

Alcol: immunità ed infezioni

MARCELLO CAREMANI

U.O. Medicina Malattie Infettive, Azienda USL 8 - Arezzo

Immunità: immunodeficienza alcol correlata

Introduzione

L'associazione tra uso cronico di alcol, predisposizione alle infezioni ed aumentata gravità di queste patologie è stata oramai riconosciuta in campo clinico da diversi anni. Numerosi sono infatti i lavori scientifici che hanno evidenziato come l'alcolista sia più suscettibile, in particolar modo alle infezioni polmonari, e come scadenti siano le risposte alla terapia se confrontate con pazienti non alcolisti. Una diminuita capacità ad eliminare i batteri, dopo trattamento acuto o cronico con alcol è stata ben dimostrata in una varietà di esperimenti animali.

Negli ultimi anni molti ricercatori hanno cercato di chiarire i meccanismi responsabili del danno immunitario da alcol. Un problema importante è stato rappresentato dalle difficoltà di distinguere tra gli effetti immunodepressivi dell'alcol etilico di per sé e le altre frequenti complicanze dell'alcolismo, caratterizzate dai difetti nutrizionali, cirrosi alcolica, alterazioni dello stato di coscienza, comportamenti igienico-sanitari e stile di vita. Queste ultime condizioni rendono l'alcolista a maggior rischio anche di patologie virali, come l'epatite correlata al virus C e l'infezione secondaria al virus dell'immunodeficienza umana.

Le alterazioni responsabili di uno stato immunodepressivo o che facilitano l'insorgenza di infezioni nel paziente alcolista possono essere suddivise in:

- a) Alterazioni nutrizionali;
- b) Alterazioni della I barriera immunologica (cute e mucose);
- c) Alterazioni della II barriera immunologica (funzione fagocitaria);
- d) Alterazioni della III barriera immunologica (immunità specifica umorale e cellulare). (Tab I)

Alterazioni nutrizionali

Da molto tempo è nota l'importanza di una buona nutrizione per il mantenimento dello stato di salute. Anche se i cibi rivestono un'importanza soprattutto nell'accrescimento, dati clinici, epidemiologici e sperimentali stanno ad indicare l'importanza della dieta nel rapporto tra nutrizione, immunità ed infezioni. Negli animali da esperimento ogni comparto della risposta immunitaria sembra suscettibile a deficit nutrizionali, sia per quanto riguarda le risposte aspecifiche, quali fagocitosi e killing, che quelle specifiche, come l'immunità umorale e cellulare. Anche se meno studiato negli esseri umani, il reciproco equilibrio e l'apporto assoluto di svariati composti nutritivi, hanno una influenza sulla suscettibilità alle infezioni, sulla risposta immunitaria dell'ospite, forse sulle patologie autoimmuni e sul loro trattamento.

L'anergia accompagna di solito la malnutrizione e le prove cutanee di ipersensibilità ritardata sono state utilizzate quali indicatori di malnutrizione e sepsi. Gli studi su nutrizione ed immunità condotti in laboratorio e su animali da esperimento sono in contrasto con il ridotto numero di indagini in questo settore e in particolar modo nel rapporto alcol malnutrizione ed infezioni. Ciò in parte è dovuto alla complessità dei fattori coinvolti, ivi compresi l'eterogenità dei cibi, il tipo di calorie, la capacità di assorbimento e di elaborare i vari nutrienti in questi pazienti.

Il cibo è una complessa miscela di sostanze organiche ed inorganiche e di metalli in varie proporzioni. Tutte le caratteristiche dei cibi, comprendenti valore nutritivo, consistenza, odore e appetibilità, dipendono dalla presenza e dalla interazione delle sue componenti, quali proteine, aminoacidi, acidi grassi, carboidrati, vitamine e metalli. Ad aumentare tale complessità sta il fatto che nell'ambito di ciascun gruppo di cibi, specie molecolari ed isomeri di composti chimici, possono aver un diverso effetto su qualsiasi funzione fisiologica.

Il rischio di infezione e la morbilità infettiva sono influenzati dallo stato di nutrizione dell'individuo che è a sua volta in relazione con l'apporto e l'utilizzazione dei cibi lo stato di nutrizione inoltre risulta alterato in corso di processi infettivi.

La carenza proteica è, in questo campo, da considerare una condizione prioritaria, poiché la maggior parte dei mediatori dell'immunità sono sostanze a componente proteica. Importanti linfocine come l'interleuchina 1, interleuchina 2 ed interferon gamma sono proteine, come pure i mediatori chimici della fase acuta.

Il killing dei batteri a sede intracellulare è in dipendenza della produzione di superossido, perossido di idrogeno, ioni ossidrilici, iodio inorganico e ioni ferrici da parte della cellula ospite. La produzione di questi e di altri composti chimici in vitro, e probabilmente in vivo, dipende da quantità adeguate di aminoacidi e acidi grassi polinsaturi, precursori inoltre di prostaglandine e leucotrieni. La concentrazione di specifici composti chimici nell'ambiente cellulare può mediare la capacità battericida. L'attività anti-toxoplasma indotta dal gamma-interferon nelle cellule ospiti è associato alla rapida degradazione del triptofano nel citoplasma cellulare. Gli interferoni alfa e beta, che sono privi della capacità di indurre attività antitoxoplasma, non hanno effetti evidenti sulla degradazione del triptofano, il che fa pensare, che questa attività sia mediata dalla concentrazione di questo aminoacido e dei suoi metaboliti.

Anche la risposta proliferativa linfocitaria, necessaria per lo sviluppo dell'immunità specifica, utilizza composti nutritivi.

Il deficit completo o parziale di taluni nutrienti può quindi produrre anomalie della funzione immunitaria. La malnutrizione proteico-energetica, molto frequente negli alcolisti cronici, è un esempio dell'effetto di un deficit assoluto di calorie e di proteine sul sistema immunitario. Questo pandeficit nutrizionale è associato con profonde anomalie della risposta immunitaria che spesso simula, per gli aspetti immunologici la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita.

I pazienti con siffatto deficit hanno linfopenia, anergia cutanea, depressione della funzione dei neutrofili, dei livelli del complemento, della secrezione di anticorpi IgA ed infine un basso rapporto CD4/CD8.

La malnutrizione proteico-energetica è una condizione che si verifica frequentemente negli alcolisti cronici. L'alcol etilico interferisce in vario modo con il complesso sistema della immunomodulazione nutrizionale agendo:

- a) sul meccanismo di barriera del tratto gastrointestinale, aumentando la permeabilità della parete intestinale, a cui consegue una ridotta esclusione di materiale immunogeno nell'intestino;
- b) la grave malnutrizione alcol-indotta danneggia la granulocitopoiesi e sopprime varie risposte immunitarie;
- c) il forte bevitore utilizza l'energia derivante dall'alcol etilico, a cui consegue una inadeguata introduzione oltre che di proteine anche di alcune vitamine e minerali;
- d) l'abuso di alcol altera non solo l'assorbimento ma anche l'utilizzazione, lo storage e l'eliminazione di sostanze nutritive.

A tutto ciò consegue una malnutrizione ed una conseguente immunodepressione nutrizionale.

L'elevata incidenza delle infezioni negli alcolisti è secondaria alla immunodepressione alcol-indotta, dove la malnutrizione gioca un ruolo importante, anche se non sempre correttamente valutabile.

Alterazioni della I barriera immunitaria

La I barriera immunologica è rappresentata dalla superficie cutaneo-mucosa, primo ed importante sistema di difesa dell'organismo. Negli alcolisti il danno della I barriera immunologica interessa prevalentemente la mucosa orale, gastrointestinale e quella respiratoria.

Le malattie dentali e periodontali sono causate, nelle persone che abusano di alcol etilico, da cattiva igiene e dal mancato controllo delle lesioni odontogene. Le alterazioni delle mucose gengivali sono responsabili delle frequenti infezioni, che in alcuni casi possono essere causa, persino di fasciti necrotizzanti, craniofacciali.

La chiusura della glottide, impedisce in genere l'aspirazione e la deposizione di particelle o di materiale infetto nella basse vie respiratorie. Pertanto fattori che inibiscono questa funzione, predispongono all'aspirazione di germi ad origine orofaringea, ad elevata concentrazione, in particolar modo se le mucose orali sono danneggiate, colonizzate ed infettate.

Tab I - Immunodeficienza alcol correlata

ALTERAZIONI NUTRIZIONALI malnutrizione proteico-calorica inadeguata introduzione di proteine, vitamine e minerali alterazione dello storage ed utilizzazione degli alimenti aumentata permeabilità gastrointestinale	
ALTERAZIONE DELLA I BARRIERA alterazione delle mucose respiratorie orali e gastrointestinali inibizione del riflesso della tosse alterazione della chiusura della glottide danno del riflesso muco-ciliare?? Stasi polmonare per ascite	ALTERAZIONE DELLA II BARRIERA riduzione dell'aderenza dei neutrofili riduzione della mobilizzazione dei neutrofili difetto della chemiotassi deficit di killing granulocitario deficit di clearance macrofagica deficit di killing macrofagico ridotta formazione di granulomi ridotta produzione di neopterinina
ALTERAZIONE DELLA III BARRIERA alterata produzione di immunoglobuline riduzione del numero di linfociti CD 8 e di linfociti B alterazione della citotossicità NK dipendente induzione dell'apoptosi dei timociti (atrofia timica) riduzione dell'attività del TNF inibizione dell'attività battericida del siero riduzione dei tassi sierici di complemento	

I batteri accedono al parenchima polmonare attraverso tre vie: possono penetrare nei polmoni veicolati con le goccioline di liquido, come nel caso del *Mycobacterium tuberculosis*; i germi possono arrivare al polmone per via ematica come nel caso di emboli settici; ma la maggioranza delle infezioni polmonari causate dai batteri si ritiene faccia seguito alla introduzione di germi patogeni mediante aspirazione del materiale orofaringeo; ciò risulta particolarmente vero per gli anaerobi, che hanno breve sopravvivenza nell'aria-ambiente. È importante notare che l'aspirazione di quantità anche minime di secreti oro-faringei può avere un carico batterico enorme per le parti distali del polmone. Ad esempio 0,01 ml di secrezioni aspirate contengono circa 10^5 batteri aerobi e 10^6 batteri anaerobi, mentre l'inalazione di aria contenente 15 microorganismi per metrocubo per ora provoca solamente l'introduzione di circa 10 microorganismi all'interno del polmone.

L'aspirazione notturna dei secreti orofaringei rappresenta un fenomeno piuttosto comune, presente nel 50% dei soggetti normali e nel 70% di quelli con disturbo della coscienza.

Il polmone elimina molto più efficacemente i germi introdotti per inalazione rispetto a quelli assunti per aspirazione. La deposizione mediante aerosol di almeno 10^7 germi patogeni nei polmoni di animali da esperimento, non causa alcuno stato di malattia ed i germi vengono rapidamente eliminati.

L'instillazione intratracheale di 10^4 - 10^5 germi della stessa specie causa invece sempre una polmonite.

I fattori sistemici, che compromettono la chiusura della glottide o alterano il riflesso della tosse, sono presumibilmente importanti nella patogenesi delle infezioni delle basse vie respiratorie. Così la depressione dello stato di coscienza a causa di un pesante apporto di alcol e i disturbi convulsivi secondari al danno cerebrale, frequente negli alcolisti, possono essere attivi in questo senso.

L'eziologia delle conseguenti polmoniti dipenderà dalle caratteristiche della flora microbica aspirata. Le polmoniti da *Streptococcus pneumoniae*, da bacilli Gram negativi e da germi anaerobi di origine orofaringea sono le patologie respiratorie più frequenti negli alcolisti.

In aggiunta ai fattori che compromettono la chiusura della glottide, nei pazienti cirrotici, la riduzione delle escursioni respiratorie a causa dell'ascite, può predisporre lo sviluppo di broncopolmoniti ipostatiche. Allo stato attuale non vi sono prove sperimentali che possono chiamare in causa anche un danno

della mucosa respiratoria, secondario a carenza di vitamina A o di minerali e/o depressione dell'attività mucociliare tracheobronchiale, quali fattori predisponenti le polmoniti negli alcolisti.

Alterazione della II barriera immunologica

Negli alcolisti è frequente il riscontro di una leucopenia ed in particolar modo di una neutropenia, specie nei pazienti affetti da cirrosi, con ipertensione portale e/o splenomegalia.

Il pool granulocitario è sostanzialmente alterato, come dimostra l'esame del midollo osseo, dove frequentemente si riscontra una ridotta cellularità, con arresto della maturazione. La riduzione del pool granulocitario nei cirrotici con splenomegalia ed ipertensione portale è inoltre secondario ad una neutropenia distributiva, e forse anche ad una inibizione midollare causata da carenze vitaminiche.

La potenzialità dell'etanolo quale immunosoppressore della funzione dei neutrofili è stato dimostrato nei ratti. L'incidenza e la gravità delle sepsi da neutropenia secondaria all'alcol è prevenuta negli animali dall'utilizzo del G-CSF, che oltre a ridurre la neutropenia, aumenta l'afflusso dei neutrofili nella sede della infezione, riducendo il numero dei batteri nel liquido di lavaggio sottocutaneo e diminuendo l'incidenza della batteriemia negli animali trattati.

Il G-CSF si conferma un potente immunomodulatore che stimola il reclutamento dei neutrofili selettivamente nella sede dell'infezione migliorando il danno creato dall'alcol. Questo lavoro, come altri nel passato, dimostra la presenza di una difettosa chemiotassi causata dall'alcol etilico. Nell'uomo tuttavia i dati a disposizione sono alquanto controversi poiché il deficit di chemiotassi è stato trovato solo per concentrazioni di etanolo molto elevate. D'altra parte altri studi in vivo dimostrano una difettosa mobilitazione dei leucociti nei pazienti con lieve o discreta intossicazione da alcol etilico.

Diversa è però la valutazione del danno dei neutrofili a seconda dell'abuso acuto o cronico di alcol; nell'intossicazione acuta risultano inibite l'aderenza e la mobilitazione granulocitaria, mentre nell'alcolismo cronico si rilevano solamente difetti della chemiotassi. Restano da valutare, come causa di disfunzione granulocitaria, le alterazioni create dalla malnutrizione, cirrosi e altri fattori associati.

Alcuni lavori hanno avanzato l'ipotesi, che il siero di pazienti cirrotici contenga un inibitore della chemiotassi leucocitaria. Questo dato veniva avvalorato dall'evidenza che la compromissione della chemiotassi era presente anche quando granulociti normali venivano incubati con siero di pazienti cirrotici. La chemiotassi invece di granulociti di soggetti con cirrosi epatica poteva essere riportata alla norma dopo incubazione con siero di individui normali.

Questi lavori consentano di ipotizzare che nei pazienti cirrotici non vengano prodotti fattori fegato-dipendenti utili alla chemiotassi. Un altro studio inoltre mostrava come l'inibizione della attività chemotattica risultava associata ad un danno epatico acuto da alcol, che si normalizzava una volta risoltasi l'episodio acuto.

L'abuso cronico di etanolo sembra alterare anche altre funzioni granulocitarie. Nei ratti trattati con alcol etilico non veniva evidenziata differenza nella attività di killing leucocitario nei confronti dello *Streptococcus pneumoniae* tipo 6B o 37 e nei confronti dello *Stafilococco aureo* o *epidermidis*. La funzione di killing granulocitario era però significativamente ridotta nei confronti di *Streptococcus pneumoniae* tipo 10A, 14E e 19F. Questi risultati suggeriscono che l'ingestione cronica di etanolo induce un deficit ceppo specifico dell'attività battericida nei confronti di alcuni tipi di *Streptococcus pneumoniae* e propone la possibilità di una vaccinazione nei confronti di pazienti con immunodepressione alcol-correlata.

L'alcol etilico sembra mostrare inoltre un effetto deprimente sia sui macrofagi fissi tissutali che sulle cellule fagocitiche mononucleari in coltura.

Sebbene il sistema reticolo-endoteliale del fegato, sia notoriamente un importante filtro nei confronti della clearance delle batteriemie, pochi sono i lavori sperimentali condotti per valutare le funzioni delle cellule di Kupffer negli alcolisti e negli animali da esperimento trattati con dieta a base di alcol. Alcune funzioni macrofagiche sembrano alterate, ma non è stato possibile dimostrare un difetto della clearance epatica dei batteri nei ratti cirrotici, solamente studi, che hanno valutato il ritmo di clearance dell'albumina marcata, hanno evidenziato una compromissione della captazione epatica nei pazienti con cirrosi.

I macrofagi alveolari rappresentano la prima linea difensiva contro i microrganismi invasivi; topi trattati con etanolo mostravano infatti una compromissione della clearance polmonare degli pneumococchi, somministrati tramite aerosol, a cui spesso conseguivano polmoniti. Analogamente in animali da

esperimento è stato rilevato un rapporto diretto tra il grado di intossicazione alcolica e la compromissione della clearance degli stafilococchi inalati. Altri dati sperimentali mostrano che la clearance polmonare sembrava specifica per i batteri Gram negativi e non era rilevabile per gli stafilococchi.

Uno dei meccanismi di killing macrofagico è rappresentato dal rilascio di alcuni radicali ossidrilici, come l'anione superossido ed il perossido di idrogeno. Il consumo cronico di etanolo determina una disfunzione dei macrofagi alveolari, inibendo, quando stimolati, la produzione di radicali ossidrilici. Macrofagi alveolari di ratti trattati con forti dosi di alcol, rilasciano infatti, se stimolati, minor quantità di anione superossido e di perossido di idrogeno. I dati attualmente a disposizione suggeriscono che l'alcol etilico può danneggiare lo sviluppo della risposta immunitaria cellulare tramite un danno dei macrofagi, che sono le cellule che presentano l'antigene ai linfociti e le cellule responsabili della produzione di mediatori necessari allo sviluppo della risposta immunitaria specifica. Esperimenti su animali hanno dimostrato che l'etanolo previene la formazione di granulomi nei tessuti infettati, forse per inibizione delle risposte macrofagiche alle citochine prodotte dai linfociti T, di conseguenza l'incapacità del sistema immunitario a controllare la crescita intracellulare dei germi si esprime poi con una esagerata risposta infiammatoria, responsabile in minima parte del danno tissutale.

La neopterin serica, marker specifico della funzione macrofagica e dell'attivazione dei T linfociti, mostra negli alcolisti un livello più basso rispetto ai controlli, dato questo che conferma che i pazienti che abusano di alcol vanno incontro ad una soppressione della funzione macrofagica. Questo danno risulta però reversibile in tre settimane di astinenza.

Alterazione della III barriera immunitaria

L'abuso di alcol etilico è stato spesso associato con un'umentata incidenza di malattie infettive causate da microrganismi sia patogeni che opportunisti. La frequenza e la gravità delle infezioni negli alcolisti è spesso pronunciata suggerendo un danno anche del sistema immunitario specifico sia umorale che cellulare.

L'uso prolungato di alcol sembra aumentare i livelli di IgA e di IgM, dei linfociti T totali, dei linfociti CD4+ e del rapporto CD4/CD8, mentre riduce i livelli di IgG, dei linfociti CD8+, dei linfociti B, il numero e l'attività delle Natural Killer cells e di alcune subset linfocitarie. L'etanolo altera inoltre l'espressione dei marker di attivazione delle cellule CD4+ cioè il CD26.

Le cellule Natural Killer, caratterizzate a livello periferico dalle larg granular lymphocytes (LGL), sono le cellule le cui caratteristiche funzionali giocano un ruolo immunologicamente importante nella sorveglianza delle neoplasie, dell'emopoiesi, dei trapianti, ma anche nelle infezioni batteriche e virali. La citotossicità NK dipendente è mediata dalla lisi delle cellule non MHC indotta e dalla lisi cellulare anticorpo dipendente, sviluppata contro bersagli NK sensibili ed insensibili. La lisi dei bersagli non MHC indotta può iniziare quando le cellule NK non sono attivate, seguendo l'attivazione della Interleuchina 2.

L'attività dei linfociti NK della milza dei topi, tenuti a dieta di alcol, è soppressa, anche se l'importanza ed il reale ruolo dell'alcol etilico e dei suoi mediatori in questo campo non sono ancora ben conosciuti. Infatti l'alcol etilico, associato all'acetaldeide e all'acetato causano in vitro, alla concentrazione simile a quella riportata nel sangue, solo una piccola riduzione inferiore al 20% dell'attività NK, mentre in vivo, una concentrazione simile e per lo stesso tempo, causa approssimativamente una soppressione del 50%.

Questi risultati suggeriscono la presenza di altri mediatori della risposta NK dipendente, come quelli neuroendocrini, che possono venir inibiti dall'alcol etilico.

Recenti dati sperimentali hanno suggerito un importante ruolo dell'etanolo nell'indurre l'apoptosi dei timociti. In questi lavori le modificazioni apoptotiche indotte dall'alcol venivano accompagnate da una riduzione del potenziale mitocondriale di membrana, indicando oltre un'alterazione della funzione mitocondriale anche delle concentrazioni di glutatione nei timociti.

Riassumendo l'alcol etilico sembra causare l'atrofia del timo tramite:

- a) Induzione dell'apoptosi, causa più frequente di atrofia timica.
- b) Alterazione delle funzioni mitocondriali dei timociti, come indicato dalla riduzione del potenziale mitocondriale di membrana e da un aumento di alcune sottopopolazioni cellulari a bassa produzione di perossido di idrogeno.

- c) Alterazione dei meccanismi di difesa intracellulare, come indicato dalla deplezione di glutazione; caratteristico antiossidante intracellulare.
- d) Amplificazione dell'apoptosi timica causata dall'azione contemporanea di alcol ed infezioni.

Nei ratti a dieta di etanolo infatti la somministrazione di lipoproteina di E.coli amplifica l'apoptosi timica.

Oltre ad un danno timico l'alcol etilico può ridurre significativamente l'attività del TNF. Nei ratti un pretrattamento con Interferon gamma, aumenta significativamente la risposta polmonare del TNF, dopo stimolo con *Pneumocystis Carinii*, accentuando inoltre il reclutamento dei polimorfonucleati. L'etanolo sembra rendere inefficace il pretrattamento con Interferon gamma.

La normale attività battericida del siero umano può rappresentare un importante meccanismo di difesa contro taluni microrganismi. L'etanolo in volontari umani sembra inibire l'attività battericida del siero nei confronti di ceppi di *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* e *Citrobacter freundii*. L'infusione endovenosa di alcol etilico in animali da esperimento deprime inoltre i meccanismi battericidi del siero. Poiché l'incubazione del siero con etanolo non produce questo effetto, potrebbero essere responsabili del danno i suoi metaboliti, oppure l'alcol etilico portrebbe compromettere la produzione del complemento in vivo. Il deficit dell'attività battericida era limitato agli anticorpi della classe IgM, mentre non sono state evidenziate anomalie della via alternativa del complemento.

Nei pazienti con cirrosi alcolica tutte le classi di immunoglobuline seriche risultano aumentate per un'alterata regolazione di produzione di anticorpi. Sperimentalmente è stata dimostrata una ridotta captazione di antigeni e di complessi antigene-anticorpo nel fegato ed uno shunt secondario di antigeni verso la milza, in associazione con un'aumentata sintesi di anticorpi specifici. Questo effetto può essere responsabile di un sovraccarico dei normali meccanismi di clearance da parte delle cellule di Kupffer, con conseguente aumento della sintesi di anticorpi ad opera di altri organi del sistema reticoloendoteliale.

Nei pazienti con cirrosi epatica alcolica è presente inoltre una riduzione dei tassi sierici di complemento, a causa forse di una loro ridotta sintesi da parte del fegato, che comporta anche una alterazione della chemiotassi dei leucociti polimorfonucleati.

Il rapporto alcol etilico e disordini immunitari è avvalorato anche dall'astinenza, che consente in due settimane di migliorare l'immunodepressione T correlata, anche se sono necessari almeno due mesi di sobrietà per normalizzare l'immunità, in particolar modo quella cellulare.

Le infezioni dell'etilista

Introduzione

Il rapporto esistente tra alcol ed infezioni non è solamente quello determinato dall'immunodepressione secondaria all'abuso acuto o cronico di alcol etilico; esiste anche una correlazione tra incidenza di alcune patologie infettive e cirrosi alcolica, come pure il rischio di contrarre alcune malattie e/o di aggravarle è aumentato negli alcolisti.

Per tale motivo le infezioni dell'alcolista cronico possono essere suddivise in:

- a) Infezioni correlate all'immunodeficienza alcol indotta;
- b) Infezioni correlate al danno epatico alcol indotto;
- c) Infezioni correlate allo stile di vita degli alcolisti.

Infezioni correlate all'immunodeficienza alcol indotta

Infezioni polmonari

Le infezioni polmonari sono le patologie che hanno mostrato un più stretto e meglio documentato rapporto con l'alcolismo. La maggior parte degli studi valutati sono stati però purtroppo di tipo retrospettivo e oltre ciò molti alcolisti sono anche dei fumatori, condizione questa che rappresenta un ulteriore fattore di rischio di sviluppare una infezione polmonare.

In due studi condotti in Norvegia ed in Canada la mortalità per polmonite negli alcolisti risultava superiore di tre volte negli uomini e di sette volte nelle donne, nei confronti dei tassi di mortalità per polmonite che risultavano dalle statistiche ufficiali.

In uno studio autoptico forense la polmonite lobare era presente solamente negli alcolisti cronici,

mentre la tubercolosi era solo più frequente, enfatizzando il ruolo dell'alcol etilico quale fattore predisponente in queste patologie.

Una indagine scientifica condotta in era preantibiotica segnalava, che la prognosi della polmonite lobare era influenzata negativamente dall'abuso di etanolo. La mortalità dei pazienti che consumano quantità di alcol da eccessiva a discreta era del 49,9% e del 34,4% rispettivamente, nei confronti del 22,5% rilevabile nei pazienti che non assumevano alcol etilico o ne usavano minime quantità.

Forme di polmonite fulminanti possono svilupparsi in pazienti con patologia predisponente come alcolismo e diabete mellito. L'*Aeromonas idrophila* e la *Klebsiella pneumoniae* e lo stesso *Streptococcus pneumoniae* possono essere responsabili di polmoniti fulminanti, caratterizzate da emottisi, rapido deterioramento delle condizioni generali ed elevata percentuale di mortalità. Il decorso rapidamente fatale di pazienti con polmonite da *Klebsiella pneumoniae*, quantunque la terapia intensiva e antibiotici adeguati, non sono sufficientemente spiegabili con l'elevata virulenza del germe, ma necessitano di altri fattori, quale l'elevata suscettibilità alle infezioni e l'immunodepressione complessa alcol-correlata.

L'elevato tasso di mortalità precoce è probabilmente dovuto anche al fatto che gli alcolisti non si rendono conto della gravità della malattia e non avendo un buon rapporto con la struttura sanitaria, possono arrivare tardi alla diagnosi, quando la patologia polmonare è già divenuta batteriemica. L'alcolismo, in alcuni lavori della fine degli anni sessanta, era la condizione di base nel 35% delle polmoniti; queste patologie attualmente risultano il motivo di ricovero in Ospedale nel 17% degli alcolisti, nei confronti del 6,5% dei non etilisti. Il 72% dei ricoveri per polmonite, sembrava almeno inizialmente correlato con l'abuso di alcol etilico, ma il 60% era ricorso al medico tardivamente, inoltre nel 60% dei pazienti ricoverati la dipendenza dall'alcol interferì con il trattamento ospedaliero.

Gli anni di abuso alcolico influiscono inoltre nella incidenza della patologia polmonare. Nei giovani alcolisti è stato ritrovato una incidenza più elevata di affezione dell'apparato respiratorio, un quarto delle quali era rappresentato da polmoniti, ma nei soggetti con un maggior numero di anni di dipendenza la polmonite si ritrovava con frequenza doppia negli alcolisti rispetto ad un gruppo di controllo. Anche la polmonite recidivante ha nell'alcolismo acuto o cronico la più frequente condizione predisponente, rilevabile fino nel 40% dei casi.

Una recente indagine epidemiologica ha valutato gli aspetti eziologici e clinici delle polmoniti negli alcolisti. La diagnosi eziologica era possibile nel 70-75% dei casi, nel 54% con tecnica invasiva, nel 17% tramite emocoltura e solo nel 4% con l'esame batteriologico dell'espettorato. L'elevata incidenza delle forme batteriemiche e la bassa percentuale di diagnosi con metodiche non invasive giustifica il ricorso sistematico alla broncoscopia ed al prelievo seriato di emocolture in alcolisti con polmonite.

Lo *Streptococcus pneumoniae* ed i germi anaerobi rappresentano gli agenti eziologici più frequentemente rilevati (25% e 20% rispettivamente) seguiti dai batteri aerobi Gram negativi, *Mycobacterium tuberculosis* e *Coxiella Burneti*.

I quadri radiologici evidenziano addensamenti polmonari a pattern prevalentemente alveolare in tutti i pazienti, con percentuali elevate di escavazione nel contesto della lesione, che può raggiungere il 30% dei casi.

Elevata è ancor oggi la mortalità delle polmoniti dei pazienti alcolisti cronici, che può superare il 12,6% dei casi come pure il ricorso alla terapia intensiva utile nel 17-20% dei pazienti.

Polmonite da Streptococcus pneumoniae

In era preantibiotica il 90% delle polmoniti nei pazienti ospedalizzati era attribuibile allo pneumococco e la mortalità si aggirava nel 30% dei casi. L'utilizzo degli antibiotici ha permesso un controllo della mortalità che si è ridotto sotto il 10%, anche se non è stato ottenuto un calo significativo del numero di infezioni secondaria allo *Streptococcus pneumoniae*.

La reale incidenza delle infezioni pneumococciche è difficile da accertare, variando con l'età ed i fattori di rischio. Questa patologia è maggiore nei bambini e negli anziani, in parte dovuta alla ridotta capacità di queste fasce di popolazione di porre in atto una efficace risposta immunitaria. Altri gruppi a rischio comprendono pazienti con cardio-pneumopatie, diabete mellito, alcolismo, splenectomia, alterata produzione di immunoglobuline (LLL/B, plasmocitoma) o con deficit di opsonine (anemia drepanocitica).

Lo *Streptococcus pneumoniae* è presente nelle alte vie respiratorie nel 5-70% dei soggetti normali a

seconda delle casistiche studiate, dipendenti da fattori che ne predispongono la diffusione, come l'affollamento. L'ospite sano è di norma resistente all'induzione della polmonite da pneumococco e questa si sviluppa solo se le difese immunitarie sono danneggiate. Il germe risiede nelle alte vie respiratorie e si fa strada verso gli alveoli quando intervengono fattori predisponenti come la compromissione del riflesso della tosse, dell'attività mucociliare e della complessa attività microbica.

L'incidenza della polmonite pneumococcica negli alcolisti varia a seconda delle casistiche oscillando dal 10 al 28%. Non esiste però unanimità di vedute sul maggior rischio di mortalità di questa patologia nelle persone che abusano di alcol etilico, in quanto a fronte di casistiche che evidenziano un rischio elevato, superiore al 10% e di case report di polmoniti fulminanti in alcolisti, ne vengono riportate altre con percentuale non molto superiore al 3%, che è simile alla mortalità per polmonite dei pazienti immunocompetenti non etilisti. Anche la polmonite pneumococcica batteriémica non sembra per alcuni autori influenzare la prognosi in questi pazienti, fatta eccezione per quelli leucopenici o affetti anche da cirrosi.

Gli aspetti clinici della polmonite, specie negli alcolisti cronici, possono essere modificati dal ritardo della diagnosi, dalla sottostima che il paziente ha nei confronti dei disturbi e dalla immunodeficienza alcol-correlata.

La diagnosi di polmonite pneumococcica deve essere sempre sospettata, quando un alcolista cronico riferisce febbre, tosse, con un quadro radiologico di addensamento alveolare polmonare e deve essere sempre confermata da prelievi di materiale bronchioloalveolare, pleurico o ematico, che permetta di porre una diagnosi eziologica. L'aggressività diagnostica deve essere paragonabile a quella di tutte le polmoniti di pazienti immunodepressi, a cui a fronte di una diagnosi eziologicamente sicura corrisponde un trattamento efficace.

Anche se sono descritti ceppi di *Streptococcus pneumoniae* resistenti alla Penicillina, questa e i suoi derivati sintetici, come pure le cefalosporine ed i macrolidi rappresentano i farmaci di elezione, lasciando rifampicina e glicopeptidi solo ai casi di reale e documentata resistenza.

L'interesse crescente sull'impiego di vaccino a base di polisaccaridi pneumococcici è dovuta alla invariata incidenza della infezione da *Streptococcus pneumoniae*, come pure alla predominanza di alcuni sierotipi. Dato che questo prodotto si è dimostrato immunogeno nell'82% dei casi, risultando efficace nel prevenire la polmonite batteriémica nei giovani adulti, una singola vaccinazione antipneumococcica è raccomandata in pazienti con malattie cardiovascolari croniche, immunodepressione B correlata ed anche negli alcolisti cronici.

Affezioni pleuropolmonari da germi anaerobi

L'associazione tra alcolismo e malattie polmonari da germi anaerobi è oramai riconosciuta da molti anni. Questa patologia sembra causata dalla elevata prevalenza di malattie gengivo dentali negli alcolisti e dalla tendenza di questi pazienti ad aspirare le secrezioni del cavo faringeo nei momenti di stupore alcolico. Questo aspetto ben studiato negli ultimi anni ha permesso di rilevare che nei pazienti con depressione dello stato di coscienza l'aspirazione durante il sonno, presente anche nei soggetti normali, è più frequente e più intensa. L'alcol etilico, deprimendo la coscienza, può causare l'aspirazione di grossi volumi di secrezioni cariche di batteri; questa condizione è poi aggravata dalla possibile presenza di neutropenia, dalla alterazione delle funzioni granulocitarie e macrofagiche e dalla depressione mucociliare.

L'alcolismo era presente nel 25-33% dei pazienti con ascesso polmonare e nel 41% quando l'ascesso si associava ad una grave affezione gengivo-dentale. Nel 30% dei pazienti l'alcolismo era inoltre la causa di affezioni pleuropolmonari da anaerobi.

Le affezioni pleuro-polmonari da anaerobi possono essere classificate in:

- a) polmonite semplice;
- b) polmonite necrotizzante;
- c) ascesso polmonare;
- d) empiema.

Le infezioni pleuropolmonari conseguenti ad aspirazione di germi anaerobi o di flora mista aerobica ed anaerobica, sono da considerare però come una serie di alterazioni che possono sfumare l'una nell'altra. Il processo inizia con una polmonite caratterizzata dall'accumulo negli alveoli di edema e di cellule infiammatorie.

Le lesioni che conseguono ad aspirazione prediligono i segmenti dipendenti per gravità e specialmente i segmenti superiori dei lobi inferiori ed i posteriori dei lobi superiori. Oltre ciò il processo infettivo necrosante presenta la base sulla superficie pleurica e l'apice verso l'ilo con tendenza ad assumere un aspetto piramidale.

Quando la polmonite semplice non viene correttamente trattata può evolvere verso la forma necrosante e/o verso l'ascesso polmonare.

La polmonite necrosante è un processo lobare caratterizzato dalla epatizzazione del parenchima associato a multiple cavità, prodotte dalla necrosi tissutale, del diametro inferiore al centimetro.

L'ascesso polmonare è un processo analogo, ma con una o più cavità del diametro superiore al centimetro comunicante con un bronco. Queste cavità sono localizzate frequentemente nelle regioni subpleuriche del polmone.

Le dimensioni di queste patologie sono molto variabili: l'ascesso polmonare è di solito circondato da una fibrosi che tende a limitare l'estensione, mentre ciò non è presente nelle polmoniti necrosanti; l'estensione verso la periferia inoltre fa sì che da ultimo il processo interessi la pleura. Se questo avviene lentamente, come nell'ascesso polmonare, la pleura può andare incontro ad ispessimento e fibrosi; se invece il processo si estende rapidamente, la sierosa viene rapidamente superata ed insorge l'empima.

L'andamento ed il quadro clinico della polmonite da anaerobi è quanto mai variabile, in quanto può presentarsi talora in forma paucisintomatica, talaltra invece ad evoluzione rapida e fulminante.

I sintomi più frequenti sono la tosse con emissione di abbondante escreato maleodorante, febbre e dolore toracico puntorio, dimagrimento e sudorazione notturno.

La polmonite semplice da batteri anaerobi è caratterizzata in genere da un decorso acuto, spesso sottostimato che molte volte si complica (>90%). La presenza di febbre, tosse con escreato putrido o con emissione di materiale necrotico, febbre e dimagrimento da almeno due settimane in alcolisti cronici, devono sempre far sospettare una polmonite da anaerobi. La polmonite necrosante si caratterizza clinicamente con un decorso molto più grave con febbre elevata, malessere generale, talora ad andamento fulminante con mortalità ancora elevata, spesso superiore al 20%. Radiologicamente si presenta con aree multiple di escavazione, che interessano più di un lobo o che si sviluppano rapidamente nell'ambito di una polmonite semplice. L'ascesso polmonare si presenta invece con una patologia a lento decorso, caratterizzato da febbre, sudorazione, dimagrimento, leucocitosi, anemia e con reperto radiologico di una singola cavità, localizzata in un lobo o un segmento di dimensioni maggiori di 2 cm.

Se insorge un'empima la sintomatologia è in genere presente da alcune settimane associata a febbre e leucocitosi, in questi casi è sempre presente una concomitante infezione polmonare.

Gli studi batteriologici eseguiti nelle patologie polmonari da anaerobi dimostrano che spesso l'infezione è polimicrobica, dove possono essere isolati diversi tipi di anaerobi associati a batteri aerobi.

I germi più frequentemente isolati sono rappresentati da: *Bacteroides fragilis*, *Bacillus melanionigenicus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococchi*.

Gli aspetti clinici utili per identificare nei pazienti le infezioni da germi anaerobi sono:

- 1) Presenza di escreato o di empima maleodorante (40% dei casi).
- 2) Presenza di ascesso o empima polmonare (69% dei casi).
- 3) Quadro clinico ad andamento subacuto con sintomi perduranti da più di 7 giorni (57% dei casi).
- 4) Sospetta aspirazione quale meccanismo patogenetico (72% dei casi).

La polmonite semplice risponde sempre e rapidamente alla terapia antibiotica, come pure l'ascesso polmonare, basta che in questo ultimo caso la cavità drena in un bronco.

L'empima necessita frequentemente di un drenaggio, mentre la polmonite necrosante oltre di adeguata terapia antibiotica abbisogna di un attento controllo in terapia intensiva.

Polmonite da batteri aerobi Gram negativi

La polmonite da bacilli gram negativi aerobi rappresenta attualmente il 20% dei casi di polmonite comunitaria ed il 40-60% delle polmoniti nosocomiali. La mortalità di questa patologia è ancora elevata e malgrado la disponibilità di una antibiotico terapia corretta il 60% dei decessi per polmonite sono dovuti a questi microrganismi.

Le polmoniti da batteri aerobi gram negativi vengono acquisite per aspirazione endogena della flora orofaringea, per aerosolizzazione di particelle contenenti batteri e per diffusione ematogena.

Si ritiene che le polmoniti da bacilli aerobi Gram negativi siano più frequenti negli alcolisti.

In un gruppo di etilisti ambulatoriali questi patogeni sono stati isolati da colture di secreto faringeo nel 59% dei casi dei soggetti contro il 14% dei controlli.

La concentrazione dei germi isolati negli etilisti era notevolmente più elevata rispetto a quella rilevabile nei controlli e frequentemente venivano isolati germi del gruppo Klebsiella-Enterobacter.

Poiché il presunto meccanismo patogenetico delle infezioni è di solito l'aspirazione del contenuto oro-faringeo nell'albero tracheobronchiale, questo può spiegare l'associazione da tempo nota tra Klebsiella ed alcolismo.

La polmonite da Klebsiella pneumoniae interessa più del 50% dei pazienti alcolisti con broncopolmonite secondaria a batteri aerobi gram negativi. Le caratteristiche sono quelle di una polmonite lobare che nella metà dei casi interessa più lobi, che si manifesta con l'emissione di escreato molto viscoso, talora ematico. La formazione di ascessi interessa il 15% dei casi, mentre l'empima è presente nel 30% dei pazienti. Nel 27-60% dei casi la polmonite può presentarsi con le caratteristiche della batteriemia.

La mortalità di questa patologia rimane negli alcolisti molto elevata, con presenza di casi fulminati.

L'*Haemophilus influenzae* viene riconosciuto sempre più frequentemente quale causa di polmonite batterica dell'adulto e risulta inferiore solo alla Klebsiella come agente responsabile di polmonite da batteri aerobi gram negativi. L'aumento di questa patologia è stato attribuito al miglioramento delle tecniche batteriologiche e all'aumento del numero dei pazienti con immunodepressione.

L'*Haemophilus influenzae* viene acquisito molto frequentemente per aspirazione endogena ed infatti anticorpi circolanti contro ceppi di questo patogeno sono presenti nel 33% degli adulti e questo fatto, unitamente all'aumento della prevalenza della resistenza alla Ampicillina, spiega probabilmente il progressivo aumento della patogenicità di questo germe.

Alcuni lavori hanno dimostrato che la presenza di alcol etilico nel siero diminuiva la sua attività battericida nei confronti dell'*Haemophilus influenzae*.

L'alcolismo rappresenta però un fattore di rischio molto variabile in questa patologia, oscillante dallo 0 al 50%, per cui risulta molto difficile stabilire se l'incidenza e la gravità di questa patologia sono aumentate negli alcolisti.

La maggior parte dei lavori scientifici pubblicati conferma però che i limiti di età degli adulti con polmonite da *H. influenzae* variano da 20 a 80 anni, che la malattia sembra più frequente nei maschi e che i principali fattori di rischio sono rappresentati dalle pneumopatie croniche ostruttive e dall'alcolismo.

I sintomi clinici sono rappresentati da febbre, brividi tosse, emissione di escreato purulento dispnea nausea e vomito, frequente è l'emoftoe ed il dolore toracico puntorio. Delle due forme di polmonite quella batteriemia è causata nella maggior parte dei casi da ceppi capsulati di tipo b, che presenta inoltre una mortalità più elevata.

Gli aspetti radiologici non sono distinguibili da quelli dovuti ad altri tipi di polmonite batterica, presentandosi con infiltrati lobari o segmentari. L'interessamento può essere monolobare o plurilobare con preferenza per i lobi inferiori. La maggior parte dei ceppi di *H. influenzae* risulta ancora suscettibile all'Ampicillina, l'incidenza però dei ceppi ampicillino-resistenti è in aumento oscillando dal 10 al 25% a seconda delle casistiche. In questi casi può essere utilizzato con buoni risultati il Cloramfenicolo.

Tubercolosi

La tubercolosi è una patologia infettiva in aumento in tutti i paesi, anche in quelli industrializzati, in particolar modo dove, come in Siberia, sono aumentati i fattori di rischio caratterizzati da: disoccupazione, mancanza di un domicilio, alcolismo, infezione da virus dell'immunodeficienza umana e carcere.

A seguito della eradicazione della tubercolosi bovina, gli esseri umani rimangono l'unico importante serbatoio della tubercolosi.

L'associazione tra alcolismo e tubercolosi ed in particolar modo nella sua forma polmonare è evidente in molti paesi come Stati Uniti, Gran Bretagna, Danimarca, Jugoslavia e Australia, dove l'incidenza di nuovi casi di tubercolosi polmonare è più elevata negli alcolisti rispetto alla popolazione non etilista.

Quantunque la relazione tra alcolismo e tubercolosi è ampiamente accettata rimane da chiarire se il meccanismo patogenetico sia prevalentemente dipendente dall'immunodepressione alcol-correlata o dalle condizioni igienico sanitarie in cui vivono gli etilisti cronici. Questa difficoltà è accentuata dai deficit nutrizionali, associazione con malattie epatiche e fumo di sigaretta.

L'immunodeficienza T-correlata, evidenziata in alcuni lavori, come pure il TNF giocano un ruolo importante nell'associazione alcol etilico e tubercolosi. Anche in era pre-AIDS fu riscontrato una incidenza di nuovi casi di tubercolosi attiva in "homeless" alcolisti nell'1,6-2,2% nei confronti di un tasso dell'0,04% della popolazione generale, con una incidenza quindi di circa 50 volte superiore. Anche l'associazione carcere/alcolismo giocano un ruolo negativo nel rischio di contrarre la tubercolosi, come rilevato da studi radiologici, che hanno evidenziato una incidenza di tubercolosi attiva o pregressa sedici volte maggiore in etilisti rinchiusi in prigione rispetto a carcerati non alcolisti. Il tasso di positività della reazione di Mantoux era dell'80% negli etilisti cronici, nei confronti del 33% rilevato nei carcerati non bevitori.

Alimentazione incongrua, in particolar modo di tipo proteico, stato coniugale, occupazione, razza e fumo di sigarette sono considerati ulteriori fattori di rischio di contrarre la tubercolosi negli etilisti. Poiché l'abbondante consumo alcolico è più frequente nei forti fumatori, sono state valutate le correlazioni tra potus e fumo, mettendo in evidenza, che i pazienti con tubercolosi erano spesso forti fumatori e bevitori, ma tra i due fattori era l'alcol etilico e non il tabacco correlato indipendentemente alla tubercolosi.

La diagnosi di tubercolosi polmonare è legata, anche negli alcolisti, alla evidenza radiologica delle lesioni, alla positività della R. di Mantoux e alla presenza microscopica e/o colturale del *Mycobacterium tuberculosis* nell'espettorato. La radiografia del torace, per la capacità di identificare alterazioni macroscopiche della architettura polmonare è ancor oggi di estrema utilità nella diagnosi di tubercolosi polmonare. Le lesioni di dimensioni tali da essere visibili nella lastra, sono di solito associate con la presenza di grosse quantità di bacilli tubercolari vitali. I quadri radiologici del complesso primario, della zonite, della lobite e della miliare, sono spesso sufficienti per porre la diagnosi, anche nei casi con R. di Mantoux negativa o in assenza di bacilli nell'espettorato, la cui presenza esprime solo una forma bacillifera.

Le lesioni apicali di vecchia data, spesso ulcero fibrotiche, possono necessitare di ulteriori accertamenti per escludere la presenza di un processo attivo. In questi casi può essere utile lo studio del torace tramite una tomografia assiale computerizzata, associata o meno ad una broncoscopia e coadiuvata da un lavaggio bronco-alveolare.

Gli alcolisti, in particolar modo senza fissa dimora, possono ospitare lesioni polmonari attive o bacilli tubercolari in letargo, queste lesioni a cui viene dato dai pazienti scarso significato, possono determinare una disseminazione dell'infezione e una progressione della malattia.

I farmaci in uso ancor oggi nel trattamento della tubercolosi, in base alla loro dimostrata efficacia nello sterilizzare le lesioni sono nell'ordine, a partire da quello con efficacia più elevata: rifampicina, pirazinamide, isoniazide, streptomina ed etambutolo.

I due farmaci ad effetto sterilizzante più spiccato, rifampicina e pirazinamide, risultano particolarmente efficaci quando associati all'isoniazide. L'isoniazide, da solo o associata a farmaci a bassa attività sterilizzante è però meno efficace. I farmaci ad attività batteriostatica come l'etambutolo, non hanno una grande efficacia al fine di sterilizzare le lesioni, ma possono risultare utili nel prevenire l'emergenza di ceppi resistenti.

L'alcolismo, oltre ad essere associato ad una maggior frequenza di tubercolosi polmonare, pone importanti problemi per quanto riguarda la terapia. È difficile convincere infatti l'alcolista della necessità di un ricovero, anche perché frequentemente presenta problemi ad aderire alle regole ospedaliere e più spesso abbandona, rispetto ai non etilisti, la struttura sanitaria contro il parere del medico curante.

Dopo la dimissione tende inoltre ad assumere i farmaci in maniera errata, non si presenta alle visite di controllo e spesso viene perso nel follow-up, abbandonando il trattamento. Questi problemi sono quindi la causa di una elevata percentuale di recidive e una delle cause della comparsa di germi "multidrug resistant", patogeni per altro molto difficili da eradicare. Alcuni lavori segnalano una incidenza di recidiva in alcolisti affetti da tubercolosi polmonare da 2 a 3 volte superiore rispetto ai non alcolisti e talora con decorsi clinici più sfavorevoli.

Altri autori hanno evidenziato, che ad un anno dalla diagnosi solo il 50% di questi pazienti continuava ad assumere la terapia, oltre a presentare un maggior numero di complicanze legate al trattamento. Risulta infatti evidente al momento attuale, che un importante fattore di rischio correlato con l'epatopatia da isoniazide è l'ingestione di alcol.

L'analisi dei dati relativi alle campagne di trattamento preventivo attuate dal Center for Disease

Control rivela una incidenza complessiva di tossicità dello 0,7% per i non bevitori rispetto all'1,4% dei bevitori e del 2,6% dei forti bevitori. Pertanto l'assunzione di alcol etilico riveste una grande importanza quando si debba programmare un trattamento a base di isoniazide in pazienti affetti da tubercolosi.

Un tentativo per trattare pazienti etilisti affetti da tubercolosi può essere quello della "pulse therapy", cioè trattamento due, tre volte alla settimana con tre o quattro farmaci (Rifampicina, pirazinamide, isoniazide e/o etambutolo), da somministrare nei servizi di recupero per tossicodipendenti o nelle sedi delle organizzazioni di volontariato non governative, dove il paziente si reca per bisogni sociali.

Questo trattamento intermittente ambulatoriale ha dato, secondo alcuni autori, buoni risultati con bassa percentuale di recidive, dimostrando che se l'etilista cronico riesce ad adeguarsi alle strutture sanitarie o queste si adeguano ai bisogni dell'etilista, la risposta alla terapia ed il tasso di recidive non differiscono da quelli rilevabili nei pazienti affetti da tubercolosi, ma non alcolisti.

Era logico presupporre che, tenuto conto dell'aumentata incidenza della tubercolosi polmonare negli etilisti, vi potesse essere anche un associato aumento delle forme extrapolmonari; ma con l'eccezione della peritonite tubercolare, non vi sono nella letteratura dati che confermino una siffatta ipotesi.

Infezioni cutanee

Due patologie cutanee sono state recentemente associate all'abuso di alcol. Queste riguardavano un noto patogeno associato frequentemente all'alcolismo, lo *Streptococcus pneumoniae*, come causa di celluliti, ed una patologia cutanea recentemente focalizzata la fascite necrotizzante.

Ambedue trovano nello stile di vita e nelle condizioni igienico sanitarie in cui versano questi pazienti un importante fattore di rischio.

La cellulite da *Streptococcus pneumoniae*, da una review della letteratura appare come una patologia che sempre più colpisce pazienti immunodepressi e/o alcolisti, che si manifesta con bolle o lesioni ectimatose contornate da un alone violaceo, che quantunque una appropriata terapia antibiotica richiedono spesso un ricovero prolungato ed interventi chirurgici di sbrigliamento delle lesioni cutanee.

La fascite necrotizzante cranio-facciale è una grave infezione batterica rapidamente progressiva che coinvolge i piani fasciali superficiali della testa e del collo. I germi patogeni più frequentemente in causa sono lo *Streptococco* Beta emolitico di gruppo A, lo *Stafilococco* aureo e gli anaerobi obbligati. La malattia usualmente nasce da sorgenti dentarie o da traumi facciali anche minimi e si caratterizza con una necrosi fasciale rapidamente estensiva e con forme di tossicosi sistemica.

Tutti i pazienti con fascite necrotizzante cranio-cervicale hanno problemi di tipo immunodepressivo e tra questi i più frequenti sono il diabete mellito e l'alcolismo.

Endocardite batterica

L'endocardite batterica viene riportata da vari Autori nel 6-7% dei pazienti con cirrosi alcolica nei confronti del 3,4% di una casistica di controllo.

Sebbene non venga sottolineata l'associazione tra etilismo ed endocarditi, questa è stata notata in alcuni lavori con percentuali variabili dall'1 al 15%. Osservazioni cliniche e necroscopiche condotte su pazienti alcolisti con endocardite hanno sottolineato la frequenza della forma pneumococcica, associata spesso a polmonite e meningite rispettivamente nel 78,5 % e nel 64,2%. In questa patologia le emocolture risultano sempre positive.

In uno studio sui fattori che modificano la prognosi dell'endocardite batterica, la presenza di cirrosi e la storia di grave alcolismo avevano un impatto negativo, nei confronti della sopravvivenza con un tasso di mortalità superiore all'80%.

Alcune specie di Bartonelle sono considerati patogeni emergenti, conosciute in passato come causa della febbre delle trincee, successivamente come agente responsabile della malattia da graffio di gatto e della angiomatosi bacillare HIV-correlata e recentemente come causa di endocardite.

La Bartonella è una causa importante di endocardite ad emocoltura negativa, che può essere identificata tramite coltura su terreni elettivi, esami sierologici e tecniche di biologia molecolare. L'alcolismo e la mancanza di un domicilio stabile sono attualmente considerati i due più importanti fattori di rischio della endocardite da Bartonella quintana insorta su valvola nativa non lesionata.

Anche alcune patologie come la Difterite e la Listeriosi possono essere causa di endocardite in pazienti affetti da alcolismo cronico.

Meningite batterica

Malgrado la ben nota triade: meningite pneumococcica, polmonite ed endocardite, non vi sono dati certi sull'incidenza delle meningiti batteriche negli alcolisti. Alcolismo e cirrosi sono considerati fattori di rischio o condizioni basilari in talune ampie casistiche riguardanti le meningiti batteriche.

La cirrosi è riportata con un'incidenza del 18,5%, mentre l'alcolismo incideva a seconda delle casistiche dal 12,4 al 25,3%. Alcolismo e cirrosi influiscono negativamente sull'esito della meningite pneumococcica.

La mortalità della meningite pneumococcica è 4 volte più elevata nei pazienti con complicanze rispetto a quelli senza e l'alcolismo veniva incluso tra le malattie complicanti il decorso della meningite pneumococcica.

Difterite

La difterite è una malattia caratterizzata da una lunga storia, che sembrava negli ultimi decenni completamente scomparsa dai paesi industrializzati.

Dal Luglio 1972 al Dicembre 1975 nella zona di Seattle vi fu una epidemia di difterite e durante questo periodo vennero diagnosticati circa 500 casi di cui il 76% cutanea, il 16% rinofaringea e l'8% in forma combinata. La mortalità fu dello 0,9%, mentre le forme oculari incisero nel 3,6% in 4 delle quali si ebbe la perdita parziale o totale del visus. Il 60% dei casi di difterite originarono da una zona depressa della città ed il 75% dei soggetti infetti erano forti bevitori.

Dal 1990 una epidemia di difterite ha colpito la Russia e diversi casi sono stati registrati in Francia, caratterizzati da forme batteriemiche ed endocarditiche, che coinvolgono pazienti in gravi condizioni socio-economiche e dediti all'alcolismo.

Questi dati portano ad ipotizzare che il tipo di vita degli alcolisti e l'abitare in quartieri economicamente depressi rappresentano importanti fattori di rischio di contaminazione ambientale ad opera del *Corynebacterium diphtheriae* e della trasmissione interpersonale. Questi stessi problemi rendono difficile il controllo della malattia e sono responsabili del protrarsi dell'epidemia.

Listeriosi

L'infezione da *Listeria monocytogenes* produce un'ampia gamma di manifestazioni cliniche nell'adulto, ma le forme più comuni sono rappresentate dalla meningite, infezioni del SNC non meningitiche, batteriemie ed endocarditi.

La listeriosi, il più delle volte compare in pazienti con affezioni mielo e linfoproliferative o con immunodepressioni dovuta ad altre cause.

Anche l'alcolismo è stato segnalato come fattore di rischio in quanto, il danno macrofagico alcol indotto, aumenta la suscettibilità alle infezioni da germi intracellulari e quindi anche quelle da *Listeria*. L'etanolo, il diabete, le neoplasie ematologiche e l'immunodeficienza causata dall'insufficienza epatica favoriscono questa patologia.

L'incidenza delle infezioni da *Listeria monocytogenes* negli alcolisti oscilla dal 9 al 17% a seconda delle casistiche.

Altre patologie infettive

L'alcolismo è considerato la condizione predisponente, in maschi adulti, di infezione da *Actinomyces meyeri*, rara specie di Actinomicete responsabile, associata nei 2/3 dei casi a patologia batterica, di localizzazioni polmonari, che può tendere alla diffusione ematogena coinvolgendo altri organi. Questa patologia può necessitare, oltre che di diversi mesi di terapia con Penicillina anche di un trattamento chirurgico.

Alcune recenti lavori hanno riportato una relazione tra alcolismo ed infezione da *Paracoccidioidomycosis*, in quanto nella forma acuta o subacuta di questa patologia il 63% dei pazienti riferiva episodi di alcolismo in una o più occasioni, nei confronti del 17,6% di un gruppo di controllo. Questi risultati fanno supporre che l'alcolismo possa essere considerato un fattore predisponente e forse condizionante l'insorgenza e la progressione della paracoccidioidomycosi.

L'infezione da *Sporothrix schenckii* è stata spesso collegata all'alcolismo in più di un lavoro, a tal punto da assumere il titolo di "The syndrome of the alcoholic rose gardener", dalla descrizione di un

metalmecanico che passava le sue ore di riposo in preda ad una sbornia nel suo giardino coltivando rose. Un'ampia casistica in tema di sporotricosi sistemica ha messo in evidenza che il 37% di questa patologia colpiva pazienti etilisti. Gli Autori ritengono che l'associazione di un lavoro nei campi o giardini e l'alcolismo possono predisporre all'iniziale infezione da *Sporothrix*

Infezioni correlate al danno epatico alcol-indotto

Peritonite batterica spontanea

Le prime descrizioni di peritonite batterica spontanea in pazienti con cirrosi, associata o meno a batteriemia e causate da microrganismi di origine enterica, risalgono alla metà degli anni sessanta e furono confermate da lavori pubblicati negli anni successivi. Questa patologia era presente solo nella malattia epatica scompensata e l'ascite veniva considerata la condizione "sine qua non" di questa problematica.

La peritonite batterica spontanea si caratterizza con febbre (80% dei casi), dolori addominali (78%) e segni clinici di peritonite (65%). Nella maggior parte dei casi è presente leucocitosi, ma talora anche leucopenia. Il germe più comunemente isolato è l'*Escherichia coli* (36%) seguito dagli streptococchi (23%), pneumococchi (16%) ed *Aeromonas hydrophila* (8%).

La mortalità di questa patologia è ancora elevata ed è aggravata dalla presenza di alcolismo, encefalopatia portocavale, sindrome epatorenale, ittero ed ipoalbuminemia.

La patogenesi della peritonite batterica spontanea è presumibilmente da riferire ad una batteriemia ad origine intestinale, con infezione dell'ascite preesistente e successivo sviluppo di una peritonite clinicamente evidente. L'alcol etilico, per il noto effetto di danno sulla parete intestinale, può rappresentare in fattore favorente e l'immunodepressione alcol-correlata un fattore aggravante.

Batteriemie

Le batteriemie nei pazienti affetti da alcolismo possono avere numerose cause: alterazioni cutanee, della mucosa gastrointestinali e di quella respiratoria. Esistono però casi di batteriemia spontanea dove in sede anatomopatologica non è dimostrabile un'infezione biliare, urinaria, cutanea o gastrointestinale.

Il fegato, attraverso il suo sistema reticoloendoteliale rappresenta una delle principali sedi di clearance dei batteri dal sangue. Nella cirrosi si sviluppano frequentemente shunt artero-venosi, intra ed extra-patici e sono inoltre presenti, oltre un danno del sistema reticolo endoteliale, by-pass del letto capillare e flogosi ed ulcere della mucosa della parete del tubo digerente con elevata colonizzazione coliforme di questo tratto.

L'alcol etilico in questi pazienti è causa inoltre di un danno di parete della mucosa gastrointestinale, determina alterazione della funzione delle cellule di Kupffer, della produzione di opsonine e di fattori chemiotattici, che rendono ragione della maggior incidenza delle batteriemie spontanee nel paziente cirrotico, in particolar modo se alcolista.

Questa associazione di fenomeni patologici, pone le basi per lo sviluppo di batteriemie apparentemente spontanee a partenza dall'apparato digerente, in quanto i batteri possono superare la I barriera costituita dalla parete gastrointestinale e la II determinata dal filtro epatico.

Recentemente anche lo *Streptococco* di gruppo B, sta rappresentando una crescente causa di batteriemie, in particolar modo in pazienti anziani affetti da malattie del SNC ed alcolismo.

Ascesso pancreatico

L'alcolismo è una causa molto frequente di pancreatite sia acuta che cronica. Le complicanze infettive interessano il 29-30% dei pazienti con pancreatite acuta alcolica e tra queste le più importanti sono caratterizzate dalle batteriemie, polmoniti ed infezioni delle vie urinarie.

L'ascesso pancreatico incide nell'1-2,8% dei pazienti con pancreatite acuta.

Nella maggior parte dei casi i pazienti avevano risposto bene al trattamento della pancreatite e avevano presentato un peggioramento da 7 a 30 giorni dopo l'episodio acuto, caratterizzato da dolori addominali, nausea, vomito e febbre. La diagnosi può essere posta con l'ecografia e la TAC ed attualmente non risulta più necessaria una laparotomia esplorativa diagnostico-terapeutica, poiché, un drenaggio percutaneo ecoguidato, associato a terapia antibiotica sistemica, ne consentono la risoluzione in una percentuale di casi superiore all'80%.

Un accurato trattamento antibiotico è la condizione essenziale per raggiungere la guarigione, poiché nella maggior parte dei casi dagli ascessi pancreatici sono stati isolati germi enterici aerobi Gram negativi ed anaerobi.

Recentemente è stato descritto un ascesso pancreatico da *Eichenella corrodens* in un paziente con grave alcolismo.

Infezioni respiratorie da Herpes virus

Gravi forme di infezioni respiratorie da Herpes virus (CMV, HVS) sono state messe in evidenza in pazienti con alcolismo cronico e grave malattia epatica. Questi dati suggeriscono che nei pazienti con malattia epatica da alcol ed infezioni respiratorie non responsive al trattamento antibiotico standard, si debba sospettare anche una origine virale della patologia polmonare.

Data la possibilità di una terapia specifica a base di Ganciclovir o Aciclovir, nel sospetto di una infezione respiratoria da Herpes virus in pazienti con cirrosi alcolica è indicato eseguire oltre ai test sierologici e colture virali una broncoscopia con broncolavaggio e biopsia transbroncoalveolare.

Altre infezioni

Gli *Aeromonas* sono germi anaerobi facoltativi, Gram negativi, le cui principali riserve naturali sono caratterizzate da acqua e suolo. La maggior parte dei ceppi isolati da fonti umane proviene da sedi gastro-intestinali ed intra-addominali.

Alcune casistiche riportano un'incidenza di questi patogeni, in corso di peritonite batterica spontanea in cirrosi, del 6-7%. L'esposizione traumatica della cute e dei tessuti molli, muscoli ed ossa ad acqua e terra può causare infezioni, ma l'alcolismo e la cirrosi non si correlano con queste forme ma con le localizzazioni polmonari, con quelle gastrointestinali e con le batteriemie spontanee con o senza peritonite. È importante sottolineare che l'incidenza delle batteriemie da *Aeromonas* in corso di cirrosi può raggiungere il 20% dei casi.

Alcune specie del genere *Vibrio*, sono responsabili di gravi batteriemie, che si manifestano entro 24 ore dall'assunzione alimentare di ostriche crude. L'alcolismo era un fattore di rischio presente nel 40% dei pazienti, mentre il restante 60% era affetto da cirrosi. Il tasso di mortalità per le infezioni da *Vibrio* in questo gruppo superava il 45%. Solo le forme batteriemiche e quelle cutanee, caratterizzate da flemmone, erano legate all'alcolismo con o senza cirrosi.

Infezioni correlate allo stile di vita degli alcolisti

Epatite correlata al virus C

La storia naturale dell'infezione dovuta al virus C dell'epatite è ancor oggi non completamente chiarita.

La malattia ha una lunga latenza clinica e nel 70-80% sviluppa forme croniche. La certezza assoluta dell'evoluzione cronica si ha attraverso la biopsia epatica, che consente anche di valutare la gravità della malattia e l'evoluitività delle lesioni, tramite uno score istologico ed il confronto di biopsie seriate. La patologia è spesso asintomatica e quindi facilmente sottostimabile. Le epatiti croniche istologicamente documentate possono sviluppare cirrosi nel 20% dei casi, in circa 10 anni.

Il rischio di insorgenza del carcinoma epatocellulare è circa il 3% per anno nei pazienti con cirrosi HCV correlata, e questo rischio giustifica una sistematica sorveglianza dei pazienti con cirrosi.

Il virus C dell'epatite è responsabile di danni epatici ed extraepatici, rendendosi responsabile di disordini immunitari e sindromi linfoproliferative.

Nei pazienti con epatite cronica o con infezione da HCV senza danno epatico, sono frequenti la presenza di autoanticorpi organo specifici, in particolare LKM1, crioglobuline, glomerulonefriti, tiroiditi croniche, S. di Sjogren, porfiria cutanea tarda, lichen planus, anemia emolitica, porpora trombocitopenica e linfomi mh.

I rapporti tra alcol e virus dell'epatite C sono complessi e difficili da spiegare ma certamente l'aumentata incidenza dell'infezione dovuta a questo virus negli alcolisti e la maggior evoluitività della patologia epatica nei pazienti che presentano ambedue i fattori di rischio depongono a favore di uno legame tra alcol e HCV.

Numerosi sono i lavori che mettono in evidenza come la prevalenza dell'infezione da virus C del-

l'epatite sia molto aumentata nei pazienti che abusano di alcol etilico, nei confronti delle medie nazionali. La prevalenza dell'epatite C oscilla nelle casistiche internazionali dallo 0,7 al 3%, negli etilisti cronici incide invece nel 14% in Svezia, nel 20% in Francia, nel 24% in Polonia e raggiunge il 35,3 a New York (Tab II).

Svezia	14,0%	Polonia	24,0%
USA (Cincinnati)	18,4%	Taiwan	30,9%
Francia	20,3%	Giappone	32,2%
USA (Florida)	23,0%	USA(NewYork)	35,3%

Questo dato è avvalorato dal confronto della prevalenza dell'infezione da virus C negli alcolisti e nella popolazione non alcolista di Taiwan (30,9% versus 2,3%) e da quella in Giappone, dove è paragonabile a gruppi ad alto rischio, come quelli che avevano avuto trasfusioni, tatuaggi o che assumevano droga per via endovenosa (32,2 versus 39,4%).

Difficile però è spiegare la motivazione di questa elevata incidenza, anche se lo stile di vita di questa popolazione può comportare un maggior numero di ricoveri, di trattamenti con emoderivati e di terapia chirurgica.

La presenza di HCV era correlata in Polonia a pregresse trasfusioni e a storia familiare di alcolismo.

La gravità della malattia cronica indotta dall'HCV è con molta probabilità aggravata dall'abuso di alcol etilico, ma allo stesso tempo questa infezione è da considerare un importante cofattore nella patogenesi della malattia epatica nei pazienti alcolisti.

Solo il 20% dei pazienti etilisti cronici sviluppa malattia cronica di fegato quantunque il continuo abuso di alcol e l'HCV sembra apportare un importante contributo, infatti nel 21% degli alcolisti HCV positivi svedesi era presente un danno epatico istologicamente e clinicamente evidente, rispetto al 7% dei pazienti etilisti HCV negativi.

Uno studio simile condotto in Florida metteva in evidenza la presenza di malattia epatica nel 43% degli alcolisti HCV positivi, rispetto al 10% di quelli negativi. L'evoluitività del danno epatico negli alcolisti HCV positivi è stata valutata tramite studi istologici, infatti pazienti alcolisti HCV positivi, mostrano reperti caratterizzati da maggior grado di fibrosi e minor grado di piece-mal necrosis e di infiltrazione linfocitaria, specie per quanto riguarda la formazione dei follicoli, rispetto ai pazienti HCV positivi, ma non alcolisti.

Alterazioni epatocitarie, come degenerazione idropinica, steatosi e corpi acidofili, sono maggiormente presenti negli alcolisti nei confronti di quelli HCV positivi ma non alcolisti.

Questi reperti suggeriscono che l'alcol etilico ed il virus C dell'epatite amplificano mutuamente il danno epato cellulare.

Anche se il fattore eziologico più importante sembrava essere in passato l'alcol e non il virus, in più del 50 % dei pazienti alcolisti con cirrosi sono stati ritrovati anticorpi anti HCV e questo reperto era presente nell'80% di quelli con epatocarcinoma in cirrosi, indicando una relazione molto stretta tra evoluitività delle lesioni epatiche, alcol etilico e HCV. Questi dati così elevati non sembrano essere confermati da studi scozzesi, dove viene negato al virus C dell'epatite un ruolo come cofattore nello sviluppo del danno epatico negli etilisti.

Lo stretto rapporto tra HCV, alcol etilico e alterazioni epato cellulari è stato recentemente rivalutato da due lavori eseguiti uno a Taiwan e l'altro in Francia, che mostrano una elevata incidenza di danno epatico in alcolisti HCV positivi, la cui gravità sembra direttamente proporzionale all'incidenza dell'infezione virale. (Tab III)

	Taiwan	Francia
Epatite cronica	17,6%	13,6%
Cirrosi	29,5%	20,0%
Epatocarcinoma	44,4%	37,5%

Questi dati non autorizzano ad affermare che il virus C dell'epatite e l'etanolo sono strettamente legati, ma certo consigliano a tutti i portatori cronici di HCV di evitare bevande alcoliche e in tutti gli alcolisti di ricercare il virus C dell'epatite.

Virus dell'immunodeficienza umana

Il rapporto tra alcol e HIV è ancora più complesso di quello tra etanolo e HCV. L'alcol è una droga ricreativa e nei gruppi che ne fanno uso è stata recentemente dimostrata un'aumentata incidenza dell'infezione secondaria al virus dell'immunodeficienza umana.

I rapporti patogenetici tra HIV ed etanolo fanno persino sospettare che questa sostanza amplifichi la possibilità di contagio. Oltre ciò l'alcol causa un effetto immunosoppressivo diretto o indiretto tramite i suoi metaboliti, i deficit nutrizionali, lo stress ossidativo e la disfunzione dei neutrofili e del sistema immunitario specifico, risultando quindi un possibile cofattore di progressione della infezione verso la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita.

Il rapporto epidemiologico tra HIV ed etanolo è evidente, non solo nei pub e discoteche, dove la possibilità di associare queste due condizioni è molto frequente, ma anche tra coorti di omosessuali, come quelli di Boston, dove la prevalenza dell'infezione da HIV è bassa.

In quest'ultima categoria infatti i rapporti anali non protetti presentavano una incidenza molto elevata se correlata con l'abuso di alcol e la depressione.

I forti bevitori hanno sempre avuto, anche in era pre-AIDS, comportamenti sessuali a rischio per problemi di promiscuità, infedeltà e prostituzione.

I rapporti tra alcol etilico ed infezione da HIV possono essere così riassunti:

- a) L'etanolo è sempre stato utilizzato dagli uomini per ridurre le inibizioni, che contrastano con le reazioni interpersonali con il sesso femminile e con ogni altro soggetto umano degno di interesse sessuale.
- b) L'etanolo riduce le inibizioni di persone che ricercano sesso a rischio.
- c) L'etanolo consente di trovare scuse socialmente accettabili a non usare i profilattici.
- d) L'etanolo sembra aumentare il piacere sessuale, nei confronti dei profilattici che sembrano ridurlo.

Queste considerazioni fanno comprendere come le aspettative culturali, che circondano il consumo dell'alcol etilico ed i comportamenti sessuali richiedano, per ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV, un intervento di sanità pubblica sul problema alcol.

I rapporti patogenetici tra alcol e HIV sono ancora poco conosciuti, anche se l'alterazione della immunoregolazione ed i danni vascolari lo fanno supporre. I rapporti sinergici tra etanolo ed HIV, come con altre co-fattori, sembrano evidenti anche perché ambedue presentano lo stesso bersaglio e cioè il processo angiogenetico; alcol e virus sembrano causare nel ratto alterazioni vascolari multiple del fegato. Oltre ciò è ben comprensibile che tutto ciò che causa vasodilatazione, come può determinare l'alcol etilico, facilita l'introduzione di virus a tropismo per le cellule ematiche.

Rapida progressione dell'infezione da HIV, verso la sindrome da immunodeficienza acquisita, dopo la sierconversione, è rara ed è stata associata a coinfezione da CMV e HTLV 1. L'etanolo sembra causare un'accelerato decorso nei pazienti con infezione da HIV sopprimendo le funzioni T linfocitarie e stimolando la replicazione virale. L'abuso cronico di alcol etilico può alterare la funzione immunitaria ed esercitare un effetto soppressivo alterando alcune sottopopolazioni T linfocitarie.

I linfociti TCD4+ non sembrano subire nei primi 5 anni dalla sierconversione differenze significative nei pazienti che abusano o che non abusano di alcol; i linfociti TCD8+ invece subiscono un aumento significativo nei forti bevitori dopo 2 anni dalla infezione.

Una dieta a base di etanolo può essere inoltre uno dei cofattori imputati nell'accelerazione dell'infezione da HIV in quanto negli alcolisti cronici i livelli di Interleuchina 2, bassi dopo infezione da HIV, sembrano rimanere bassi. Inoltre gli elevati livelli di IL5 e IL6, prodotti in vitro dalle cellule spleniche stimolate dalla Concanavalina A, durante l'infezione da retrovirus vengono significativamente incrementati da diete a base di etanolo.

L'aumentato livello di IL4, causato dall'infezione retrovirale, non viene alterato da diete a base di alcol etilico, mentre la produzione di IL 10, ridotta dall'infezione da HIV, viene significativamente diminuita dall'etanolo, che amplifica anche la riduzione dei livelli di Interferon.

La dieta a base di alcol aumenta inoltre i già elevati livelli di TNF alfa, prodotto dalla cellule spleniche stimolate dalla LPS, dopo infezione da HIV, mentre i livelli di IL6, prodotti da queste cellule non vengono modificate. Sempre a livello sperimentale la proliferazione dei linfociti T, inibita dall'infezione da HIV, era ridotta da diete con abbondante etanolo, mentre nessun effetto era evidente nei linfociti B, già ridotti dall'infezione da retrovirus.

Questi risultati suggeriscono, che la dieta a base di alcol etilico, può aggravare la progressione della immunodeficienza HIV correlata, alterando la produzione delle citochine regolatrici dell'immunità.

L'alcolismo può agire anche indirettamente nell'accentuare la progressione dell'immunodepressione, causando bassi livelli di vitamina B12, che sembrano associati ad una più rapida progressione della sindrome da immunodeficienza acquisita. Anche la vitamina E sembra regolare l'immunità, in quanto la sua somministrazione amplifica le risposte immuni.

Questi studi sono ancora sperimentali, ma se confermati, potranno avere importanti implicazioni nella prevenzione dell'infezione da HIV e nella progressione della malattia.

Bibliografia

1. ANTONY V.B., GODBEY S.W., HOTT J.W., et al.: *Alcohol-induced inhibition of alveolar macrophage oxidant release in vivo and in vitro*. Alcohol Clin Exp Res, 17:389-93, 1993
2. APOTHELOZ C., REGAMEY C.: *Disseminated infection due to Actinomyces meyeri: case report and review*. Clin Infect Dis, 22:621-5, 1996
3. BEFRITS R., HEDMAN M., BLOMQUIST L., et al.: *Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease*. Scand J Gastroenterol, 30:1113-8, 1995
4. BEN-ELIYAHU S., PAGE G.G., YIRMIYA R., et al.: *Acute alcohol intoxication suppresses natural killer cell activity and promotes tumor metastasis*. Nat Med, 2:457-60, 1996
5. BIRD G.L., TIBBS C.J., ORTON D., et al.: *Does hepatitis C contribute to liver injury in alcohol abusers in the west of Scotland?* Eur J Gastroenterol Hepatol, 7:161-3, 1995
6. BLANK S.E., GALLUCCI R.M., WANG J.H., et al.: *Factors involved in modulation of NK cell activity by ethanol consumption*. Alcohol Alcohol Suppl, 2:439-45, 1994
7. CHANG T.T., LIN C.Y., CHOW N.H., et al.: *Hepatitis B and hepatitis C virus infection among chronic alcoholic patients with liver disease in Taiwan*. J Formos Med Assoc, 93:128-33, 1994
8. CHIAPPELLI F., KUNG M., LEE P., et al.: *Alcohol modulation of human normal T-cell activation, maturation, and migration*. Alcohol Clin Exp Res, 19:539-44, 1995
9. COELHO-LITTLE M.E., JEFFERS L.J., BERNSTEIN D.E., et al.: *Hepatitis C virus in alcoholic patients with and without clinically apparent liver disease*. Alcohol Clin Exp Res, 19:1173-6, 1995
10. CRUM R.M., GALAI N., COHN S., et al.: *Alcohol use and T-lymphocyte subsets among injection drug users with HIV-1 infection: a prospective analysis*. Alcohol Clin Exp Res, 20:364-71, 1996
11. DEGOS F.: *Natural history of hepatitis C virus infection*. Nephrol Dial Transplant, 11:16-8, 1996
12. DROBNIEWSKI F., TAYLER E., IGNATENKO N., et al.: *Tuberculosis in Siberia: an epidemiological and microbiological assessment*. Tuber Lung Dis, 77:199-206, 1996
13. D'SOUZA N.B., MANDUJANO J.F., NELSON S., et al.: *Alcohol ingestion impairs host defenses predisposing otherwise healthy mice to Pneumocystis carinii infection*. Alcohol Clin Exp Res, 19:1219-25, 1995
14. FERNANDEZ-SOLA J., JUNQUE A., ESTRUCH R., et al.: *High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia*. Arch Intern Med, 155:1649-54, 1995
15. FONG I.W., READ S., WAINBERG M.A., et al.: *Alcoholism and rapid progression to AIDS after seroconversion*. Clin Infect Dis, 19:337-8, 1994
16. FRIEDMAN L.N., WILLIAMS M.T., SINGH T.P., et al.: *Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City*. N Engl J Med, 334:828-33, 1996
17. GOULET V., MARCHETTI P.: *Listeriosis in 225 non-pregnant patients in 1992: clinical aspects and outcome in relation to predisposing conditions*. Scand J Infect Dis, 28:367-74, 1996
18. HENRICH D.E., SMITH T.L., SHOCKLEY W.W.: *Fatal craniocervical necrotizing fasciitis in an immunocompetent patient: a case report and literature review*. Head Neck, 17:351-7, 1995
19. HENSCHKE P.J.: *Infections in the elderly*. Med J Aust, 158:830-4, 1993
20. ISHII K., FURUDERA S., TANAKA S., et al.: *Chronic hepatitis C in alcoholic patients: studies with various HCV assay procedures*. Alcohol Alcohol Suppl, 1:71-6, 1993
21. ISHII K., SATA M., FURUDERA S., et al.: *Infection of C type hepatitis virus in patients with alcoholism. Studied by serum HCV antibody of C100-3 and 2nd generation*. Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison, 27:180-8, 1992
22. JAREO P.W., PREHEIM L.C., LISTER P.D., et al.: *The effect of ethanol ingestion on killing of Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis by rat neutrophils*. Alcohol Alcohol, 30:311-8, 1995
23. JONG G.M., HSIUE T.R., CHEN C.R., et al.: *Rapidly fatal outcome of bacteremic Klebsiella pneumoniae pneumonia in alcoholics*. Chest, 107:214-7, 1995
24. KRALOVIC S.M., HUTCHINS M.G., SMULIAN A.G.: *Pancreatic abscess due to Eikenella corrodens in association with severe ethanolism*. Clin Infect Dis, 20:198-9, 1995
25. KRONFOL Z., NAIR M., HILL E., et al.: *Immune Function in alcoholism: a controlled study*. Alcohol Clin Exp Res, 17:279-83, 1993

26. LANG C.H., MOLINA P.E., ABUMRAD N.N.: *Granulocyte colony-stimulating factor prevents ethanol-induced impairment in host defense in septic rats.* Alcohol Clin Exp Res, 17:1268-74, 1993
27. LASKUS T., RADKOWSKI M., LUPA E., et al.: *Prevalence of markers hepatitis viruses in out-patient alcoholics.* J Hepatol, 15:174-8, 1992
28. LAWLOR M.T., CROWE H.M., QUINTILIANI R.: *Cellulitis due to Streptococcus pneumoniae: case report and review.* Clin Infect Dis, 14:247-50, 1992
29. LLORENTE J.L., ZALACAIN R., GAZTELURRUTIA L., et al.: *Pneumonia in alcoholic patients: the clinical and etiological characteristics.* Arch Bronconeumol, 30:136-40, 1994
30. MARRIE T.J.: *Bacteraemic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease.* I Infect, 24:247-55, 1992
31. MARTINEZ R., MOYA M.J.: *The relationship between paracoccidioidomycosis and alcoholism.* Rev Saude Publica, 26:12-6, 1992
32. MENDENHALL C.L., MORITZ T., ROUSTER S., et al.: *Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. The VA Cooperative Study Group 275.* Am J Gastroenterol, 88:1022-6, 1993
33. MILI F., FLANDERS W.D., BORING J.R., et al.: *The associations of alcohol drinking and drinking cessation to measures of the immune system in middle-aged men.* Alcohol Clin Exp Res, 16:688-94, 1992
34. MUNOZ P., LLANCAQUEO A., RODRIGUEZ-CREIXEMS M., et al.: *Group B streptococcus bacteremia in non-pregnant adults.* Arch Intern Med, 157:213-6, 1997
35. NAKANO M., MARUYAMA K., OKUYAMA K., et al.: *The characteristics of alcoholics with HCV infection: histopathologic comparison with alcoholics without HCV infection and chronic type C hepatitis.* Alcohol Alcohol Suppl, 1:35-40, 1993
36. NELSON S., MASON C., BAGBY G., et al.: *Alcohol, tumor necrosis factor, and tuberculosis.* Alcohol Clin Exp Res, 19:17-24, 1995
37. NOVACEK G., PLACHETZKY U., POTZI R., et al.: *Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis-role of etiology of liver disease.* J Hepatol, 22:576-82, 1995
38. O'HANLON M., SALTER S., SCULL D., et al.: *Neopterin levels in alcohol-dependent patients.* Ann Clin Biochem, 33:536-9, 1996
39. PATEY O., BIMET F., RIEGEL P., et al.: *Clinical and molecular study of Corynebacterium diphtheriae systemic infections in France. Coryne Study Group.* J Clin Microbiol, 35:441-5, 1997
40. POL S., DURAND F., BERNUAU J., et al.: *Herpesvirus infection of the respiratory tract in patients with alcoholic hepatitis.* Alcohol Clin Exp Res, 16:979-81, 1992
41. POYNARD T., BEDOSSA P., OPOLO P.: *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Obsvirc, Metavir, Clinivir, and Dosvirc groups.* Lancet, 349:825-32, 1997
42. RAOULT D., FOURNIER P.E., DRANCOURT M., et al.: *Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis.* Ann Intern Med, 125:646-52, 1996
43. REYNOLDS H.Y.: *Pulmonary host defenses.* Alcohol Clin Exp Res, 19:6-10, 1995
44. ROSMAN A.S., WARAICH A., GALVIN K., et al.: *Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population.* Am J Gastroenterol, 91:498-505, 1996
45. SHILLINGTON A.M., COTTLER L.B., COMPTON W.M., et al.: *Is there a relationship between "heavy drinking" and HIV high risk sexual behaviors among general population subjects?* Int J Addict, 30:1453-78, 1995
46. SPACH D.H., KANTER A.S., DOUGHERTY M.J., et al.: *Bartonella (Rochalimaea) quintana bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism.* N Engl J Med, 332:424-8, 1995
47. STROBEL M., ERTLEN P., MARIE-SAINT GERMAIN E., et al.: *Alcoholism and severe pneumococcal infection. Apropos of a case of purpura fulminans caused by Streptococcus pneumoniae.* Rev Med Interne, 14:46-8, 1993
48. TAKANO Y., ASAO Y., KOHRI Y., et al.: *Fulminant pneumonia and sepsis due to Aeromonas hydrophila in an alcohol abuser.* Intern Med, 35:410-2, 1996
49. TANG A.M., GRAHAM N.M., CHANDRA R.K., et al.: *Low serum vitamin B-12 concentrations are associated with faster human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) disease progression.* J Nutr, 127:345-51, 1997
50. THOMSEN J.L.: *Diseases of the airways and lungs in forensic autopsy material of alcoholics.* Med Sci Law, 37:23-6, 1997
51. TONNESEN H., KAISER A.H., NIELSEN B.B., et al.: *Reversibility of alcohol-induced immune depression.* Br J Addict, 87:1025-8, 1992
52. WANG J.F., SPITZER J.J.: *Alcohol-induced thymocyte apoptosis is accompanied by impaired mitochondrial function.* Alcohol, 14:99-105, 1997
53. WANG Y., HUANG D.S., GIGER P.T., et al.: *Ethanol-induced modulation of cytokine production by splenocytes during murine retrovirus infection causing murine AIDS.* Alcohol Clin Exp Res, 17:1035-9, 1993
54. WANG Y., WATSON R.R.: *Ethanol, immune responses, and murine AIDS: the role of vitamin E as an immunostimulant and antioxidant.* Alcohol, 11:75-84, 1994
55. WATSON R.R., BORGS P., WITTE M., et al.: *Alcohol, immunomodulation, and disease.* Alcohol Alcohol, 29:131-9, 1994
56. WATZL B., WATSON R.R.: *Role of alcohol abuse in nutritional immunosuppression.* J Nutr, 122:733-7, 1992
57. WITTLE M.H., BORGS P., WAY D.L., et al.: *AIDS, alcohol, endothelium, and immunity.* Alcohol, 11:91-7, 1994
58. WU W.J., PRUETT S.B.: *Suppression of splenic natural killer cell activity in a mouse model for binge drinking. Direct effects of ethanol and its major metabolites are not primarily responsible for decreased natural killer cell activity.* J Pharmacol Exp Ther, 278:1325-30, 1996
59. ZARSKI J.P., THELU M.A., MOULIN C., et al.: *Interest of the detection of hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. Comparison with the HBV status.* J Hepatol, 17:10-4, 1993