di provocare sensazioni piacevoli. Perciò l'uso del crack è diventato sempre più diffuso.

In uno studio condotto negli U.S.A. nel 1995, tra gli alunni che frequentavano gli ultimi anni della scuola media superiore, è emerso che il 6% aveva fatto uso di cocaina ed il 27%, di questi, di crack. In un altro da noi condotto a Lecce nella scuola media superiore ed inferiore il 3,17% aveva fatto uso di crack.

L'organo maggiormente esposto ai fumi della droga è l'apparato respiratorio (Tabella 1, Tabella 2).

Esacerbazione asmatica

È stato dimostrato che la cocaina provoca esacerbazione asmatica, generalmente controllata dalla terapia corticosteroidica e broncodilatante standard, tuttavia in taluni casi con severo broncospasmo e grave insufficienza respiratoria è stato necessario il ricorso alla ventilazione assistita e non soltanto la via orale, ma anche quella inalatoria nasale possono essere responsabili.

Bronchiolite obliterante e polmonite organizzata

La bronchiolite obliterante è una forma

Tabella 1. Manifestazioni respiratorie indotte dal fumo di cocaina. (da Haim YD et al., Chest, 1995 (1) (modificata).

Esacerbazione asmatica
Bronchiolite obliterante e polmonite organizzata
Pneumotorace
Pneumomediastino
Emorragia polmonare
Infarto polmonare
Edema polmonare acuto
Eosinofilia polmonare
Polmonite interstiziale
Danni sul circolo polmonare
Alterazione della funzione polmonare
Alterazioni tracheo-bronchiali
Alterazione della permeabilità alveolare
Infezioni respiratorie
Rinite

Tabella 2. Incidenza delle alterazioni polmonari riscontrate in 52 assuntori di cocaina.

Alterazione	%
Emorragia acuta	58
Emorragia cronica	40
Fibrosi e polmonite interstiziale	38
Congestione	88
Edema alveolare	77

di ostruzione delle piccole vie aeree, a carattere infiammatorio e fibrotico, ad eziologia diversa associata ad insufficienza respiratoria talvolta ad evoluzione infausta.

Oltrechè in corso di processi infettivi, o senza causa apparente, Bronchiolite Obliterante e Polmonite Organizzata (BOOP) con sintomatologia respiratoria a carattere inaggravante è stata descritta in soggetti che avevano fumato crack. La diagnosi è istologica, tuttavia il criterio di esclusione di altre cause ed un rapporto temporale con l'assunzione della droga, orientano verso tale diagnosi.

La sintomatologia è caratterizzata da agitazione, tosse, febbre, dispnea ed insufficienza respiratoria. Radiologicamente sono presenti opacità multiple a chiazze, a "vetro smerigliato", mentre dal punto di vista funzionale si osserva una riduzione dei volumi

polmonari e della capacità di diffusione ed un difetto ventilatorio ostruttivo.

camente emerge irregolare distribuzione dei processi infiammatori a livello interstiziale e intraalveolare, masse polipoidi di tessuto di granulazione nel lume dei rami bronchiali e dei bronchioli e polmonite organizzata.

Gli infiltrati infiammatori sono costituiti da linfociti, pochi eosinofili, macrofagi alveolari, mononucleati e scarsi leucociti polimorfonucleati.

Pneumotorace e pneumomediastino

Dopo inalazione di crack cocaine sono stati osservati pneumotorace, pneumomediastino e pneumopericardio. Il fattore responsabile risiede, principalmente, nelle modalità di assunzione della droga perché, allo scopo di aumentare le sensazioni piacevoli, il tossicodipendente la inala con tecniche particolari, provocando barotrauma. Una di queste consiste nel soffiare energicamente la sostanza aspirata e trattenuta in bocca, nella bocca del partner ("mouth-to-mouth"); l'altra nel praticare una energica manovra di Valsalva dopo avere aspirato la sostanza.

Emorragia polmonare e infarto polmonare

L'abuso di cocaina provoca emorragia ed infarto polmonare. Se per la prima non è stato ancora definito il meccanismo patogenetico, per il secondo si sospetta un'alterazione dei meccanismi della coagulazione indotta dalla sostanza.

Emorragia polmonare

L'emorragia alveolare si manifesta con emottisi, tosse produttiva, dispnea ed insufficienza respiratoria. L'incidenza reale è sottostimata, perché non sempre essa si manifesta con emottisi, rimanendo occulta. Infatti, emorragia alveolare è stata osservata in circa il 30% dei pazienti morti per overdose di cocaina.

Il quadro radiologico è caratterizzato da

Tabella 3. Lavaggio broncoalveolare (BAL) in corso di abuso di *crack cocaine*. (da Haim DY et al, Chest, 1995).

Eosinofili Macrofagi ricchi di emosiderina Aumentata concentrazione proteica Materiale carbonoso Agenti infettivi

infiltrati polmonari che si riducono significativamente entro pochi giorni.

Infarto polmonare

Dopo assunzione di cocaina, è stato descritto infarto polmonare talvolta associato ad emottisi.

Evoluzione dell'emorragia e dell'infarto polmonare

La risoluzione del quadro radiologico può avvenire in una settimana. La persistenza di infiltrati polmonari impone di estendere le indagini alla fibrobroncoscopia ed al BAL (Tabella 3).

La cocaina può indurre ipercoagulabilità ematica da aumentata aggregazione piastrinica, o transitorio deficit di proteina C ed S.

Raramente è stata osservata rhabdmiolisi, associata ad emottisi ed a toracoalgia, simulando l'embolia polmonare.

Polmonite eosinofila

L'Eosinofilia polmonare o Polmonite eosinofila è provocata da numerosi farmaci, fra i quali talune droghe come cocaina ed eroina.

Ipotesi patogenetica.

Il meccanismo patogenetico è ancora oggetto di studio, tuttavia visti il prurito cutaneo, l'eosinofilia e gli elevati livelli di IgE nel sangue periferico, si pensa che esso sia di tipo immunologico.

Quadro clinico.

Il quadro clinico, è caratterizzato da:

- febbre;
- broncospasmo;
- infiltrati polmonari;
- eosinofilia ematica.

È presente, inoltre, tosse produttiva, dispnea, ipossiemia ed elevazione degli eosinofili e delle IgE nel sangue periferico.

Quadro radiologico

Alle indagini radiografiche compaiono infiltrati polmonari periferici, bilaterali, che si risolvono entro una settimana, ripresentandosi ad ogni successiva assunzione di droga.

Aspetto cito-istologico

L'esame istologico è caratterizzato da un quadro di infiammazione bronchiale con eosinofilia e, nel liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL), eosinofili e cristalli di Charcot-Leyden.

Terapia.

Si è dimostrata efficace la terapia corticosteroidica.

Polmonite interstiziale

È stata descritta una correlazione temporale tra fumo di crack e polmonite interstiziale.

Quadro clinico

Dopo inalazione nasale di cocaina sono stati descritti un quadro di polmonite interstiziale cronica con fibrosi polmonare, caratterizzato da dolore toracico, dispnea, febbre e, talvolta, evoluzione verso l'insufficienza respiratoria grave ad esito infausto.

Quadro radiologico

È possibile osservare infiltrati polmonari mono o bilaterali, che evolvono verso un quadro reticolo-nodulare interstiziale diffuso.

Elementi di terapia

In uno studio di O'Donnell et al. alte dosi di corticosteroidi e l'impiego della *ciclofosfamida* hanno avuto insuccesso nella terapia di questa forma di polmonite interstiziale.

Alterazione della diffusione

Inalazione di freebase-cocaine

Soggetti che avevano assunto freebase-cocaine per via inalatoria o endovenosa o crack, hanno mostrato una riduzione della diffusione. Tuttavia anche la marijuana, talvolta assunta insieme con la cocaina

provoca alterazione della diffusione.

Ipotesi patogenetica

Della compromissione della diffusione, si pensa sia responsabile un'alterazione del circolo polmonare, o un'alterazione interstiziale provocata dalla sostanza assunta per via endovenosa, o un danno direttamente provocato sulla membrana alveolo-capillare.

Alterazioni tracheo-bronchiali

Le alterazioni tracheo-bronchiali registrate negli assuntori di cocaina, sono provocate dagli effetti termici del fumo della sostanza, e, in special modo, della free-base, a causa delle impurità infiammabili in questa contenute. A causa della tecnica di purificazione, infatti, piccole quantità di etere possono permanere sulla droga e bruciare in trachea, quando la cocaina è fumata insieme con il tabacco o la marijuana.

Infezioni respiratorie

Fra le infezioni riscontrate negli assuntori di crack-cocaine, è emergente l'infezione tubercolare ed in particolare quella da germi multiresistenti.

Rinite

L'inalazione nasale di cocaina provoca alterazioni infiammatorie e, talvolta, perforazione del setto nasale persistente anche dopo aver cessato l'assunzione della sostanza.

Sintomatologia acuta

Il fumo della cocaina genera sintomatologia acuta a carico dell'apparato respiratorio (Tabella 4).

Il rapporto temporale tra assunzione della sostanza e sintomatologia acuta è di diversi minuti od ore.

In un'indagine condotta dall'AUSL/LE1 in alcune scuole superiori di Lecce, su 725 soggetti esaminati 125, dai 14 ai 19 anni, erano sintomatici. La sintomatologia acuta messa in relazione con ciascuna sostanza (Tabella 5) è stata analizzata per ogni singola manifestazione riportata (Tabella 6).

Il sintomo più frequentemente registrato è stato la tosse, a cui ha fatto seguito la dispnea ed, infine, l'emoftoe.

Tabella 4. Manifestazioni respiratorie acute indotte dal fumo di cocaina.

Dispnea
Wheezing
Emoftoe
Dolore toracico
Tosse con espettorato carbonoso

Tabella 5. Sintomatologia respiratoria acuta temporalmente correlata all'assunzione di alcune sostanze, in 125 soggetti esaminati. (da M. Bisconti, Le Malattie Respiratorie da Droga, 2002, PICCIN) (modificata).

Sostanza	Numero di soggetti con sintomi
Marijuana	69
Eroina tirata	4
Eroina iniettata	4
Cocaina fumata	10
Cocaina iniettata	4
Cocaina tirata	10

Tabella 6. Tipo di sintomi riportati dopo l'assunzione di alcune sostanze fra 125 soggetti esaminati. (da M. Bisconti, Le Malattie Respiratorie da Droga, 2002, PICCIN) (modificata).

Sostanza	Soggetti con tosse secca	Soggetti con catarro	Soggetti con fischi al petto	Soggetti con dispnea
Marijuana	44	29	6	12
Eroina tirata	2	2	1	2
Eroina iniettata		1	4	
Cocaina fumata	3	4	3	8
Cocaina iniettata	2		1	1
Cocaina tirata	3	2	1	8

Bibliografia

National Institute on Drug Abuse. National Household Survey on Drug abuse: Main Findings 1990. Washington, DC:U.S.Department of Health and Human Services. DHHS publication no. (ADM) 91,1788, 1991.

Smart RG. Crack cocaine use : a review of prevalence and adverse effects. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 17:13-26, 1991.

Warner EA.. Cocaine abuse. *Ann Intern Med*, 119: 226-35, 1993.

Foltin RW, Fischman MW. Sel administration of cocaine by humans :choice between smoked and intravenous cocaine. *J Pharmacol Exp Ther*, 261:841-9, 1992.

Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD. The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review. *Chest*, 107: 233-40, 1995.

Bailey ME,Fraire AE,Greenberg SD, Bernard J, Cagle PT. Pulmonary histopathology in cocaine abusers. *Human Pathology*, 25(2):203-7,1994.

Averbach M, Casey KK, Frank E. Near fatal status asthmaticus induced by nasal insufflation of cocaine. *Sout Med J*, 89 (3):340-1, 1996.

Forrester JM, Steele AW, Waldron JA, et al. Crack lung : an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathological

findings. *Am Rev Respir Dis*; 142: 462-7, 1990.

Klinger JR, Bensadoun E, Corrao WM. Pulmonary complications from alveolar accumulation of carbonaceous material in a cocaine smoker. *Chest*; 101:1171-3, 1992.

Bisconti M, Coluccia B, Capone F, D'Andrea A, Errico G, Aversa C, Scoditti S. Edema polmonare acuto, bilaterale e unilaterale da eroina: osservazioni personali. *Riv Tuberc Mal App Resp*, 1:41-6, 1992.

Lang SA, Maron MB. Hemodynamic basis for cocaine induced pulmonary edema in dogs. *J Appl Physiol*; 71: 1166-70, 1991.

O'Donnel AE, Mappin FG, Sebo TJ, Tazelaar H. Interstitial pneumonitis associated with "crack" cocaine abuse. *Chest*, 100(4):1155-7, 1991.

Tashkin DP, Khalsa ME, Gorelick D, et al. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. *A. Rev Respir Dis*; 145:92-100, 1992.

Fligiel SEG, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest* 112:319-26, 1997.

Tashkin DP, Kleerup EC, Hoh CK, Kim K-J, Webber MM, Gil E. Effects of 'crack' cocaine on pulmonary alveolar permeability. *Chest* 112:327-35, 1997.

Paragrafo 9 Granulomatosi e ipertensione arteriosa polmonare

Introduzione

Il talco, il cui campo di applicazione è molteplice, è il prodotto più incriminato, ma, anche l'amido e la cellulosa sono responsabili.

Sebbene non siano disponibili dati sulla prevalenza della talcosi fra gli assuntori, indagini autoptiche dimostrano la seguente distribuzione del minerale nei vari organi:

- polmone (94%);
- milza (76%);
- fegato (55%);
- linfonodi (38%);
- midollo osseo (24%).

Alterazioni polmonari da additivi e adulteranti delle sostanze d'abuso

Talco

Manifestazioni da talco sono descritte in soggetti tossicodipendenti, nei quali sostanze terapeutiche, prodotte per uso orale, sono iniettate per via endovenosa a scopo voluttuario (Tabella 1).

La causa è da ascrivere all'assunzione di eroina mischiata con il metadone, o all'iniezione di eroina, tagliata con talco.

Cellulosa

Sono stati descritti granulomi in soggetti che avevano sniffato o assunto cocaina per via iniettiva.

Amido

L'amido, impiegato come adulterante dell'eroina e in varie sostanze medicinali prodotte per uso orale, provoca trombosi

Tabella 1. Alterazioni polmonari da preparazioni orali contenenti talco assunte per via endovenosa. (da M. Bisconti, *Le Malattie Respiratorie da Droga*, 2002, PICCIN) (modificata)

Granulomatosi interstiziale
Granulomi vascolari
Fibrosi interstiziale
Fibrosi alveolare

ed ipertensione arteriosa polmonare.

Vi sono soggetti che pur assumendo grandi quantità di sostanza non presentano alterazioni polmonari, mentre altri, pur avendone iniettate di meno, mostrano gravi complicanze. Il riscontro all'esame del fondo oculare di emboli di talco, è un buon indice di correlazione tra retinopatia e danno polmonare.

Nella Tabella 2 sono riportate alcune sostanze utilizzate a scopo voluttuario, contenenti talco, o che sono assunte insieme ad esse per ridurre la nausea provocata dai narcotici. La fenmetrazina contiene amido che, come il talco, è responsabile di occlusione dei piccoli vasi polmonari.

Talco e granulomatosi interstiziale e vascolare

La granulomatosi interstiziale e vascolare provocata dal talco, è un'alterazione, rispettivamente, dell'interstizio e della parete vasale con occlusione granulomatosa vascolare e conseguente ipertensione arteriosa polmonare. Sebbene la via endovenosa sia maggiormente chiamata in causa, ed il talco sia più facilmente responsabile, anche la via inalatoria ed altre sostanze possono essere incriminate, perchè granulomatosi polmonare, indotta dalla cellulosa è stata osservata, in seguito allo sniffamento della cocaina tagliata con essa.

Fattori responsabili della distribuzione dei granulomi

È stato osservato che l'interessamento prevalentemente della parete delle arterie e delle arteriole polmonari, si verifica dopo assunzione per breve tempo e, dell'interstizio,

dopo somministrazione per lungo tempo della droga.

Sebbene le compresse di pentazocina, contenenti come eccipienti cellulosa ed amido, rappresentino la sostanza più usata, anche altre (Tabella 2) sono ugualmente adoperate.

Manifestazioni cliniche

Molti tossicodipendenti sono asintomatici ed i granulomi rappresentano un reperto autoptico occasionale. Alcuni individui mostrano una prevalente distribuzione interstiziale, senza ipertensione arteriosa polmonare che è invece presente in altri con granulomi localizzati principalmente a livello della parete vascolare.

Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da:

- tosse insistente;
- dispnea;
- emottisi;
- pneumotorace spontaneo;
- insufficienza respiratoria;
- cuore polmonare.

È possibile riscontrare ipertensione arteriosa polmonare, cuore polmonare cronico, scompenso cardiaco destro, sincope da sforzo e, talvolta, morte improvvisa in soggetti con granulomatosi vascolare da talco.

L'evoluzione del quadro clinico, in taluni pazienti, può essere grave, fino a giungere all'insufficienza respiratoria severa.

Rilievi radiologici

Secondo alcuni studi, sono circa il 50% coloro che mostrano radiografia normale. Tuttavia è possibile osservare noduli isolati, pattern interstiziale, bolle apicali, atelettasia segmentaria, cardiomegalia e reazione pleurica.

Se, talvolta, la radiografia del torace può essere scarsamente significativa, la scintigrafia con ⁶⁷Ga è fortemente indicativa di granulomatosi da corpo estraneo.

Tabella 2. Preparazioni orali contenenti talco, assunte per via iniettiva, responsabili di granulomi polmonari.

Metadone (a) *
Propossifene (b)
Propilesedrina (c)
Anfetamine (d)
Metilfenidato (e)
Fenmetrazina (f)
Tripeleennamina (g)
Pentazocina (h)

* Nome commerciale

(a) Eptadone
(b) Liberen
(c) Benezdrina
(d) Anfetamine
(e) Rilatin
(f) Preludin
(g) Piribenzamina
(h) Talwin

Le alterazioni radiologiche polmonari, che vanno dal limite della visibilità alle opacità estese e talvolta sono associate ai segni dell'ipertensione arteriosa polmonare, sono rappresentate da :

- lesioni micronodulari interstiziali diffuse di circa 1-3 mm di diametro;
- lesioni nodulari diffuse;
- lesioni massive polmonari simililicotiche;
- fibrosi interstiziale;
- lesione nodulare periferica con reazione pleurica consensuale;
- adenopatie ilari e mediastiniche;
- ingrandimento delle arterie polmonari centrali;
- segni di cuore polmonare.

È possibile osservare oltre ad un aumento delle dimensioni, anche un incremento numerico dei micronoduli con tendenza alla confluenza ed alla formazione di opacità, paragonabili a quelle della fibrosi progressiva massiva della silicosi.

Rilievi funzionali

È possibile osservare un pattern ostruttivo e restrittivo, alterazioni distrettuali della perfusione e modificazioni della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLco). Nella compromissione funzionale della granulomatosi polmonare da corpo estraneo, il test della diffusione (DLco) rappresenta l'esame più sensibile.

Tabella 3.

Tipo di sostanza assunta per via endovenosa anzichè orale.
Aspetto radiologico polmonare che può anche mancare.
Dispnea da sforzo quale sintomo predominante.
Esclusione di altre cause di ipertensione arteriosa polmonare cronica.
Impegno delle sezioni cardiache destre.
Alterazione funzionale.
Elevazione dei valori sierici dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
Attiva captazione alla scintigrafia con ⁶⁷Ga.
Retinopatia da talco ed emboli di talco nei piccoli vasi nelle vicinanze della macula.
Riduzione della DLco.
Ipossipemia a riposo e PaO2 stabile o aumentata durante esercizio fisico.

Rilievi istologici

Talcosi è possibile osservare anche a livello epatico, splenico, renale, muscolare, dei tessuti peritracheali, dei linfonodi toracici e addominali.

Granuloma fibrosi ed ipertensione arteriosa polmonare

Elemento caratterizzante l'alterazione istologica è il granuloma da corpo estraneo indotto dal talco, che può essere localizzato nell'interstizio e sulla parete vasale provocando progressiva occlusione microvascolare ed ipertensione arteriosa polmonare.

Granulomi sono stati riscontrati nei linfonodi tracheo-bronchiali, nella sede delle

vene sclerotizzate da ripetute punture ed, inoltre, fibrosi interstiziale, alveolare e conglomerati fibrosi polmonari.

Elementi diagnostici

Nella Tabella 3 sono riportati gli elementi diagnostici indicativi di granulomatosi polmonare da talco nel tossicodipendente.

Elementi diagnostici definitivi di granulomatosi polmonare da talco.

Gli elementi diagnostici di certezza della granulomatosi sono forniti dalla biopsia polmonare e dallo studio del liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL), che permette di osservare particelle estranee, riferibili a talco in forma libera ed intracellulare.

Bibliografia

Kringsholm B, Christoffersen P. The nature and the occurrence of birefringent material in different organs in fatal drug addiction. *Forensic Sci Int*, 34:53-62, 1987.

Cooper CB, Bai TR, Heyderman E, Lorrin B. Cellulose granulomas in the lungs of a cocaine sniffer. *Br Med J*, 286:2021-2, 1983.

Itkonen J, Schonoll S, Daghestani A, Glassorth J. Accelerated development of pulmonary complications due to illicit use of pentazocine and tripeleminamine. *Am J Med*, 76:617-22, 1984.

Radow SK, Nachamkin I, Morrow C, Fairman RP, Fratkin M, Rodriguez GE, Glauser FL. Foreign body granulomatosis. Clinical and immunologic findings. *Am Rev Respir Dis* 127:

575-80, 1983.

Sieniewicz DJ, Nidecker AC. Conglomerate pulmonary disease: a form of talcosis in intravenous methadone abuser. *AJR* 135:697-702, 1980.

Rich S. *Prog Cardiovasc Dis*, 31:205, 1988.

Crouch E, Churg A. Progressive massive fibrosis of the lung secondary to intravenous injection of talc. A pathologic and mineralogic analysis. *Am J Clin Pathol* 80:520-6, 1983.

Farber HW, Fairman RP, Glauser FL. Talc granulomatosis: laboratory findings similar to sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 125: 258-61, 1982.

Paragrafo 10 Infezioni respiratorie non aids correlate

Introduzione

Le infezioni respiratorie indotte dalla droga inquinata, ascrivibili a batteri, funghi e bacilli, come il bacillo di Koch, si possono verificare nel tossicodipendente, e manifestarsi come:

- ascessi polmonari;
- tubercolosi polmonare;
- polmonite da Aspergilli;
- aspergillosi broncopolmonare allergica;
- infezioni batteriche.

Ascessi embolici

Gli ascessi multipli o ascessi embolici sono una complicanza dell'endocardite settica e sono riscontrabili in tossicodipendenti che hanno assunto sostanze stupefacenti per via iniettiva.

Aspetto radiologico

Si osservano infiltrati bilaterali multipli ben definiti e, talvolta, scavati. Se l'aspirazione si è verificata mentre il paziente era in posizione supina, l'alterazione è reperibile nella parte posteriore dei lobi superiori, più spesso in quelli di destra, o nelle porzioni apicali dei lobi inferiori.

Modalità dell'infezione

L'infezione si verifica attraverso la via ematica, nell'ambito della quale gli emboli settici, provenienti da un'endocardite batterica del cuore destro, spesso sostenuta dallo *Staphylococcus aureus*, o da una tromboflebite settica, danno luogo agli ascessi multipli.

La responsabilità è da ascrivere alla carenza delle norme igieniche, infatti, le vie sottocutanea ed endovenosa, utilizzate per la somministrazione della droga, costituiscono la porta d'ingresso dei germi, che possono trovarsi sulle siringhe infette o sulle braccia.

Indagini diagnostiche

Le indagini diagnostiche si basano sui seguenti elementi:

- anamnesi;
- indagine radiografica del torace;
- ricerca microbiologica;
- esami ematologici;
- ecocardiogramma.

Anamnesi

L'anamnesi è di particolare importanza, perché guida ad individuare una fonte di contagio, diversamente non è possibile mettere in relazione gli emboli settici con l'abitudine voluttuaria.

Ricerca microbiologica

Il microorganismo viene di solito identificato con l'esame colturale dell'espettorato, o mediante isolamento dello stafilococco dal broncoaspirato.

Esami ematologici

Negli ascessi di origine ematogena, ed in particolare in quelli derivanti da un'endocardite settica, l'emocultura risulta ripetutamente positiva.

Tabella 1. Germi isolati dal sangue e dal liquido pleurico di alcuni tossicodipendenti (da J.H. Briggs, The Lancet 1967) (modificata).

Emocultura	Liquido pleurico
Stafilococco coagulasi positivo Streptococco beta-emolitico gruppo A Streptococco viridans	Klebsiella aerogenes Streptococco beta emolitico gruppo A Stafilococco coagulasi positivo Stafilococco coagulasi negativo

Tabella 2. Germi isolati nell'espettorato di alcuni tossicodipendenti (da J.H. Briggs, The Lancet 1967) (modificata).

Espettorato
Staphylococcus coagulasi positivo Hemofilus influenzae Streptococcus pneumoniae Streptococcus beta-emoliticus gruppo A Candida albicans Bacillo di Koch Klebsiella aerogenes Coliformi Klebsiella sp.

Ecocardiogramma.

L'ecocardiogramma permette di osservare emboli valvolari tricuspidalici, che rappresentano la fonte della diffusione polmonare dell'infezione.

Tubercolosi polmonare

Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare è stata descritta tra gli eroinomani; particolarmente temibile, è quella da germi multi-resistenti.

Infezioni da funghi

Infezioni da funghi si possono verificare in soggetti immunocompetenti dopo inalazione di droga; i riscontri riguardano prevalentemente il fumo di *marijuana*.

Infezioni batteriche

Oltre alla tromboflebite suppurativa delle braccia, altre fonti di infezione sono rappresentate dalle siringhe infette, l'acqua di rubinetto o altre sostanze utilizzate per diluire la droga. Pertanto, germi di vario tipo sono stati isolati in soggetti immunocompetenti, talvolta defedati, rappresentati da:

- Escherichia coli;
- Serratia marcescens;
- Klebsiella aerogenes;
- Streptococcus viridans;
- Pneumococcus;
- Streptococcus beta-emoliticus;

- Staphylococcus coagulasi positivo;
- Staphylococcus coagulasi positivo penicillino resistente.

Nella Tabella 1 e nella Tabella 2 sono riportati alcuni esempi.

Manifestazioni polmonari

Le manifestazioni polmonari, riportate in taluni studi e diagnosticate in soggetti che avevano assunto *eroina* o *cocaina*, sono:

- pleurite;
- polmonite;
- infarto settico;
- infarto emorragico;
- ascesso isolato;
- ascessi multipli;
- fistola broncopleurica;
- pneumotorace;
- setticemia.

Le manifestazioni polmonari possono essere singole o multiple. Infatti, ascessi multipli, trombosi dei piccoli vasi, infarto emorragico polmonare, infarto settico a carico della milza e fenomeni di necrosi renale bilaterale sono stati dimostrati autopicamente nello stesso individuo.

Bibliografia

Centers for Disease Control Update: acquired immune deficiency syndrome. United States MMWR 35,75, 1986.

Briggs JH, McKerron CG, Sohuami RL, Taylor DJE, Andrews H. Severe systemic infections complicating "mainline" heroin addiction. *The Lancet*, 2: 1227-31, 1967.

Glassroth J, Adams GD, Schnoll S. The impact of substance abuse on the respiratory system. *Chest*, 91(4):596-602, 1987.

Bisconti M, Toraldo DM, Lorenzo R. Osservazione di accessi embolici polmonari in eroinomane. *Rass Patol App Resp*, 12:383-523, 1997.

Kagan SL, Kurup UP, Sohnle PG, Fink JN. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allerg Clin Immunol*, 71:389-93, 1983.

Llamas R, Hart DR, Schneider NS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis associated

with smoking moldy marijuana. *Chest*, 73:871-2, 1978.

Marks WH, Florence L; Lieberman J, Chapman P; Howard D, Roberts P, Perkinson D. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal trasplant recipient. *Transplantation*, 61(12):1771-4, 1996.

Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest*, 94(2):432-3, 1988.

Sutton S, Lum BL, Torti FM. Possible risk of invasive pulmony aspergillosi with marijuana use during chemotherapy for small cell lung cancer. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 20(4):289-91, 1986.

Smith WR, Wells ID, Glauser FL, Novey HS. High incidence of precipitins in sera of heroin addicts. *JAMA*, 232:1337-9, 1975.

Droga e tubercolosi

Fra i fattori responsabili della diffusione della TB polmonare particolare importanza riveste il mancato controllo delle fonti di contagio, specialmente nei gruppi a rischio. Tra questi ve n'è uno che è emergente ed è costituito dai tossicodipendenti, i quali sono più esposti al contagio ed al fallimento terapeutico per diversi motivi.

In passato il rapporto tra droga e tubercolosi era invertito perché pazienti con TB diventavano TD per induzione iatrogena. Infatti, in era preantibiotica, gli oppiacei venivano somministrati per lenire i sintomi della malattia ed, in particolare, per sedare la tosse.

Attualmente i trend demografici ridisegnano la relazione tra droga e TB per cui l'uso di droga diventa un fattore di rischio per la TB, quale risultato di una sovrapposizione degli stessi fattori epidemiologico-sociali associati sia all'uso di droga che alla TB.

Fattori di rischio fra i pazienti tossicodipendenti

Da oltre un decennio è segnalata la presenza significativa di tubercolosi tra gli assuntori di oppio non solo per carenze igieniche (scambio di pipà) ma anche per un possibile immunodeficit. Infatti, nell'animale da esperimento è stato dimostrato che l'oppio deprime l'immunità cellulomediata riducendo la citotossicità natural killer e anticorpo-dipendente.

La diffusione dell'infezione da HIV ha favorito la TB tra i TD rendendo più difficili le misure di controllo comprendenti lo screening e la verifica della compliance al trattamento.

I TD costituiscono un gruppo a rischio di TB. Pertanto,

- screening;
- prevenzione;
- diagnosi;
- trattamento.

rappresentano sfide particolarmente impegnative.

Il Servizio Pneumotisiologico finalizzato alla sorveglianza dei TD, inseriti o no nei programmi di svezzamento, può interrompere una via di trasmissione rapida della TB.

L'infezione da HIV nel tossicodipendente aumenta il rischio di Tubercolosi perché al fattore di rischio ambientale si aggiunge quello individuale rappresentato dall'immunodeficit cellulomediato.

Inoltre, l'abuso di alcool rappresenta un altro fattore di rischio di TB fra i TD immunocompetenti.

Tossicodipendenza e tubercolosi chemioresistente

Una forma particolarmente temibile di TB è quella chemioresistente, per le difficoltà legate alla diagnosi e al trattamento della malattia.

La TB chemioresistente*Definizione*

La chemioresistenza si può definire come la capacità di un MT di crescere in presenza di una concentrazione standard di un dato farmaco.

La farmacoresistenza viene distinta in:

- resistenza acquisita;
- resistenza primaria.

La resistenza acquisita è quella evidenziata in un paziente che ha assunto farmaci anti-tubercolari per almeno 1 mese.

La resistenza primaria è, invece, quella riscontrata in ceppi di *M. tuberculosis* isolati in un paziente che non ha assunto farmaci antitubercolari in passato o li ha assunti per meno di un mese.

La mono resistenza

La Monoresistenza è quella espressa da un ceppo ad uno solo farmaco.

La multifarmacoresistenza

La TB multiresistente (TB MDR) è sostenuta da germi che presentano farmacoresistenza almeno a Rifampicina e ad Isoniazide.

La TB MDR è gravata da una notevole incidenza di fallimenti terapeutici, recidive e decessi, rispetto alle forme di TB causate da germi sensibili.

I più recenti dati epidemiologici calcolano al 10,7% e al 23,3% le resistenze rispettivamente primaria e acquisita, con range variabili tra 0 e 82%.

La TB MDR presenta un tasso di prevalenza dell'1,2% e del 7,7% rispettivamente per la resistenza primaria e per la resistenza acquisita, con un range tra lo 0 e il 58,3%.

Si evince che la resistenza acquisita è sempre maggiore di quella primaria. Questo indica che la mancata adesione al trattamento è il maggiore fattore di rischio di contrarre la TB MDR. Purtroppo molti casi di MDR sono ancora più complicati nella gestione, per la presenza di resistenza anche ad altri farmaci, oltre a R e H, a tal punto che si stima che un terzo dei casi di MDR sia resistente ai 4 farmaci di prima linea.

I tassi di resistenza in Italia

I tassi di resistenza in Italia si attestano sul 10% di MDR nelle forme acquisite e sul 2% circa per le forme primitive. Le cause sono rappresentate da mutazioni casuali intervenute nel cromosoma batterico a carico di geni oggi individuati che codificano per la sensibilità o la resistenza ai singoli farmaci.

Tassi di mutazione

Le mutazioni che conferiscono la resistenza ai farmaci si verificano con un tasso basso ma costante che varia da farmaco a farmaco.

Queste mutazioni insorgono spontaneamente nei ceppi non esposti all'antibiotico, secondo tassi di mutazione che variano da 10 alla -8 a 10 alla -9 per l'Isoniazide; da 10 alla -8 a 10 alla -10 per Rifampicina, da 10 alla -6 a 10 alla -7 per l'Etambutolo e da 10 alla -5 a 10 alla -8 per la Streptomina.

Le possibilità di comparsa di una mutazione causante resistenza ai farmaci è direttamente proporzionale alla carica batterica.

La probabilità che una mutazione casuale possa produrre MT resistenti a uno o più farmaci si calcola moltiplicando i tassi di mutazione per i singoli farmaci.

Cause di insorgenza della multiresistenza

Le cause di insorgenza della multiresistenza sono numerose, tra queste la TD. La scarsa compliance al trattamento dei tossicodipendenti costituisce un fattore di rischio importante per l'insorgenza di forme farmacoresistenti. I fattori clinici correlati alla MDR, risiedono, da un lato, nella Compliance terapeutica, dall'altro nella Congruità terapeutica.

Incidenza della TB tra i tossicodipendenti

In letteratura si riscontra un tasso di TB tra i TD che assumono droghe EV del 61%. Di questi il 23% (44 casi) è farmacoresistente, il 15% (28 casi) è MDR. Quasi il 70% dei resistenti presentano resistenza acquisita, da attribuire a scarsa adesione al trattamento.

Nelle carceri russe si rileva una situazione epidemiologicamente particolare. Quasi il 50% dei pazienti TB sono TD, quasi tutti per via EV e di questi il 40% si scambia gli aghi. Quasi il 70% ha ricevuto una precedente terapia antiTB, per cui presenta un alto rischio di essere affetto da una forma di TB MDR.

Responsabilità delle droghe non iniettive

Anche le droghe non iniettive costituiscono un fattore di rischio non trascurabile per la TB. In una casistica condotta negli USA è emerso che tra i soggetti dipendenti dalla cocaina il 16% era affetto da TB.

L'assistenza al paziente tossicodipendente con tubercolosi

Considerato che per alcune droghe è stato ipotizzato un fattore favorente l'insorgenza della TB e che questa viene registrata con maggiore incidenza tra i TD anche immunocompetenti (non HIV), appare necessario sottoporre tali soggetti ad uno screening per la diagnosi di TB polmonare, tenendo presente che questi sono esposti al rischio aggiuntivo della chemioresistenza.

I soggetti TD sono, spesso, socialmente emarginati, affetti da disturbi della personalità che ritardano la terapia o la assumono in

modo irregolare. Ciò determina la comparsa di lesioni polmonari più estese e contagiose che richiedono tempi più lunghi di trattamento con costi elevati. Pertanto la malattia tubercolare diventa un problema di notevole rilevanza sociale che richiede, oltre al trattamento terapeutico comune, un piano di svezamento dalla droga attraverso un adeguato coordinamento delle strutture preposte alla diagnosi e alla cura della TB e delle tossicodipendenze.

Criteri di screening

Poiché il tossicodipendente può anche essere immunodeficiente, lo screening tubercolare deve tenere conto di alcune condizioni individuali che possono modificare il risultato delle indagini.

La radiografia del torace, la ricerca del bacillo di Koch nell'espettorato e l'intrader-

moreazione alla tubercolina, spesso, in questo tipo di pazienti non sono tra loro correlabili. Tuttavia la negatività delle prove tubercoliniche non esclude la malattia. Infatti, il test cutaneo è risultato negativo nel 65% dei soggetti che avevano segni radiologici di tubercolosi polmonare.

Pertanto, anche in presenza del test di Mantoux negativo, ogni qualvolta si voglia accertare la malattia, sarà necessario eseguire la radiografia del torace e l'esame batteriologico dell'espettorato, anche in soggetti che abbiano fatto uso di droghe per via iniettiva HIV negativi, o abbiano inalato *cocaina*, dal momento che, come dimostra lo studio di Frieden, in circa il 10% di questi è stata osservata la malattia. Perciò il test tubercolinico non dovrebbe essere utilizzato per lo screening primario della TB polmonare attiva in questi soggetti.

Bibliografia

Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider Dejr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:1644-50, 1991.

Des Jarlais DC, Friedman SR, Ward TP. Harm reduction: a public health response to the AIDS epidemic among injecting drug users. *Annu Rev Public Health*, 14:413-50, 1993.

Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med*, 328:521-6, 1993.

Mathur ML, Bansal RK, Dixit AK. Prevalence of opium consumption in Rural Population of a desert district, Jodhpur: Findings of a cross sectional

survey. *Ind J Pub Health*, 35:117-8, 1991.

Mathur ML, Chaudhary RC. Increased risk of tuberculosis in opium addicts. *Indian Journal of Medical Sciences*, 50(10):365-7, 1996.

Crack cocaine use among persons with tuberculosis. *MMWR*, 40:485-8, 1991.

Bellin E, Fletcher D, Safyer S. Abnormal chest X-rays in intravenous drugs users: implications for tuberculosis screening programs. *American Journal Public Health*, 83(5):698-700, 1993.

Berliner DS, Haupt A. Implications of emerging isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Korea. *Aviar Space Environ Med*, 58:83-5, 1987.