

A. VALLI, C. COMOTTI, P. DEGETTO, A. NICCOLINI, R. MIDIRI,
M. MAZZON & C. ROVATI

IL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO DELLA FUNZIONE RENALE NELL'AVVELENAMENTO DA FUNGHI

(in particolare Genere *Amanita* e *Cortinarius*)

Riassunto - A. VALLI, C. COMOTTI, P. DEGETTO, A. NICCOLINI, R. MIDIRI, M. MAZZON & C. ROVATI - Il trattamento sostitutivo della funzione renale nell'avvelenamento da funghi (in particolare genere *Amanita* e *Cortinarius*).

L'Insufficienza renale Acuta nell'intossicazione da funghi in genere, è spesso secondaria ad ipovolemia da disidratazione, per il vomito, e/o la diarrea. La stessa regola vale per le intossicazioni da Amanite, mentre per i Cortinari (*orellanus* e *speciosissimus*) può presentarsi come quadro di esordio.

In tutti i casi di avvelenamento quindi è necessario attivare obbligatoriamente alcune procedure.

1. Fare una diagnosi precoce identificando con l'aiuto di tavole e di esperti il tipo di fungo ingerito.
2. Studiare in modo sistematico i materiali organici (vomito, materiale fecale, urine). Ricerca delle spore e dosaggio delle sostanze tossiche nel sangue.
3. Anamnesi dettagliata nell'ambiente familiare.
4. Riequilibrio idro-elettrolitico.
5. Allontamento della sostanza tossica (gastrolusi, diuresi forzata, clisteri evacuativi, trattamento plasmferetico).
6. Trattamento dei difetti di coagulazione e sostituzione dei fattori plasmatici (nei casi di *Amanita*).
7. Trattamento eparinico in caso di DIC.
8. Trattamento sostitutivo della funzione renale: Emodialisi, Dialisi Peritoneale, Emoperfusione, Emofiltrazione, modulati in base allo stato generale del paziente, sui valori pressori, grado di insufficienza renale e tempo di latenza del tossico.

PREMESSE

L'intossicazione da funghi in Trentino non è un'evenienza rara dato che un'indagine sistematica condotta negli ultimi otto anni, ha permesso di evidenziare 380 casi di avvelenamento nella sola Provincia.

Dal 1980 ad oggi sono stati ricoverati presso il nostro ospedale oltre 20 casi di Intossicazione da Amanita Phalloides, quattro dei quali mortali, e due da funghi del genere Cortinarius.

La Divisione di Nefrologia e Dialisi è stata spesso coinvolta nella terapia di tali pazienti, sia per contribuire al ripristino del bilancio idroelettrolitico, al fine di prevenire l'IRA su base funzionale, sia per attuare metodiche depurative o di supporto epatico particolari (Emodialisi, emoperfusione, plasmaferesi) allo scopo di limitare i gravi disordini metabolici che tali funghi sono in grado di produrre.

INTOSSICAZIONE DA FUNGHI DEL GENERE AMANITA

Le tre specie incriminate sono l'amanita phalloides, l'a. virosa e l'a. verna. (3) (4)

I veleni, presenti in tali funghi sono raggruppabili in tre grandi classi:

- a) Falloidine, frazionate in cinque composti (falloidina, falloina, fallocidina, fallisina e fallina B), b), Amanitine (alfa, beta, gamma, delta, epsilon), (17) (7),
- c) Altre sostanze (fallina, amanullina, fallina A e antanamide).

Mentre le falloidine sono quantitativamente e qualitativamente meno tossiche (1), grande importanza da questo punto di vista rivestono le amanitine. Trattasi di composti ciclopeptidici, formati da aminoacidi tra loro legati a creare un anello continuo riconducibile ad uno scheletro octapeptidico con peso molecolare inferiore a 1000 Daltons.

Secondo determinazioni spettrofotometriche 100 gr di amanita Phalloides fresca contengono approssimativamente: 10 mg di falloidina, 8 mg di alfa-amanitina, 5 mg di beta-amanitina e solo tracce di altre tossine (Tyler e coll 1976, Wieland e coll 1969). La D. L. 100, ovvero la dose letale per il cento per cento degli animali trattati, è compresa tra 0,1-0, 2mg/kg/animale. Un carpofofo di una amanita phalloides di medie dimensioni contiene dai 5 agli 8 mg di amanitine ed è perciò sufficiente ad uccidere un uomo (8).

Penetrate nell'organismo le tossine svolgono la loro azione a livello del tubo gastro-enterico con coinvolgimento della mucosa gastrica, duodenale, digiunale e ileale.

Lesi la barriera intestinale passano in circolo e raggiungono l'organo bersaglio, il fegato.

Mentre le fallotossine hanno azione tossica diretta solo sul fegato, le amanitotossine, secondo alcuni autori, l'avrebbero anche sul rene (10).

L'azione tossica prevalente viene espletata a livello del nucleo delle cellule epatiche e consiste in un'inibizione specifica della RNA polimerasi B. Ne consegue un blocco della sintesi delle proteine e degli enzimi essenziali per la vita delle cellule con morte delle stesse (11) (7) (8).

Peculiare dell'avvelenamento da amanita phalloides è il periodo di latenza, variabile dalle 6 alle 14 ore, tra l'ingestione dei funghi e la comparsa della sintomatologia gastroenterica («fase coleriforme») con dolori addominali, vomito e scariche diarroiche subentranti.

Segue, dopo circa 48 ore, la «fase dell'epatite anitterica o del danno epatico» caratterizzata da innalzamento delle transaminasi, e delle latticodeidrogenasi, ipoglicemia e caduta della attività protrombinica.

La quarta fase è quella della «insufficienza epatica o caduta dei fattori della coagulazione» con abbassamento dell'attività protrombinica anche al di sotto del 10%, iperbilirubinemia, iperammoniemia e caduta degli enzimi epatici.

L'evoluzione successiva può essere duplice:

- a) lenta risoluzione del quadro con rinormalizzazione degli enzimi epatici
- b) ulteriore caduta degli stessi, persistenza di bassi valori di attività protrombinica, aumento dell'aminoacidemia e morte per coma epatico accompagnata da emorragie infrenabili (5) (7).

TRATTAMENTO DELL'INTOSSICAZIONE E PREVENZIONE DELL'I.R.A.

Lo scopo principale di una terapia disintossicante deve essere quello di allontanare o inattivare le tossine presenti nell'organismo.

Pertanto si impone un intervento precoce mediante catarsi salina, somministrazione di carbone attivo, neomicina o penicillina (5).

Il ricorso a tecniche detossicanti più sofisticate (plasmaferesi ed emoperfusione) è oggi abbandonato per la mancanza di un razionale terapeutico (16) (12).

La terapia cardine consigliata da tutti gli AA resta da fare l'instaurazione precoce di una diuresi forzata (superiore ai 300 ml/ora), il riequilibrio idroelettrolitico ed acido-basico (16).

Tale terapia va continuata fino alla terza giornata dato il ritrovamento delle amanitotossine nelle urine fino a 48-60 ore dopo l'intossicazione.

Comunque, la rapida correzione degli squilibri idro-elettrolitici costituisce il punto terapeutico fondamentale per la preservazione di una buona funzione renale date le cospicue perdite di acqua e sali dovute alla grave e prolungata sintomatologia gastroenterica (6).

Il ricorso a trattamenti sostitutivi della funzione renale (emodialisi, emofil-

trazione, dialisi peritoneale) può essere evitato monitorando accuratamente i precedenti parametri (7).

Nel caso di insuccesso del trattamento preventivo, è necessario ricorrere il più precocemente possibile ai trattamenti sostitutivi sopramenzionati, prediligendo ogni singola metodica a seconda della necessità del paziente.

INTOSSICAZIONE DA FUNGHI GENERE CORTINARIUS

Il genere dei cortinari comprende oltre 3000 funghi non ancora del tutto classificati. Tra le varie specie tossiche segnalate in letteratura ricordiamo: ORELLANUS (Grzymala), SPECIOSISSIMUS (Kuhner), ORELLANOIDES, (Henry) VITELLINUS (Moser), SPLENDENS (Chapuis), VENENOSUS (Kawamura etc.).

Due tossine sono state estratte dal fungo chiamate tossina I e II (14) (2). La tossina I ad azione lenta è identificabile nella ORELLANINA biperidina, 3-3', 4-4', 1-1' diossi, 2-2' biperidina. Termo e pH stabile, fotosensibile (U. V) con perdita di tossicità. Esposta a radiazioni U. V. emette fluorescenza blu turchese. Si tratta di un composto cationico che interagisce con l'ossigeno con produzione di superossidi lesivi per la membrana cellulare determinando deplezione di NADP ridotto (Alterazione della catena respiratoria). La tossina II, ad azione rapida è un composto aromatico di 13-18 atomi di C, termolabile, pH labile, fotostabile, non attiva per via gastrica e con neurotropismo dubbio (14). Solo la tossina I avrebbe una azione lesiva diretta sul rene mentre la II non svolgerebbe una parte attiva nell'intossicazione.

SINDROME ORELLANICA

Tale sindrome è caratterizzata da un periodo di latenza, o di silenzio sintomatologico, variabile (in media due, tre giorni). Dopo questa fase compaiono i primi disturbi prevalentemente gastroenterici: secchezza del cavo orale, nausea, vomito, epigastralgie, diarrea a volte melanica con imponenti perdite idriche.

Seguono alcuni giorni di completa remissione clinica (7-10) dopo di che: dolori lombari, tremori, crampi muscolari, cefalea; nei casi più gravi segni meningei e coma (non costante); il quadro può evolvere fino all'oliguria ed alla franca insufficienza renale non reversibile (13).

TRATTAMENTO DELLA INSUFFICIENZA RENALE DA CORTINARI

L'approccio nefrologico al paziente con intossicazione da cortinari deve tendere a proteggere in tutti i modi possibili il tubulo renale dall'effetto della tossina. L'ideale sarebbe cogliere il paziente nella prima fase. In tal caso un riequilibrio idroelettrolitico e metabolico con l'induzione di una diuresi elevata e l'uso del mannitolo potrebbero essere vantaggiosi (9).

Purtroppo spesso i pazienti giungono all'osservazione già con I.R. conclamata. In questa fase tardiva è possibile agire sulla funzione renale solo in minima parte in quanto gli effetti nocivi della tossina si sono già manifestati. È comunque possibile e doveroso un riequilibrio idro-elettrolitico.

Nel caso di I.R.A. va instaurato precocemente un trattamento sostitutivo della funzione renale con emodialisi o dialisi peritoneale. Abbiamo potuto constatare come, dopo circa 8-10 giorni dall'assunzione del fungo, nessun'altra tecnica di depurazione (emoperfusione, plasmaferesi, emofiltrazione) sia stata in grado di ridurre la lesività del tossico in quanto ormai ampiamente fissato ai tessuti, in particolare renale (15).

CONCLUSIONI

1. Mentre l'I.R.A., nell'intossicazione da funghi del genere Amanita è generalmente secondaria a disidratazione e quindi evitabile instaurando precocemente un'idonea terapia idroelettrolitica, nell'avvelenamento da Cortinari, data la specifica lesività della tossina sul tubulo renale ed il ritardo nella diagnosi (ad insufficienza renale già instaurata) ciò è praticamente inattuabile.

Ad I.R.A. conclamata la terapia sostitutiva della funzione renale viene condotta con l'inserimento del paziente in un programma dialitico cronico, e di trapianto renale (età permettendo). L'inutilità da noi dimostrata di metodiche depurative, come la plasmaferesi, l'emoperfusione o l'emofiltrazione, in questo tipo di intossicazione e l'alta incidenza di avvelenamenti da funghi riscontrata (380 casi in 8 anni nella sola provincia di Trento), impongono la necessità di:

1. Un'adeguata campagna di sensibilizzazione preventiva
2. Creazione di una consulenza micologica organizzata
3. Necessità di un registro delle intossicazioni da funghi
4. Ricovero precoce per monitoraggio dei gruppi a rischio
5. Protocolli terapeutici adatti al tipo di intossicazione ed alle caratteristiche del paziente
6. Specializzazione di alcuni laboratori nella ricerca dei tossici

BIBLIOGRAFIA

1. ANDARY C., PRIVAT G., et all.: Teneur comparative en Amanitines de differentes agaricales toxiques d'Europe: Documents Mycologiques. Fasc. 3738, Vol 10: 61-69 (1979).
2. ANTKOWIAK W.Z., GESSNER W. P.: The structures of orellanine and orelline. Tetrahedon Letters 21: 1931 (1979).
3. ARIETTI N., TOMASI R.: I funghi Velenosi, Edagricole (1975).
4. AZZARETTI G., GALLI R., BERNINI A., POLANI F.: Funghi velenosi. Edit. La Tipotecnica 41-43 (1987).
5. BOZZA MARRUBINI M.L., GHEZZI LAURENZI R., UCCELLI P.: Intossicazioni acute. O.E.M.F. 1019-1021 (1987).
6. COSTANTINO D., Micetismo da Amanita Phalloides: Anestesia e Rianimazione Vol 18, 3, 223-233 (1977).
7. COSTANTINO D., FIUME L., BUSI C., BREGA A. etc: Contributo allo studio della Cinetica della Amanitina nell'Uomo. «Intossicazione da Amanita Phalloides», Ediz. Anestesia e Rianimazione-Milano (1977).
8. FAULSTICH H., KOMMEREL B., WIELAND TH., «Amanita Toxins and poisoning» Edit. Verlag G., New York (1980).
9. FAVRE H., LESKI M., et all.: Le cortinarius orellanus: un champignon toxique provoquant une insuffisance renale aegue retardee. Schweiz. Med. Wochen. 33: 1097 (1976).
10. FIUME L., MARINOZZI V., et all: The effects of Amanitin poisoning on mouse. Kidney Br. J. exp. Path., 50-270 (1969).
11. FIUME L., LASCHI C.: Lesioni ultrastrutturali prodotte nelle cellule parenchimali epatiche dalla falloidina e dall'amanitina. Sperimentale 118: 288 (1968).
12. FORT J., CANTARELL C., et all: Plasmaseparacion en la intoxicacion por amanita phalloides. Med. Clin. Vol 82 n 17: 740-750 (1984).
13. GRZYMALA S.: Etude clinique des intoxications par les champignon du genre Cortinarius Orellanus fries. Bull. Med. Leg. Toxicol. Med. 8: 60 (1965).
14. PRAST H., WERMER E.R., PFALLER W., MOSER M.: Toxic properties of the mushroom cortinarius orellanus. Arch Toxicol 62: 81-88 (1988).
15. ROVATI C., et al: Trattamento dell'insufficienza renale acuta da cortinarius orellanus (in corso di pubblicazione). I Congr. Naz. Intossicazione da Funghi, Rovereto (1988).
16. VESCONI S., LANGER M., COSTANTINO D., et all.: Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. Critical Care Med. Vol 13 n 5: 402-406 (1985).
17. WIELAND TH.: peptides of Poisonous Amanita Mushrooms. Edit. Springer-Verlag (1986).

Indirizzo degli autori:

A. Valli - C. Comotti - P. Degetto - A. Niccolini - R. Midiri - M. Mazzon & C. Rovati
U. O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Chiara - 38100 Trento